



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



Année: 2020

Thèse N°: 235

PREMIER CAS MAROCAIN D'INFECTION CHRONIQUE À EPSTEIN BARR VIRUS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR :

Madame Fatima Zahrae ELMANSOURI

Née le 28 Janvier 1994 à OUZZANE

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Epstein Barr virus - Infection chronique - Anévrisme - Vascularite - Allogreffe de moelle osseuse

Membres du Jury :

Monsieur Idris LAHLOU AMINE

Professeur de Microbiologie

Monsieur Youssef SEKKECH

Professeur de Medecine Interne

Madame Wafa AMMOURI

Professeur de Medecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V
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 ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique.

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

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

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

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR 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 ATTYA 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. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI 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

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT 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

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam 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 Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
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
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE 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 MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
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

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI 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

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. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUJLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-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
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT 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. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L.
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
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 *
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
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 ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

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 *
 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. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

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
 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. BELAGUID 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

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI 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

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

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 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 *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 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. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE 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
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE 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.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L.
O.R.L.

JUIN 2017

Pr. ABBI 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
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI SidiYassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI 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 OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD 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

FMPR

** Enseignants Militaires*



DEDICACES



Je dédie cette thèse...

A Ma Chère mère : Fatima TOUIL

*Pour votre tendresse, votre compréhension, vos sacrifices et
votre dévouement qui m'ont toujours été d'un grand réconfort et
d'un énorme soutien.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profondeur de ma
reconnaissance, mon respect et mes attachements.*

*Que dieu vous préserve et vous accorde longue vie, j'espère
avoir été à la hauteur de votre idéal.*

A mon cher père : Mohamed EL MANSOURI

En témoignage de mon affection, ma gratitude, ma grande admiration et ma reconnaissance pour les immenses sacrifices déployés pour mon éducation. Veuillez trouver dans ce modeste travail la récompense de ses sacrifices et l'expression de mon amour et de mon attachement indéfectible

Puisse mon dieu, le tout puissant, vous protéger et vous accorder santé et bonheur.

A mon mari MOUSLIM HAMDI

*Je ne pourrais jamais exprimer la profondeur de mes sentiments
envers toi.*

*Ta présence dans ma vie me donne à chaque moment l'envie
d'exister.*

*Pour ton soutien, ta compréhension, ton amour et tout ce que tu
es je te dédie cette thèse et surtout mon amour et mon affection.*

*A ma tante **NAIMA ELMANSOURI***

Aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour toi. Je suis reconnaissante pour tous les encouragements, le soutien et tous ce que tu as fait pour moi.

A mes frères Youssef et Alae et Ayoub

Veillez trouver ici l'expérience de mon amour et ma reconnaissance pour votre soutien, je vous souhaite une vie plein de succès et de bonheur.

*À la famille **ELMANSOURI ET TOUIL***

Merci pour votre amour. Vos encouragements m'ont été d'un grand soutien

*A ma belle-famille **HAMDI***

*A la mémoire de mon beau père Almarhoum Mr ABDELLAH
HAMDI*

*Que la paix soit avec vous ! Et que notre bon Dieu lui fasse bénéficier
de tous les meilleurs égards au paradis inchaallah*

A ma chère belle-mère Mme A MINA EN-NADDAM

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments
d'amour et de tendresse envers vous.*

*Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans
cette thèse l'expression de mon affection pour vous.*

*A mes chères belles sœurs SAFAE SARA ET MAROUA Merci pour
votre soutien je vous souhaite bonheur et santé.*

A tous mes amis:

TAHRI Imane, BENHOMADA Hajar, GRAIDA Soukaina,

FAHLI Khadija, NOURI Chaimae:

*En hommage à tous les moments qu'on a passé ensemble de joie et de
bonheur.*

A mes chers collègues et amis de la Faculté de Médecine de Rabat:

LEGHLIMI Sakina, EL MAMOUNI Sakina, LBERRAH Fatima

Zahra, EL KADIRI Yassine, SOUISSI Tarik,



REMERCIEMENTS

*À notre maître et Président de thèse
Monsieur LAHLOU AMINE Idris
chef de service de laboratoire
de virologie de l'HMIMV-RABAT*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites
en acceptant de présider le jury de cette thèse. Vos qualités humaines
et professionnelles sont pour nous un bon exemple à suivre.*

*Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre
reconnaissance et notre profond respect*

*À notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur SEKKECH Youssef
professeur de l'enseignement supérieur*

Chef de service de Médecine Interne -A- de l'HMIMV-RABAT.

*Je tiens à vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance, pour tout le temps que vous m'avez réservé, la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve, pour m'avoir guidée tout au long de la réalisation de ce travail, pour toutes les connaissances que vous savez si bien transmettre à vos étudiants. Nous vous prions d'accepter cher maître,
l'expression de notre profond respect et de notre haute considération.*

À notre maîtresse et juge de thèse
Madame AMMOURI Wafa,
professeur Agrégé de médecine interne
Hôpital Ibn Sina

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements les plus sincères.



*LISTE
DES ABREVIATIONS*



ALPS	: Syndrome Lymphoprolifératif Auto Immun
CNP	: Carcinome Indifférencié du Nasopharynx
CTL	: Lymphocytes T Cytotoxiques
EBER	: Epstein-Barr Encoded RNA
EBNA	: Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV	: Epstein Barr Virus
GCSH	: Greffe des Cellules Souches Hématopoïétiques
HV	: Hydroa Vacciniforme
IEA	: Immediate Early Antigen
LB	: Lymphome de Burkitt
LCL	: Lignées Cellulaires Lymphoblastoïdes
LES	: Lupus Systémique Erythémateux
LH	: Lymphome de Hodgkin
LMNH	: Lymphome Malin Non Hodgkinien
LMP	: Latent Membrane Protein
MA	: Membran Antigen
MNI	: Mononucléose Infectieuse
RA	: Arthrite Rhumatoïde
SAM	: Syndrome d'Activation Macrophagique
TAP	: Transporter Associated Proteins
TR	: Terminal Repeat
VCA	: Viral Capside Antigen
ZEBRA	: Z Epstein-Barr Replication Activator



*LISTE DES
ILLUSTRATIONS*



LISTE DES FIGURES

Figure 1: Particules virales trouvées dans les lignes de Lymphome de Burkitt en 1964	4
Figure 2: Arbre phylogénétique des Herpèsvirus humain. Chaque virus possède un nom standard (HHV-n) et un nom usuel. HHV : Human Herpesvirus ; HSV : Herpes Simplex Virus ; VZV : Varicella-Zoster Virus, HCMV : Human Cytomegalovirus ; EBV: Epstein-Barr Virus ; KSHV : Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus.....	6
Figure 3: Structure du virus Epstein-Barr	7
Figure 4: Représentation schématique du génome EBV.....	8
Figure 5: Mécanismes d'attachement et de fusion au lymphocyte B	10
Figure 6: Cycle de vie du virus d'Epstein-Barr et ses interactions avec les cellules hôtes	11
Figure 7: Cycles de latence et cycle lytique du virus EBV et pathologies associées	15
Figure 8: Cinétique des anticorps anti-EBV et de la quantification de l'AND-EBV lors de la primo-infection	22
Figure 9: Découvertes typiques d'une mononucléose infectieuse à EBV	26
Figure 10: Tumeur du maxillaire d'un Ougandais atteint du L.B.	29

Figure 11: Distribution de l'âge au diagnostic des patients avec CAEBV. Les données sur les patients ont été collectées au moyen d'une enquête nationale menée par le groupe d'étude japonais de l'Agence japonaise pour la recherche et le développement médical, AMED. Les patients avaient reçu un nouveau diagnostic de CAEBV entre janvier 2003 et mars 2016.	41
Figure 12: Mécanismes suggérés pour le développement du CAE	47
Figure 13: Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique.....	55
Figure 14: Myocardite	56
Figure 15: Three-step strategy for the treatment of EBV + T/NK-LPDs.	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les protéines du virus d'Epstein-Barr et leurs fonctions.....	12
Tableau 2: Distribution géographique des géotypes d'EBV dans différentes pathologies.....	18
Tableau 3: Mécanismes potentiels d'évasion immunitaire par gène EBV / produits géniques.....	20
Tableau 4: Pathologies et profil sérologiques	22
Tableau 5: Indication et interprétation des tests biologiques en fonction	24
Tableau 6: Maladies associées à l'infection par le virus Epstein-Barr	25
Tableau 7: Critères diagnostiques proposés pour la CAEBV	52
Tableau 8: Les critères diagnostiques de la CAEBV correspondaient à la nouvelle classification OMS 2016.	53
Tableau 9: Comparaison des signes et symptômes de la maladie CAEBV aux États-Unis et au Japon.	66
Tableau 10: Présence d'anticorps associés au virus Epstein Barr au diagnostic de l'infection	68
Tableau 11: Charge du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le sang périphérique	69
Tableau 12: Comparaison des données de laboratoire au diagnostic de l'infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr entre les patients vivants et décédés	71



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
RAPPEL : VIRUS EPSTEIN BARR.....	3
I. Découverte du virus d'Epstein Barr.....	4
II. Epidémiologie.....	5
1. Agent pathogène	5
1.1. Taxonomie	5
1.2. Structure.....	6
1.3. Génome	7
1.4. Cycle viral.....	9
1.4.1. Primo-infection et cycle de latence de l'EBV.....	9
1.4.2. Cycle de réplication de l'EBV.....	14
2. Modes de transmission.....	15
3. Facteurs de risque	15
3.1. Age et primo-infection.....	16
3.2. Sexe et séroprévalence.....	16
3.3. Facteurs génétiques.....	16
3.4. Facteurs socio-économiques	17
4. Distribution géographique	17
III. Echappement du virus d'Epstein- Barr du système immunitaire.....	18
1. Protéine EBNA-1	18
2. Protéine LMP	19
3. Protéine BARF-1	19
IV. Diagnostic de l'infection par le virus d'Epstein-Barr	20
1. Tests sérologiques : détection des anticorps.....	20
2. Mise en évidence du virus.....	22
V. Pathologies associées au virus d'Epstein- Bar	24

1. Pathologies chez l'individu immunocompétent.....	25
1.1. Mononucléose Infectieuse	25
1.2. Lymphome de Burkitt.....	27
1.3. Lymphome de Hodgkin	30
1.4. L'infection chronique active à EBV (CAEBV).....	32
2. Pathologies chez l'individu immunodéprimé	32
3. Pathologies auto-immunes	32
VI. Traitements antiviraux des pathologies associées au virus Epstein Barr	33
OBSERVATION	34
DISCUSSION.....	39
I. Introduction	40
II. Epidémiologie.....	40
III. Physiopathologie	41
IV. Diagnostic	47
1. Clinique.....	47
2. Diagnostic para clinique	48
2.1. Eléments d'orientation	48
2.2. Eléments de confirmation	48
2.2.1. Sérologie	48
2.2.2. Diagnostic virologique direct	50
3. Critères diagnostiques de la CAEBV.....	52
V. Evolution et Complications	54
1. Syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytaire	54
2. Les complications cardiaques	55
3. Les complications neurologiques.....	57
4. La coagulation intravasculaire disséminée	57

5. Les complications pulmonaires	58
6. Des lymphomes à cellule T, à cellule NK, à cellule B.	58
7. autres complications.....	58
VI. Traitement	59
1. Traitement antiviral.....	59
2. Traitement immunosuppresseur.....	60
3. Traitement immunomodulateur	60
4. Chimiothérapie.....	60
5. Cellules autologues cytotoxiques spécifiques de l'EBV (CTL anti ebv) .	61
6. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques.....	61
VII. Discussion des résultats	64
1. Données sociodémographiques.....	64
1.1. Age	64
1.2. Sexe.....	64
2. Données clinico-biologiques.....	64
2.1. Caractéristiques cliniques du CAEBV.....	64
2.2. Anticorps anti EBV	67
2.3. La charge virale EBV dans le sang périphérique	68
2.4. Type cellulaire infecté par l'EBV	69
3. Les facteurs pronostiques.....	70
4. Efficacité des traitements	73
4.1. Expérience des états unis	73
4.2. Expérience du Japon	75
CONCLUSION.....	76
RESUMES.....	78
BIBLIOGRAPHIE	82



INTRODUCTION

L'infection chronique active à EBV (CAEBV) est une forme évolutive grave de la maladie associée à l'EBV. Il s'agit d'une entité très rare, décrite pour la première fois dans le monde en 1991 au Japon, à la lumière des quelques observations rapportant des manifestations multi-viscérales inexplicables associées à un profil sérologique atypique de l'EBV chez des sujets immunocompétents.

Elle survient le plus souvent chez les enfants ou les adolescents de lignée asiatique ou sud-américaine, bien que des cas ont été signalés chez des Hispaniques, des Européens et des Africains.

Le diagnostic de la CAEBV repose sur l'association de 3 critères : une symptomatologie « mononucléose infectieuse like » persistante ou récurrente avec un profil atypique des anticorps anti EBV et/ou une charge virale sanguine ou tissulaire élevée, et l'absence d'autres pathologies pouvant expliquer ces manifestations chroniques.

Le traitement en absence de greffe des cellules souches hématopoïétiques est souvent insatisfaisant et, au mieux, retarde transitoirement la progression de la maladie.

Après un chapitre de rappels sur le virus de l'Epstein Barr, sa structure, le diagnostic de l'infection à EBV, les pathologies associées à ce virus, nous illustrons cette revue de la littérature en rapportant le cas d'un patient pris en charge dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat, et nous présentons les caractéristiques cliniques, para cliniques, évolutives et thérapeutiques de l'infection chronique active à l'EBV [1 ,2].



RAPPEL :
VIRUS EPSTEIN
BARR



I. Découverte du virus d'Epstein Barr

En **1958**, Denis Burkitt (1911-1993), chirurgien anglais, décrit une tumeur du maxillaire supérieur chez les enfants africains en rapport avec une prolifération de lymphocytes B.[3]

Ce lymphome, dit de Burkitt (LB), représente alors la tumeur la plus fréquente chez ces enfants dans certaines régions d'Afrique de l'Est. C'est en **1961**, en assistant à une conférence de Denis Burkitt sur ce lymphome africain qui se répartit selon des facteurs géographiques et climatiques faisant suspecter une influence virale, qu'Anthony Epstein décide de rechercher ce possible virus. [3]

En **1964**, l'établissement de lignées cellulaires à partir d'explants de LB permet à Epstein, Achong et Barr d'identifier des particules de type herpèsvirus par microscopie électronique dans ces lignées cultivées in vitro[3].

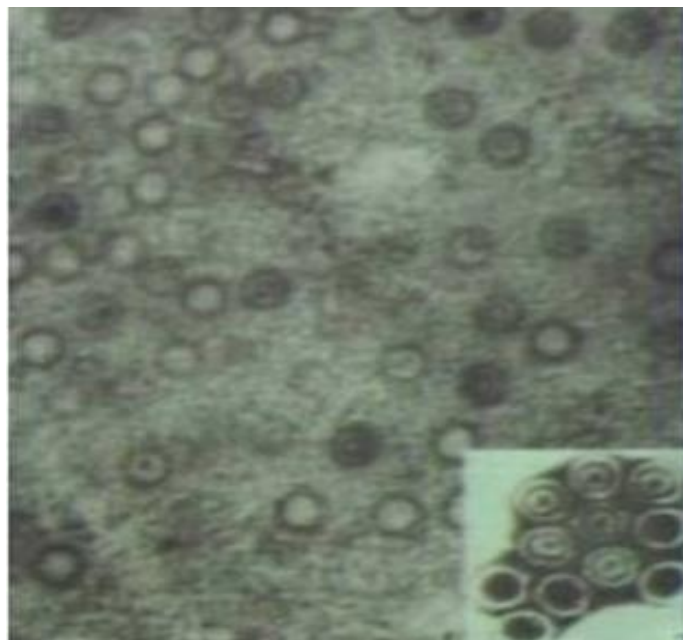


Figure 1: Particules virales trouvées dans les lignes de Lymphome de Burkitt en 1964[4].

En **1968**, des études séro-épidémiologiques ont démontré qu'EBV infecte plus de 95% de la population et qu'il constitue l'agent étiologique d'une maladie anciennement connue, la mononucléose infectieuse. A partir de **1970**, on détecte le génome viral dans les cellules malignes de LB et de carcinomes indifférenciés du nasopharynx (CNP), ce qui confirme l'association de ce virus à des cancers chez l'homme . Sa capacité à immortaliser les lymphocytes B in vitro en lignées cellulaires lymphoblastoïdes (LCL) et à provoquer des lymphomes chez le primate est alors démontrée et conforte EBV dans son rôle d'agent oncogène chez l'homme. Depuis lors, EBV a été impliqué dans de nombreuses pathologies bénignes ou malignes d'origine épithéliale ou lymphoïde. En **1984**, EBV est le premier virus humain dont le génome est entièrement séquencé [3].

II. Epidémiologie

1. Agent pathogène

1.1. Taxonomie

Le virus Epstein-Barr (EBV) ou herpesvirus humain 4 est un virus oncogène humain de la famille des Herpesviridae. Il est associé principalement a des tumeurs d'origine lymphocytaire B (lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, lymphoproliférations des patients immunodéprimés), plus rarement T, et a des néoplasies d'origine épithéliale (leucoplasie chevelue de la langue, carcinome du nasopharynx). Il appartient à la sous-famille des Gammaherpesvirinae et au genre des lymphocryptovirus, dont il constitue la référence [5 ,6].

Les Gammaherpesvirinae présentent un tropisme privilégié. Pour les lymphocytes B (EBV) ou les lymphocytes T, dans lesquels ils peuvent induire des infections latentes et des infections productives. Certains, comme l'EBV, peuvent également se répliquer dans les cellules épithéliales [5 ,6].

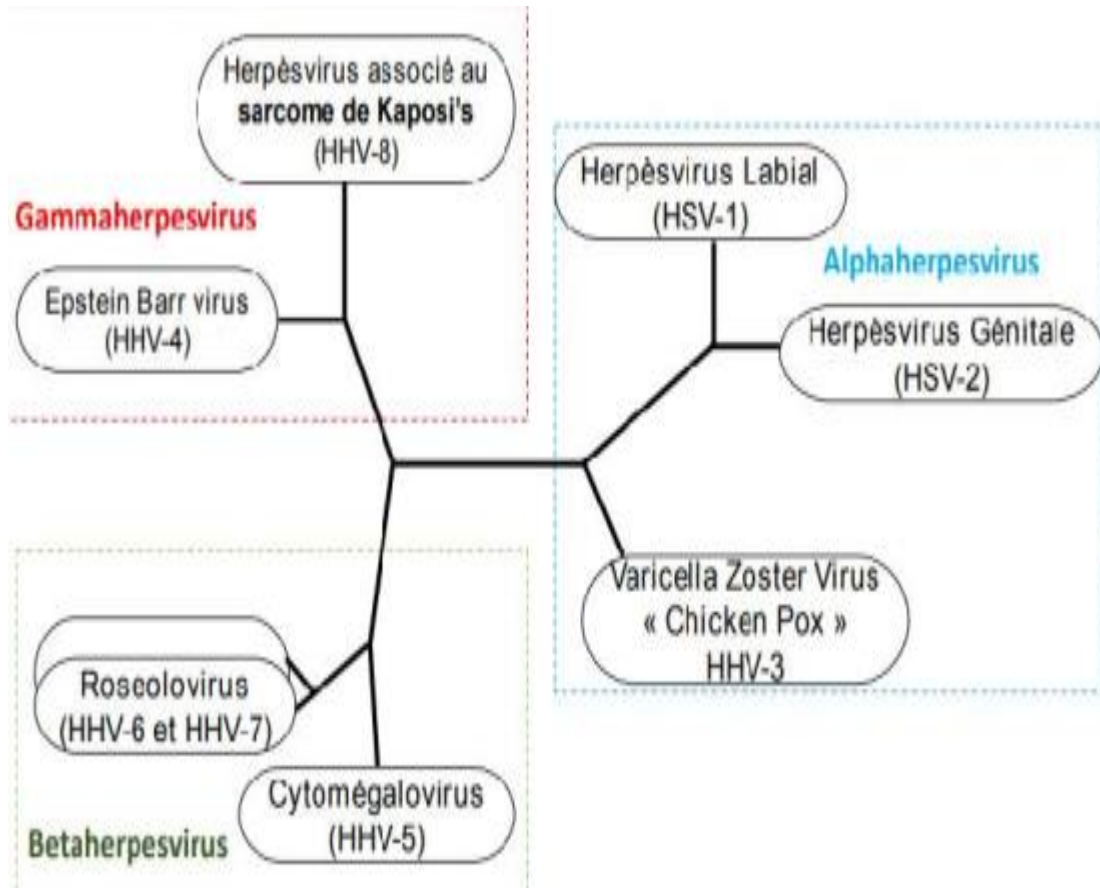


Figure 2: Arbre phylogénétique des Herpèsvirus humain. Chaque virus possède un nom standard (HHV-n) et un nom usuel. HHV : Human Herpesvirus ; HSV : Herpes Simplex Virus ; VZV : Varicella-Zoster Virus, HCMV : Human Cytomegalovirus ; EBV: Epstein-Barr Virus ; KSHV : Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus [7].

1.2. Structure

L'EBV possède des structures communes à tous les Herpesviridae qui sont des virus à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin, protégés par une capsidie icosaédrique, un tégument et une enveloppe (Figure 2) [8].

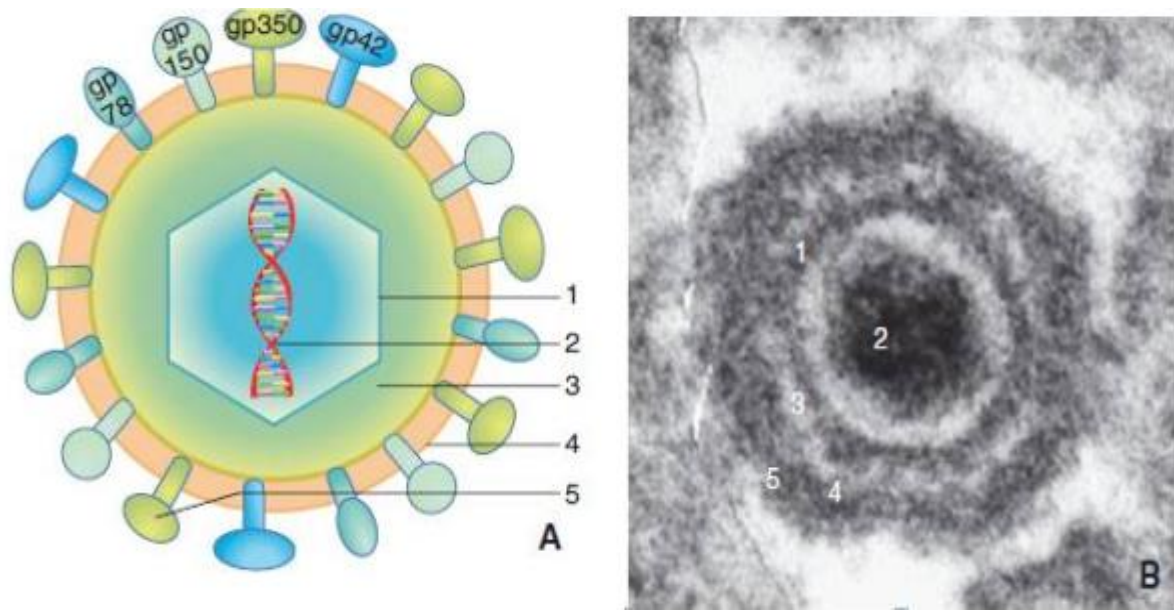


Figure 3: Structure du virus Epstein-Barr [8]

A schéma B microscope électronique coupe d'un virion dans le cytoplasme.

1 capsid

2 core acide désoxyribonucléique

3 téguments

4 enveloppes

5 glycoprotéines

1.3. Génome

Le génome de l'EBV est constitué d'un ADN double brin linéaire d'environ 172 kpb. Il est organisé de la même façon que celui des autres lymphocryptovirus. En effet, il comporte des séquences terminales répétées (TR, Terminal Repeat) d'environ 0,5 kpb à ses deux extrémités ainsi que des régions de séquences internes répétées (IR1 à IR4, Internal Repeat). L'IR1 est constituée de 6 à 12 répétitions de séquences mesurant environ 3 kpb chacune et divise le

génomique en deux régions uniques, une région courte US (Short Unique région), et une région longue UL (Long Unique région) comprenant les IR2, 3 et 4 [9].

Le nombre de TR varie de 4 à 12. Lorsque l'EBV infecte une cellule, ces séquences terminales permettent la circularisation du génome. Ainsi, l'ADN viral forme un épisode, ou CCC (Covalently Closed Circle), étroitement lié à la chromatine, qui peut se maintenir de façon stable dans les cellules sans avoir à s'intégrer à leur génome. Cependant, l'ADN de l'EBV semble pouvoir s'intégrer au génome de la cellule hôte dans certains cas. Deux types d'origines de réplication sont décrits, l'origine de réplication latente oriP qui permet au virus de se maintenir sous forme épisomique et les deux origines de réplication lytique oriLyt, fonctionnelles durant la phase productive [9].

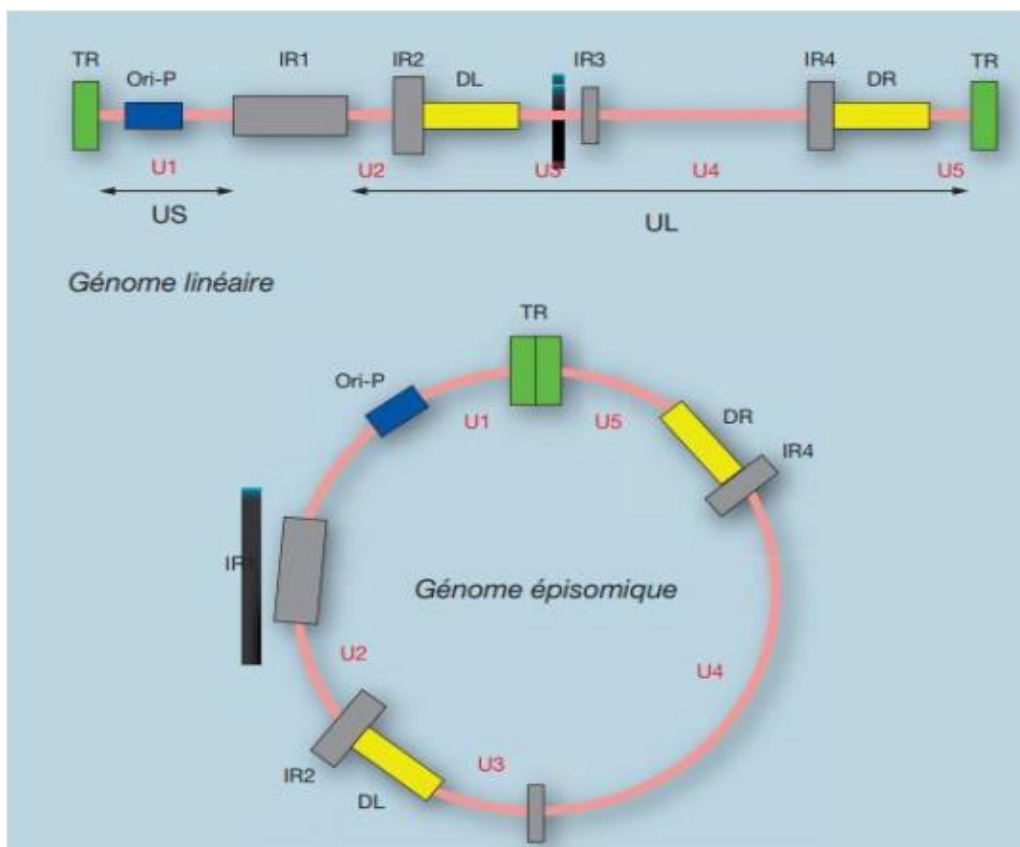


Figure 4: Représentation schématique du génome EBV [9]

1.4. Cycle viral

1.4.1. Primo-infection et cycle de latence de l'EBV.

a. Primo-infection :

In-vivo le virus pénètre dans l'organisme par la salive. La première phase de l'infection est caractérisée par une infection lytique dont le siège est le tissu lymphoépithélial de l'oropharynx. Les lymphocytes B présents dans l'oropharynx sont les cibles préférentielles d'EBV.

L'ancrage de la particule virale à la membrane cellulaire des lymphocytes B se fait par une interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe virale gp350/220 et le récepteur cellulaire CD21, également appelé CR2. Après fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique, la nucléocapside rentre dans le cytosol [10].

Cette pénétration du virus requiert un complexe de quatre glycoprotéines virales gH (gp85), gL (gp25), gB (gp110) et gp42. Les trois premières glycoprotéines sont nécessaires pour la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire des lymphocytes B alors que la gp42, considérée comme un corécepteur, se lie aux molécules du CMH-II et intervient dans la pénétration du virus dans la cellule par endocytose [11].

Après décapsidation, le génome viral migre sous forme linéaire vers le noyau où il se circularise pour établir un état de latence.

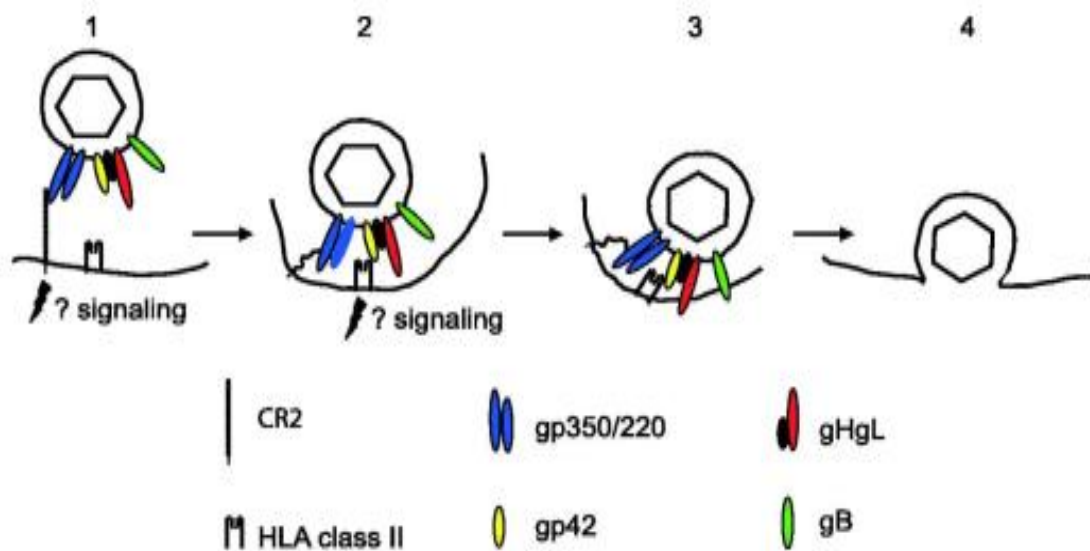


Figure 5: Mécanismes d'attachement et de fusion au lymphocyte B [12]

Au niveau de l'oropharynx, l'EBV infecte également les cellules épithéliales où il établit un site d'amplification de particules virales excrétées dans la salive du sujet qui est alors très contagieux.

L'entrée d'EBV dans les cellules épithéliales est un mécanisme plus complexe et différent de celui des lymphocytes B. En effet, certaines cellules épithéliales n'expriment pas le CD21, de même, ces cellules n'expriment pas le CMH II, la présence de la gp42 et des glycoprotéines gp350/220 n'est donc pas nécessaire. L'attachement et l'entrée de la particule virale dans les cellules épithéliales se fait grâce aux glycoprotéines gH et gL sur un récepteur gHgLR. L'infection des cellules épithéliales peut également avoir lieu par un transfert direct à partir des lymphocytes infectés via une synapse virale. L'infection des cellules épithéliales par EBV est également possible par phagocytose des corps apoptotiques contenant plusieurs copies du génome d'EBV [12].

Les particules virales produites par les lymphocytes B sont déficientes en gp42 et auront une plus grande capacité à infecter les cellules épithéliales, tandis

que les particules virales produites par les cellules épithéliales sont riches en gp42 et auront un très haut niveau infectieux pour les lymphocytes B [12].

Au cours de cette primo-infection, le virus établit donc une infection latente dans des lymphocytes B naïfs ou des lymphocytes B mémoires, conduisant à la multiplication de lymphoblastes exprimant une latence de type III. La prolifération de ces cellules est contrôlée par une forte réponse immune menée par les lymphocytes T CD8+ ainsi qu'une réaction NK non spécifique permettant la lyse d'une très grande majorité des cellules infectées par le virus. Seules quelques cellules survivent en réduisant au minimum l'expression d'antigènes viraux de latence. Ainsi, l'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B mémoires [12].

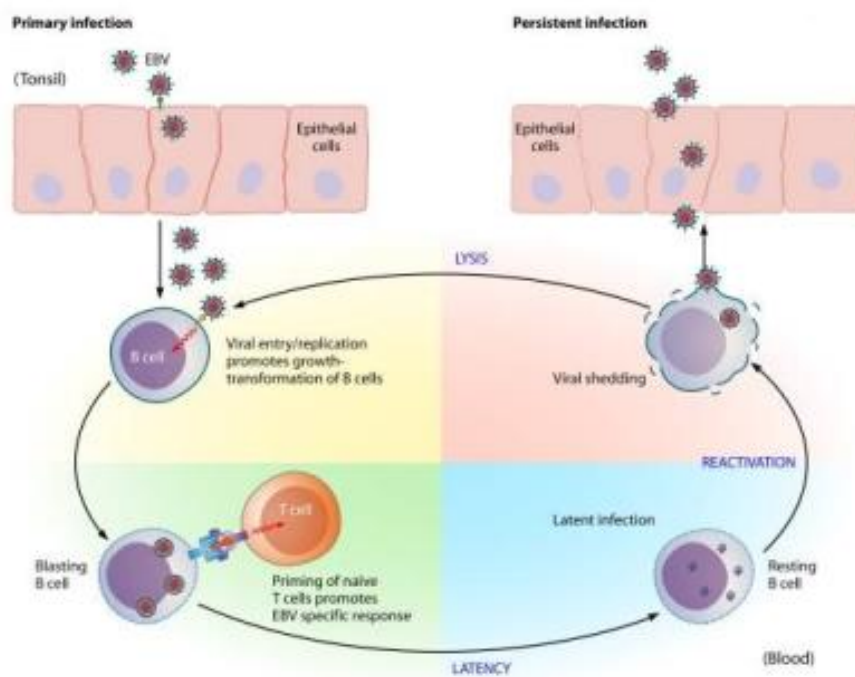


Figure 6: Cycle de vie du virus d'Epstein-Barr et ses interactions avec les cellules hôtes [13]

b. Latence virale :

Le statut de latence virale repose sur deux phénomènes très interdépendants.

- Le premier phénomène est la répression du cycle lytique et le maintien du génome viral dans le noyau sous forme d'épisome.
- Le deuxième phénomène, essentiel au maintien de la latence virale, est l'expression des gènes dits "de latence". Ces gènes ont des fonctions variées. Certains d'entre eux donnent des produits ayant des propriétés immortalisantes des lymphocytes B infectés.

Tableau 1: Les protéines du virus d'Epstein-Barr et leurs fonctions [14]

Gènes	Latence 0(4)	Latence 1	Latence 2	Latence 3	Fonction(s) principale(s)
ARN EBER1 et 2	-/+*	+	+	+	?
EBNA1	ARN seulement	+	+	+	Persistance des génomes viraux
EBNA2	-	-	-	+	Facteur de transcription, interaction RBPJk
EBNA3 (3A)	-	-	-	+	Facteur de transcription, interaction RBPJk
EBNA4 (3B)	-	-	-	+	Facteur de transcription ?
EBNA5 (LP)	-	-	-	+	Activation cycle cellulaire, coop.EBNA2
EBNA6 (3C)	-	-	-	+	Activation du cycle cellulaire ?
LMP1	-	-	+	+	Activation des voies NF-κB, JNK...
LMP2A (TP1)	ARN seulement	-	+	+	Bloque la réactivation virale
LMP2B (TP2)	-	-	+	+	?
BARTs	-	+	+	+	?
Situation	Lymphocytes B mémoire	Lymphome de Burkitt	- Cancer du nasopharynx - Maladie de Hodgkin	- Lignées lymphoblastoïdes - Lymphomes des immunodéprimés	

Les différents programmes de latence :

➤ Latence de type I :

La latence de type I est celle que l'on trouve dans le lymphome de Burkitt. Elle se caractérise par la seule présence de la protéine EBNA-1 et un phénotype cellulaire particulier. En effet, les cellules expriment à leur surface les marqueurs CD10 et CD77, et peu ou pas d'antigènes d'activation cellulaire et de molécules d'adhésion [15].

➤ **Latence de type II :**

La latence de type II (appelée aussi programme par défaut) est caractéristique du carcinome du nasopharynx (NPC), de la maladie de Hodgkin et de certains lymphomes T/NK et se caractérise par l'expression des protéines EBNA-1, LMP-1, LMP-2A et LMP-2B [15].

➤ **Latence de type III :**

La latence de type III (appelée aussi programme de croissance) se retrouve dans les LCL transformées in vitro par EBV et dans les lymphoproliférations des sujets immunodéprimés.

Elle s'accompagne de l'expression des 9 protéines de latence EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, EBNA-LP, LMP-1, LMP-2A et LMP-2B [15].

Ces trois types de latence sont typiquement retrouvés dans certaines pathologies malignes associées à l'EBV. Cependant, en dehors de toute pathologie tumorale, ces trois programmes de latence semblent être caractéristiques des différentes étapes franchies par le virus lors d'une infection asymptomatique. Ainsi, chez les personnes infectées de façon persistante et asymptomatique, le réservoir viral majeur est une partie des lymphocytes B mémoires de l'hôte, où l'EBV se maintient en latence de type 0 (appelée aussi programme latent) Durant cette latence, les EBER sont transcrits mais aucune protéine virale n'est exprimée **【15】**

1.4.2. Cycle de réplication de l'EBV

Le cycle lytique correspond à la phase du cycle biologique au cours de laquelle les particules infectieuses sont produites. Il peut être analysé soit au cours de la réactivation virale spontanée (2 à 10 % des cellules présentées dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes) soit au cours de la réactivation expérimentale induite par divers agents chimiques (esters de phorbol, butyrate de sodium) ou biologiques (anti-immunoglobulines de surface, surinfection, ionophores, TGF β , hormones stéroïdiennes, etc.) [16].

En culture, le cycle lytique se déroule sur une période de 16 à 24 heures [16].

Le cycle de réplication se déroule en quatre étapes:

- Une phase très précoce où il y a la transcription de gènes très précoces sans qu'il y ait de synthèse protéique virale au préalable; ces protéines sont présentes au début du cycle de réplication mais elles peuvent être retrouvées tout au long du cycle.
- Une phase précoce avec la transcription des gènes précoces EA (Early Antigen) seulement s'il y a eu transcription des ARNm très précoces.
- Une phase de la réplication de l'ADN viral à partir des deux origines de réplication lytique Ori_{lyt}.
- Une phase tardive où il y a l'expression des gènes tardifs MA (Membran Antigen) et VCA (Virus Capsid Antigen) (gp350/220, gp140, gp110, gp85) et présence de BCRF-1.

Cette cascade de réaction permet d'aboutir à la production d'un grand nombre de virions qui vont aller infecter d'autres cellules [16].

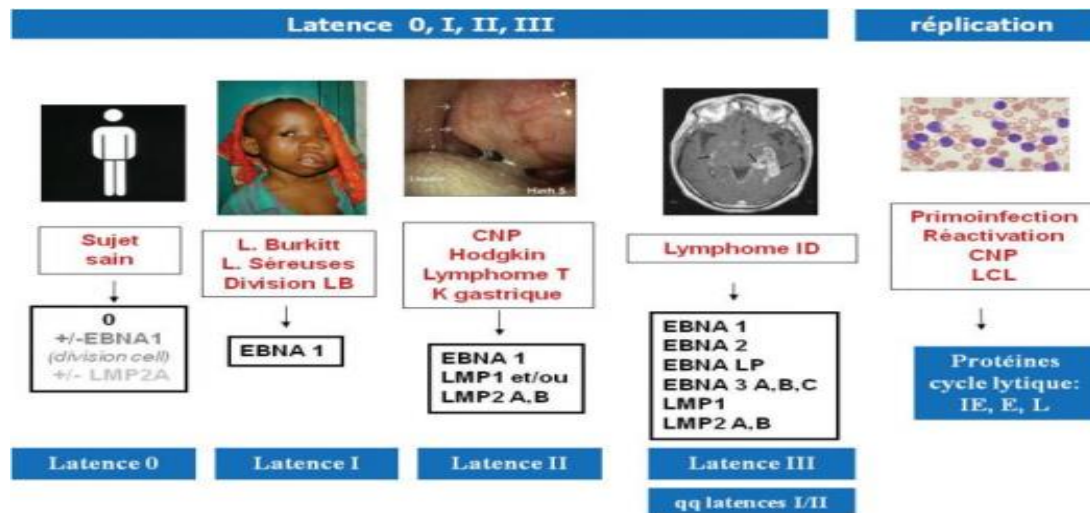


Figure 7: Cycles de latence et cycle lytique du virus EBV et pathologies associées [17]

2. Modes de transmission

In vivo l'infection par EBV est transmise le plus souvent par la salive, permettant une diffusion du virus dans la sphère oropharyngée [18]. D'autres modes de transmission sont possibles, par transfusion sanguine [19], lors des greffes d'organes [20] et des transferts entre la mère et l'enfant pendant la grossesse ou lors de l'allaitement [21, 22] Enfin, une transmission sexuelle est suggérée sans avoir été démontrée par la présence de virus au niveau du col de l'utérus et dans les sécrétions génitales mâles.

3. Facteurs de risque

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

3.1. Age et primo-infection

Des études sérologiques démontrent que 90 à 95 % des adultes sont porteurs du virus. La séroconversion peut avoir lieu très tôt dans la vie, le virus est ubiquitaire et contamine les individus qui y sont confrontés dès leur plus jeune âge [23].

Dans certains pays développés, il est décrit une distribution bimodale de l'infection avec un pic de primo-infection avant 5 ans et un autre entre 16 et 20 ans. Le deuxième pic peut-être expliqué par une contamination intrafamiliale avec de jeunes enfants ou avec des partenaires intimes lors de l'adolescence [23].

3.2. Sexe et séroprévalence

Il n'existe pas de différence significative entre les séroprévalence EBV des hommes et des femmes que ce soit chez l'enfant ou le jeune adulte [23].

Les titres des anticorps semblent plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Cette différence, qui a également été observée pour d'autres virus, est conforme à l'idée que les femmes développent généralement une réponse immunitaire à médiation cellulaire et anticorps plus vigoureuse après l'infection ou la vaccination que les hommes [23].

3.3. Facteurs génétiques

La répartition mondiale de l'EBV met en évidence la présence de facteurs génétiques. En effet certaines populations semblent être plus "sensibles" à un génotype lui-même associé à des manifestations particulières [23]. Par exemple le cas des Inuits d'Alaska et des populations d'Asie du Sud-Est où un fort taux de virus de type 2.

Ces populations sont également les plus sujettes au développement d'un UNPC. Ces observations amènent à penser que ces populations possèdent des caractéristiques génétiques particulières. Pour la population Inuite on peut également ajouter qu'elle vit dans un environnement inhospitalier qui ne favorise pas les échanges humains. Elle vit en quelque sorte en autarcie sans que des personnes extérieures à la communauté ne s'intègrent. L'EBV type 2 pourrait alors être en réalité le type viral majoritaire dans ce cas particulier [23].

3.4. Facteurs socio-économiques

Les conditions socio-économiques faibles sont associées à des primo-infections beaucoup plus précoces [23].

4. Distribution géographique

Le virus a été retrouvé dans toutes les populations autour du globe mais avec une répartition géographique différente des géotypes existants. Il existe 2 types majeurs d'EBV : les types 1 et 2. La différence se retrouve au niveau de gènes codant pour des protéines nucléaires impliquées dans l'infection latente [23].

Les 2 types ont été retrouvés dans le monde mais le type 1 prédomine. Il existe cependant des régions où localement le type 2 est retrouvé plus fréquemment. C'est le cas de l'Afrique Centrale, de l'Alaska et de la Papouasie-Nouvelle-Guinée où le virus a été isolé à partir de cellules d'UNPC [23].

Tableau 2: Distribution géographique des génotypes d'EBV dans différentes pathologies
[23]

Country	Patients	N	Type 1 (%)	Type 2 (%)	Both types (%)
China (Hu <i>et al.</i> , 1991)	Nasopharyngeal carcinoma	37	86	14	0
Taiwan (Shu <i>et al.</i> , 1992)	Nasopharyngeal carcinoma	53	94	4	2
Korea (Kim <i>et al.</i> , 2002)	Healthy	26	81	15	4
Japan (Kunimoto <i>et al.</i> , 1992)	Healthy	21	95	5	0
USA (Frank <i>et al.</i> , 1995)	Post-transplant lymphoproliferative disease	24	100	0	0
USA (Goldschmidts <i>et al.</i> , 1992)	HIV-positive	22	55	45	0
Alaska (Abdel-Hamid <i>et al.</i> , 1992)	Nasopharyngeal carcinoma	3	0	100	0
Argentina (Correa <i>et al.</i> , 2004)	Healthy	183	78	15	7
Brasil (Klumb <i>et al.</i> , 2004)	Burkitt's lymphoma	21	86	14	0
Central Africa (Goldschmidts <i>et al.</i> , 1992)	Burkitt's lymphoma	16	50	50	0
Papua New Guinea (Aitken <i>et al.</i> , 1994)	Burkitt's lymphoma	56	42	53	5
Western Europe (Sandvej <i>et al.</i> , 1994)	Hodgkin's disease	55	93	5	1
Australia (Kyaw <i>et al.</i> , 1992)	HIV-positive	56	27	30	43
Australia (Kyaw <i>et al.</i> , 1992)	Cardiac transplants	18	39	33	28

III. Echappement du virus d'Epstein- Barr du système immunitaire

La plupart des protéines codées par EBV sont destinées à déjouer la réponse immunitaire.

1. Protéine EBNA-1

La région amino-terminale d'EBNA-1 est composée d'une répétition d'aa tels que la glycine et l'alanine (GAR, glycine alanine repeat). La propriété du motif GAR répété est d'inhiber la dégradation de la protéine EBNA-1 par le protéasome. Cette répétition entraîne une augmentation de la demi-vie de la protéine. A l'inverse, sa délétion conduit à la présentation de la protéine. La région GAR empêche donc la présentation de ces peptides endogènes aux LT CD8+ [24].

2. Protéine LMP

LMP-2A a la particularité d'être apprêtée et présentée par un processus indépendant des molécules TAP (transporter associated proteins) qui transportent les épitopes à travers le réticulum endoplasmique avant de les délivrer aux molécules de CMH I. Ce processus a vraisemblablement un rôle dans l'échappement à la réponse immunitaire ou dans l'induction d'une réponse immunitaire de faible intensité [25]. Une réponse T cytotoxique contre les protéines LMP-1 et EBNA LP a été détectée dans quelques cas, mais les épitopes n'ont pas été tous identifiés [25]. Deux épitopes de LMP-1 associés à l'antigène HLA A2 ont pu être isolés et caractérisés. Cependant, ces peptides induisent des réponses beaucoup plus faibles que celles des autres protéines de latence [25].

3. Protéine BARP-1

Les macrophages secrètent une cytokine, CSF-1 ("colony-stimulating factor") dont la fonction est de stimuler les cellules souches hématopoïétiques à se différencier en macrophage. En outre, CSF-1 induit la sécrétion de l'interféron alpha par les monocytes différenciés. Or, la forme secrétée de la protéine virale BARP-1 (appelée p29), forme un complexe avec CSF-1 et l'empêche à exercer ses fonctions. Lors de l'infection par l'EBV, il y' aura une déplétion en monocytes et la sécrétion de l'interféron alpha est inhibée [26].

Ces observations montrent que p29 interviendrait dans l'immuno-modulation. D'autre part, il a été montré par Tanner et al. [1997], que p29 est détectée par les NK après transfection des cellules Raji par BARP-1 et ce, en présence d'anticorps dirigés contre BARP-1 [26].

Tableau 3: Mécanismes potentiels d'évasion immunitaire par gène EBV / produits géniques

Présentation de l'antigène EBNA1a BZLF2b	Inhibé par GAR Bloque la présentation de l'épitope de classe II
Apoptose BHRF1b LMP1a	Homologue à Bcl2 Homologue à CD40 (famille des récepteurs du TNF)
Balance des cytokines BCRF1b EBI3b BARF1b LMP1a	Homologue à l'IL-10 virale humaine IL-10 Complexé avec la sous-unité p35 de l'IL-12 Récepteur leurre du facteur stimulant les colonies (CSF) 1 Induit le facteur de régulation de l'IFN 7
Variation génétique du virus EBNA2a	
EBNA4(3B)a	a Une mutation sélective de l'épitope reconnue par les LTC restreints à HLA A11
LMP1a A	Un mutant de déplétion de 30 pb isolé des néoplasmes d'EBV

a Latent genes.

b Lytic (replicative) genes.

IV. Diagnostic de l'infection par le virus d'Epstein-Barr

Le diagnostic se base sur la mise en évidence directe du virus (diagnostic par microscopie électronique), d'un de ses antigènes ou de son génome mais également sur la détection d'anticorps spécifiques circulants.

1. Tests sérologiques : détection des anticorps

La primo-infection EBV s'accompagne souvent de l'apparition d'Ac hétérophiles qui peuvent

Agglutiner des hématies de moutons ou de bovins (découverts par Paul et Bunnell). C'est ce principe qui a été utilisé dans le MNI test. Cette technique présente un défaut de sensibilité en particulier chez les enfants de moins de 4 ans; de plus ces anticorps ne sont pas spécifiques puisqu'on en retrouve dans des

infections autres, des pathologies néoplasiques et des maladies auto-immunes. Enfin, ils peuvent persister plus d'un an et ne sont donc pas associés systématiquement à la primo-infection EBV [5]. Le MNI test persiste dans certains laboratoires du fait de sa simplicité et de sa rapidité ; mais il tend à être de plus en plus remplacé par la recherche d'Ac spécifiques anti EBV [27].

La sérologie utilisant des techniques d'immunofluorescence ou surtout de type ELISA permet de faire le diagnostic d'une infection aiguë ou ancienne. Elle recherche classiquement trois marqueurs qui apparaissent successivement : les IgM anti-VCA (viral capsid antigen) qui apparaissent dès le début des symptômes et disparaissent en 2 à 6 mois, les IgG anti-VCA qui apparaissent la 2e semaine et vont persister puis les IgG anti-EBNA1 qui apparaissent tardivement souvent après le 3e mois et persistent également (figure 3).

Ces 3 Ac peuvent être simultanément présents en fin de primo-infection ou lors de réactivations. Il est également possible de rechercher les Ac anti-EA (early antigen), signes de réactivation du virus, par technique d'immunofluorescence, ou de faire des western-blot EBV; mais ceci reste du domaine de la recherche. La sérologie garde toute sa place en particulier dans le cadre de la primo-infection EBV et pour connaître le statut immunologique lors des greffes (donneur/receveur). En revanche, dans le suivi des patients à risque de développer une lymphoprolifération EBV-induite, elle est désormais supplantée par les techniques de biologie moléculaire qui quantifient l'ADN de l'EBV [27].

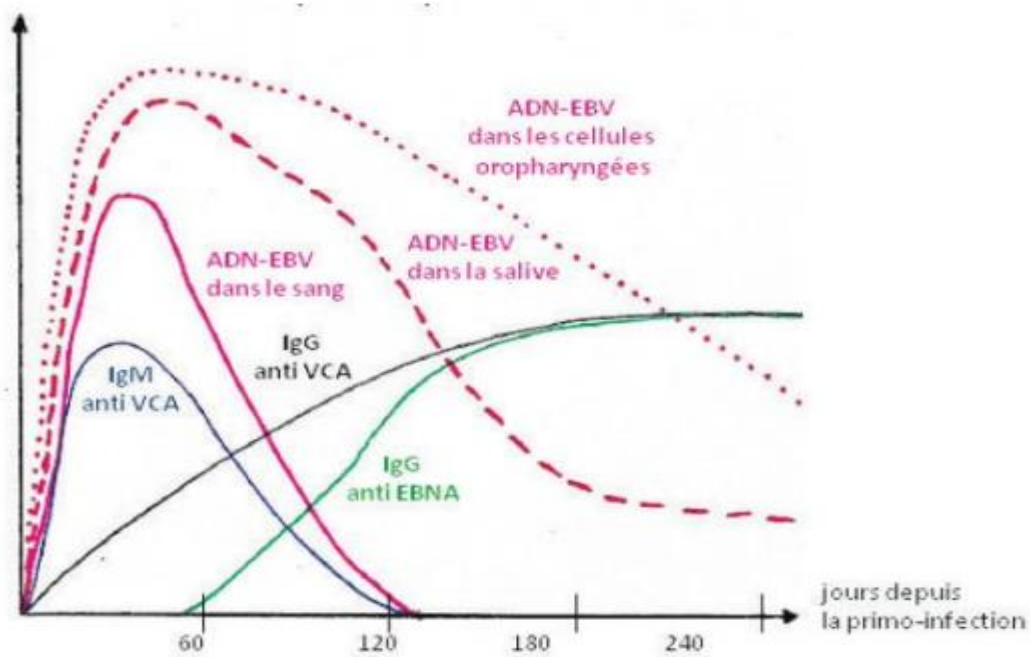


Figure 8: Cinétique des anticorps anti-EBV et de la quantification de l'AND-EBV lors de la primo-infection (27)

Tableau 4: Pathologies et profil sérologiques [28]

Interprétation	Anticorps hétérophiles	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EBNA IgG	EA IgG
Séronégatif	-	-	-	-	-	-
Primo-infection	+/-	+/-	+	+/-	-	+
Infection ancienne	-	+	-	-	+	+/-
Indéterminé	+/-	+	-		-	
Indéterminé	-	+	+		+	
NPC	-	+	-	++	+	+
Lymphome de Burkitt	-	+	-	-	+/-	+

2. Mise en évidence du virus

L'isolement du virus pourrait se faire par un test de transformation des lymphocytes de sang de cordon ombilical en cellules lymphoblastoïdes, après inoculation de lymphocytes ou de salive du patient, mais ceci n'est pas réalisable en routine.

L'EBV peut être identifié sur des tissus par des approches immunohistochimiques (recherche d'Ag de latence ou du cycle lytique) ou par la technique « gold standard » qui est la détection des nombreux ARN EBERs par hybridation in situ [27].

La PCR est la technique de choix pour détecter et quantifier le nombre de copies d'ADN de l'EBV dans tous les compartiments. On utilise désormais les techniques de PCR en temps réel pour lesquelles existent de plus en plus de trousse commercialisées.

Les compartiments dans lesquels on peut rechercher le virus sont le liquide céphalorachidien (lymphome cérébral primitif), les liquides pleuraux (lymphome pulmonaire, lymphome des séreuses en association avec HHV8), le liquide d'ascite (lymphome péritonéal), le liquide péricardique (péricardite EBV), la moelle osseuse (lymphoprolifération avec envahissement médullaire, SAM), le plasma (intérêt pronostique dans le carcinome nasopharyngé).

La présence d'ADN EBV est une aide diagnostique dans les compartiments où l'on ne trouve jamais de virus à l'état physiologique comme par exemple dans un épanchement pleural (une charge virale EBV très élevée pourrait orienter vers un lymphome des séreuses) [29].

Tableau 5: Indication et interprétation des tests biologiques en fonction

Méthode	Prélèvement	Indications
Culture cellulaire	Lymphocytes	Non indiquée
Détection d'Ag viraux par immunohistochimie	Biopsie	Tumeurs associées à EBV
Détection du génome viral :		
• Hybridation <i>in situ</i> (ARN Eber)	Biopsie	Association EBV et tumeur
• PCR <i>in situ</i>	Biopsie	Association EBV et tumeur
• PCR qualitative	LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodéprimé : lymphome cérébral (interprétation difficile) • Immunocompétent : méningo-encéphalite
• PCR quantitative	Lymphocytes, LCR	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphomes associés à EBV • Prolifération chez le transplanté • Carcinome du nasopharynx ✓ Seul de décision thérapeutique ✓ Suivi thérapeutique

V. Pathologies associées au virus d'Epstein- Bar

Plusieurs types de cancers développés aux dépens des cellules lymphoïdes ou épithéliales sont associés à l'EBV. Différents marqueurs permettent d'associer l'EBV à un cancer : la présence du génome viral à l'état clonal dans les cellules malignes, et l'expression de protéines virales oncogènes.

L'association est de plus caractérisée par des profils d'expression des protéines de latence différents selon les cancers. Dans certains cancers, l'association repose également sur un profil sérologique caractéristique avec des titres d'anticorps anti-EBV élevés, en particulier contre des antigènes du cycle lytique. Le terme « association » a été choisi pour montrer que l'EBV est un facteur favorisant très important dans l'émergence de ces cancers mais qu'il n'est pas suffisant : d'autres cofacteurs endogènes ou exogènes interviennent de manière spécifique dans leur développement.

Tableau 6: Maladies associées à l'infection par le virus Epstein-Barr [30]

Maladie	Tropisme cellulaire principal		Association à l'EBV	Rôle du virus
	Lymphoïde	Épithélial		
Maladies fortement associées et/ou fréquentes				
Mononucléose infectieuse	+	+	Constante	Causal
Lymphoprolifération/lymphome B chez l'immunodéprimé (transplanté, VIH)	+	-	Forte	Causal
Carcinome indifférencié du cavum (<i>nasopharyngeal carcinoma</i>)	-	+	Constante	Probable (+ cofacteurs génétiques et environnementaux)
Lymphome de Hodgkin	+	-	~ 50 %	Indéterminé
Lymphome de Burkitt	+	-	20 % à 96 % selon les régions	Probable (+ cofacteurs environnementaux, ex. paludisme)
Maladies ou syndromes plus rares				
Lymphoproliférations liées à l'X (syndrome de Purtilo)	+	+	Forte	Causal
Leucoplasie orale chevelue (sida, immunodépression)	-	+	Constante	Causal
Carcinome indifférencié de l'estomac	-	+	~ 50 %	Indéterminé
Lymphome T ou NK	+	-	~ 50 %	Indéterminé
Léiomyosarcome du sujet immunodéprimé	-	-	Forte (cellules musculaires lisses)	Indéterminé
Syndrome hémophagocytaire	+	-	~ 50 %	Causal ?
Maladie chronique active à EBV	+	+	Constante	Causal
Association à l'EBV et/ou rôle très discuté				
Carcinome du sein	-	+	Faible	???
Sclérose en plaques	?	?	?	Auto-immunité ?

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; sida : syndrome de l'immunodéficience acquise ; NK : *natural killer*.

1. Pathologies chez l'individu immunocompétent

1.1. Mononucléose Infectieuse

La mononucléose infectieuse (MNI) est la primo-infection EBV de l'adolescent ou de l'adulte jeune, caractérisée par l'association d'éléments cliniques et biologiques survenant après une période d'incubation de 4 à 7 semaines et qui durent en moyenne 2 semaines. Dans plus de 50% des cas, les signes cliniques associent la triade fièvre, adénopathies et pharyngite (angine pseudomembraneuse). S'y associent également une asthénie le plus souvent très marquée, parfois une hépatomégalie, une splénomégalie. De plus, en cas d'administration d'ampicilline, une éruption érythémateuse allergique s'observe souvent, contre-indiquant cet antibiotique [31].

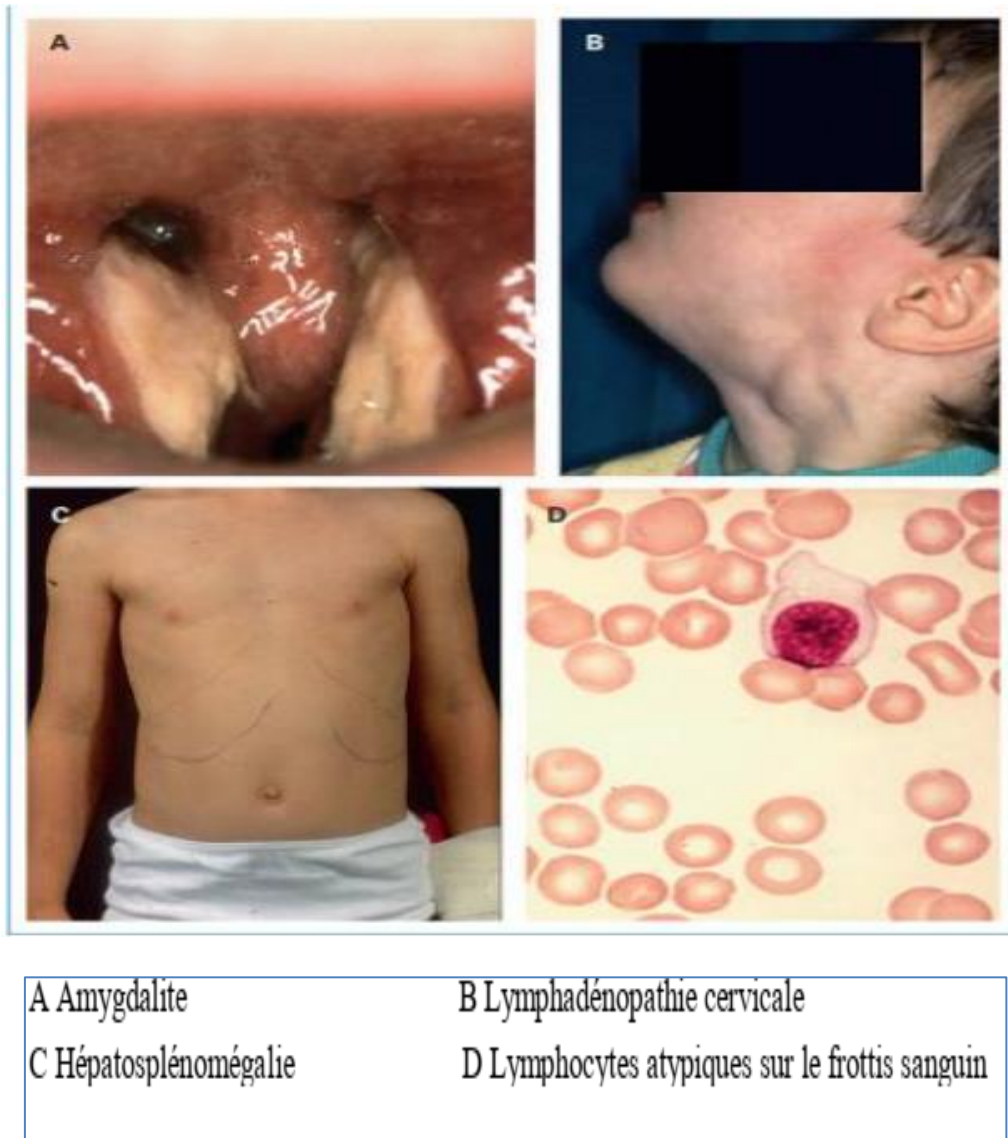


Figure 9: Découvertes typiques d'une mononucléose infectieuse à EBV [31]

Les signes biologiques associent un syndrome mononucléosique (présence en nombre très élevé de gros lymphocytes hyperbasophiles correspondant à des lymphocytes T CD8 cytotoxiques (CTL) spécifiquement dirigés contre le virus) et une cytolyse hépatique (élévation des ALAT dans 80 % des cas). On peut retrouver également une anémie hémolytique ou une thrombopénie [31].

La symptomatologie de la MNI est liée à la réponse immune délétère associée à une expansion majeure des CTL spécifiquement dirigés contre l'EBV. Ces CTL qui représentent plus d'un tiers des cellules CD8 circulantes sont dirigés surtout contre les antigènes du cycle lytique. La réponse CD4 et NK avec sécrétion d'interféron gamma pourrait également être en partie responsable de la symptomatologie [31].

Certaines complications peuvent apparaître mais restent rares : encéphalite, myocardite, arythmie cardiaque, défaillance hépatique, purpura, rupture spontanée de la rate [32].

On peut également observer un syndrome d'activation macrophagique (SAM ; appelé également lymphohistiocytose hémophagocytaire) en particulier chez l'enfant au moment de la primo-infection EBV. Il associe fièvre, splénomégalie, cytopénie, élévation des triglycérides, des transaminases, de la ferritine, baisse du fibrinogène, baisse de l'activité des cellules NK et hémophagocytose observée dans la moelle. Le SAM peut conduire à une défaillance multiviscérale et hémodynamique jusqu'au décès du patient [33].

1.2. Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt (LB) est un cancer appartenant au groupe des lymphomes malins non Hodgkiniens (LMNH) caractérisé par la prolifération monoclonale lymphoblastique de cellules B particulières appelées cellules de Burkitt, décrit pour la première fois en 1958 par Denis Burkitt, est à l'origine de la mise en évidence de l'EBV. Il existe deux formes de lymphome de Burkitt : la forme endémique, fréquente dans les pays africains équatoriaux et en Nouvelle-Guinée-Papouasie, et la forme sporadique, rencontrée beaucoup plus rarement dans les pays occidentaux. Dans les pays africains concernés, le lymphome de

Burkitt endémique s'avère la principale cause de cancers chez l'enfant [34].

Dans tous les cas, la cellule lymphomateuse dérive d'un lymphocyte B et présente toujours l'une des trois translocations suivantes : t (8;14) (la plus fréquente), t (2;8), t (8;22) qui mettent l'oncogène c-myc (présent sur le chromosome 8) sous la dépendance des gènes des chaînes lourdes (chromosome 14) ou légères (chromosomes 2 ou 22) des Ig. Ces translocations conduisent à une hyperexpression de l'oncogène c-myc [34].

Cliniquement, ces deux formes se révèlent le plus souvent par des manifestations

extraganglionnaires : l'atteinte de la mâchoire est très fréquente dans les formes endémiques ; l'atteinte digestive et l'envahissement médullaire sont plus fréquents dans la forme sporadique. L'atteinte ganglionnaire est fréquente dans les lymphomes de Burkitt qui se développent dans le contexte spécifique de l'infection à VIH [34].

Le génome EBV est retrouvé à l'état clonal dans la cellule tumorale dans 98 % des cas de lymphomes de Burkitt endémiques. L'association entre EBV et lymphome de Burkitt endémique est également caractérisée par une sérologie montrant des titres élevés d'anticorps contre les antigènes VCA et les early antigens (EA-R). À l'inverse, l'EBV n'est détectable que dans 15 % à 20 % des cas de lymphome de Burkitt sporadique, sauf chez les patients porteurs du VIH où la fréquence d'association avoisine les 30 % à 40 %. Quelle que soit la fréquence de détection du génome viral, seuls la protéine EBNA1 et les ARN EBER sont exprimés dans les cellules tumorales, ce qui définit la latence de type I. Le rôle exact du virus dans cette tumeur reste controversé [34].

Dans le lymphome de Burkitt endémique, la conjonction, chez le jeune enfant, du paludisme chronique et de l'infection à EBV précoce aboutit à une activation des lymphocytes B et probablement une réactivation fréquente du cycle lytique du virus : deux phénomènes propices à la translocation du gène c-myc dans un lymphocyte B. Cette cellule serait ensuite protégée de l'apoptose, notamment par l'expression des protéines EBNA1 et des EBER [35 ,36].



Figure 10: Tumeur du maxillaire d'un Ougandais atteint du L.B. [37]

1.3. Lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin (LH) est défini par la présence, au sein des ganglions, d'une cellule anormale dite « cellule de Reed-Sternberg » (RS), cellule lymphoïde d'origine B.

Cette cellule tumorale est faiblement représentée au sein de la tumeur (1 % des cellules) parmi un tissu réactionnel important de lymphocytes non tumoraux. En fonction de l'organisation de ce tissu réactionnel, on décrit le LH classique (95 % des cas) et le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire [38].

Le LH classique est subdivisé en quatre sous-types histologiques : scléronodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes, et lymphodéplété. Dans les pays développés, 30 % à 40 % des LH classiques contiennent le génome du virus Epstein-Barr (EBV) à l'état clonal dans les cellules RS. La fréquence de cette association à l'EBV dépend à la fois de l'âge de survenue et du type histologique de la tumeur. Le génome est presque toujours présent dans les LH de l'enfant et du sujet âgé alors qu'il l'est beaucoup moins souvent chez les patients entre 15 et 35 ans. De même, il est détecté plus souvent dans les formes à cellularité mixte (70 %) et lymphodéplétées (90 %) que dans la forme scléronodulaire (10 % à 40 %), forme prédominante chez le sujet jeune [39].

1.4- Carcinome indifférencié du Nasopharynx :

Le carcinome indifférencié du nasopharynx (nasopharyngeal carcinoma [NPC]) est une tumeur qui se développe aux dépens de l'épithélium de la cavité rétronasale (cavum), d'où les signes cliniques d'appel insidieux et une découverte souvent au stade de métastase ganglionnaire cervicale. Du point de vue histologique, la tumeur est caractérisée par des cellules carcinomateuses

indifférenciées associées à un important infiltrat lymphocytaire majoritairement de type T [40].

Le carcinome nasopharyngé (CNP) indifférencié est une tumeur épithéliale, première cause de cancer chez les Chinois de la région de Canton, même émigrés dans un autre pays.

Le CNP est responsable d'environ 50 000 décès par an et d'une morbidité très élevée. En Chine du Sud dans la province de Guangdong, le taux de mortalité est de 25/100 000. En Asie du Sud-est et en Afrique du Nord, il est de 4 à 8/100 000 et en Europe et en Amérique du Nord, il est de 1/100 000 [40].

Le génome de l'EBV est détecté dans les cellules tumorales de 100 % des biopsies. Cette fréquence de détection fait de cette tumeur le cancer le plus fréquemment associé à l'EBV.

On soupçonne l'intervention de facteurs génétiques et alimentaires (exposition à des carcinogènes) dans la détermination de cette tumeur, associée à une participation éventuelle du virus.

- Un titre élevé d'IgA anti-VCA est un signe prédictif de ce cancer.
- Le virus est en latence II dans le CNP, avec expression des protéines EBNA1 et des EBERs et moins constamment de LMP1 et 2A [40].
- On retrouve également des microARN du cluster BART dans le plasma des patients atteints de CNP. Ces microARN pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du CNP et servir également potentiellement de marqueur pronostique indépendamment de la charge virale EBV [40].

1.4. L'infection chronique active à EBV (CAEBV)

Classiquement, après la phase aiguë de la primo-infection, qu'elle soit symptomatique ou non, l'EBV persiste sous forme silencieuse dans l'organisme et est rarement responsable de récurrence symptomatique chez les sujets immunocompétents. L'infection chronique active à EBV, connue sous le nom de CAEBV (Chronic Active EBV Infection), est définie comme une infection chronique ou une mononucléose récurrente grave dont les symptômes persistent plus d'un an. C'est une affection rare qui survient chez les sujets immunocompétents, avec une fréquence plus élevée au Japon.

Du point de vue virologique, la CAEBV est toujours associée à la présence d'un taux d'anticorps anti-EBV élevé (en particulier anti-EA et anti-VCA), suggérant une réplication virale active, et/ou d'une forte charge virale EBV dans le sang périphérique et dans les tissus atteints. [41].

2. Pathologies chez l'individu immunodéprimé

Désordres Lymphoprolifératifs Post-Transplantation (PTLD) [42]

- ✓ Pathologies chez les patients atteints du SIDA : Leucoplasie chevelue de la langue et les Lymphomes associés à l'EBV [43].
- ✓ Leiomyosarcomes liés à l'immunodéficience
- ✓ Le syndrome de Purtilo

3. Pathologies auto-immunes

L'EBV est également incriminé dans certaines pathologies auto-immunes qui sont associées à un risque plus élevé de développer des lymphomes. Le syndrome de Sjögren primaire (SSp), le lupus systémique érythémateux (LSE) et

l'arthrite rhumatoïde (RA) sont des troubles autoimmuns complexes qui dépendent de facteurs génétiques et environnementaux, comme les virus. Dans ce contexte, l'EBV est un candidat plausible dans la physiopathologie de ces maladies. En effet, on détecte des titres élevés d'anticorps dirigés contre les protéines de latence et du cycle lytique dans les sera des patients atteints de ces pathologies auto-immunes.

Le mécanisme par lequel l'EBV contribue à la survenue de ces pathologies n'est pas encore élucidé [44 ,45].

VI. Traitements antiviraux des pathologies associées au virus Epstein Barr

Il n'existe pas à ce jour de traitement antiviral ayant une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des pathologies associées à EBV [46].



Patient âgé de 22 ans, sans antécédent pathologique médical, chirurgical ou toxique, était hospitalisé pour une fièvre prolongée inexpliquée.

L'histoire de sa maladie remontait au mois d'Avril 2016 par l'installation progressive d'une fièvre intermittente chiffrée entre 38°C et 39°C, avec parfois des pics fébriles à 40°C, associée à des frissons et des sueurs nocturnes. L'évolution était marquée par l'apparition successive de céphalée en casque, de cervicalgie d'allure mécanique, de myalgies diffuses et de mouvements choréo-athétoïques intermittents.

L'examen clinique trouvait un patient en bon état général, stable sur le plan hémodynamique, respiratoire et neurologique. On notait l'existence d'une hyperhémie conjonctivale avec un œdème périorbitaire bilatéral et un œdème labial. L'examen abdominal mettait en évidence une hépatomégalie (FH à 15 cm) et une splénomégalie (3 cm du rebord costal). L'examen des aires ganglionnaires objectivait des adénomégalies cervicales infra-centimétriques. Il n'y avait pas de souffle à l'auscultation cardiaque. Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Sur le plan biologique, l'hémogramme montrait une pancytopenie prédominant sur la lignée plaquettaire (thrombopénie à 56000/mm³) avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative (Hb: 11 g/dl et taux de réticulocytes à 50000/mm³) et une leucopénie à 3400/mm³ (PNN à 1000/mm³ et lymphocytes à 2200/mm³). Il existait un syndrome inflammatoire modéré (CRP à 20 mg/l) et une procalcitonine normale avec un profil oligoclonal à l'électrophorèse des protéines sériques. La ferritinémie était augmentée à 2773 ng/ml. Le bilan hépatique objectivait une cytolysse à 12 fois la normale et une cholestase à 2 fois la normale. Le bilan rénal était normal. Les séries répétées

d'hémocultures aérobie et anaérobie étaient négatives. La recherche de BK dans les crachats était négative. Les sérologies des hépatites virales, HIV 1 et 2, parvovirus B19, brucellose, borréliose, typhoïde, paludisme, toxoplasmose et leishmaniose étaient négatives. La sérologie de l'EBV était positive (IgM anti VCA, IgG anti VCA, IgG anti EA, IgG anti EBNA) avec une Charge virale EBV dans le sang total à 34900 copies/ml. La sérologie CMV était positive (IgM et IgG) mais la charge virale CMV était négative. Le bilan immunologique à la recherche d'hépatites auto-immunes, de connectivites et de vascularites était négatif. L'immunophénotypage lymphocytaire montrait une diminution des populations NK et présence d'une population T CD3+ double négative CD4-CD8- (670/mm³ pour une norme <150/mm³). Le myélogramme montrait une moelle très riche où toutes les lignées sont représentées avec un taux de plasmocytes de 9% fait d'éléments dystrophiques, un taux de promyélocytes de 12% contenant parfois des granulations toxiques, de très nombreux macrophages activés avec des images d'hémophagocytose. On notait également la présence au niveau médullaire de 3% de cellules de grande taille avec un noyau très irrégulier à chromatine mottée et à cytoplasme basophile agranulaire. La biopsie ostéomédullaire montrait une moelle osseuse discrètement hypoplasique avec absence d'infiltration lymphomateuse et absence de signes histologiques de malignité

Sur le plan morphologique, La radiographie des sinus, la radiographie thoracique et la radiographie panoramique dentaire ne montraient pas de foyers infectieux. L'échographie abdominale montrait une hépatomégalie (FH à 19 cm) de contours réguliers, d'écho structure homogène, sans lésion focale nettement visible avec un tronc porte de calibre normal, perméable et absence de dilatation

des voies biliaires intra et extra hépatiques. On notait également une splénomégalie homogène (FS à 17cm) sans épanchement intra-péritonéal. L'échocardiographie trans-thoracique était sans particularités. L'échographie cervicale trouvait des adénomegalies d'allure bénigne au niveau des zones cervicales III et IV de façon bilatérale. La TDM thoraco abdominale objectivait une hépto- splénomégalie avec des adénomegalies sus et sous diaphragmatiques (hile pulmonaire droit, latéro trachéal droit, hile hépatique, coelio mésentérique, latéro aortique). Le PET Scan montrait un hyper métabolisme striatal contrastant avec un hypo métabolisme sur les structures corticales et thalamiques. L'IRM cérébrale était normale.

Le patient a bénéficié d'une cœlioscopie diagnostique qui a objectivé un foie congestif, une splénomégalie et des adénopathies profondes. Les biopsies réalisées ont montré :

- Biopsie hépatique : Les espaces portes étaient élargis par une fibrose stellaire et comportaient un infiltrat inflammatoire lymphocytaire qui réalisait une nécrose parcellaire sévère. Les hépatocytes présentaient des lésions à type de clarification et de ballonnisation. Il n'y avait pas de granulome ni de lésion tumorale. La charge virale EBV dans le tissu hépatique était fortement positive.

- Biopsie ganglionnaire : lymphadénite chronique non spécifique avec hyperplasie des centres germinatifs et présence de quelques cellules histiocytaires avec corps tingibles.

Le diagnostic de CAEBV a été retenu selon les critères diagnostiques proposés en 2005 par Okano et Al. Le patient a bénéficié de plusieurs traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, cyclophosphamide, ciclosporine et immunoglobulines intraveineuses) sans réponse. Une allogreffe des cellules

souches hématopoïétiques était prévue. Pendant l'attente d'une greffe HLA compatible, l'évolution s'est faite vers l'aggravation de la symptomatologie clinique par la mise en évidence de multiples localisations anévrysmales intéressant les artères cérébrales antérieures et postérieures, les 2 artères vertébrales extra-crâniennes, les artères coronaires, l'artère hépatique, splénique, gastroduodénale, mésentérique supérieure ainsi que les artères iliaques primitives. En Mai 2018, le patient a été admis en réanimation suite à la survenue d'un hématome temporal droit sur rupture spontanée d'un anévrysme cérébral. En Novembre 2018, le patient est décédé suite à une 2^{ème} rupture anévrysmale cérébrale.



DISCUSSION



I. Introduction

L'infection chronique active à EBV est une pathologie à forte mortalité et morbidité.

II. Epidémiologie

L'infection chronique active à EBV est une maladie très rare aux États-Unis et en Europe, mais se rencontre plus fréquemment en Asie et en Amérique du Sud.

Le taux d'incidence de CAEBV au Japon est de 23,8 nouveaux cas / an, selon le rapport annuel du groupe de recherche sur les mesures contre les maladies incontrôlables du Ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon. [47].

La CAEBV a été considérée comme une maladie infantile, cependant comme le montre la figure 11, l'enquête nationale menée au Japon a montré que plus de la moitié des patients étaient des adultes. Plusieurs rapports ont indiqué que le pronostic des patients adultes était moins bon que celui des enfants, suggérant que les adultes et les enfants pourraient avoir des troubles différents [48].

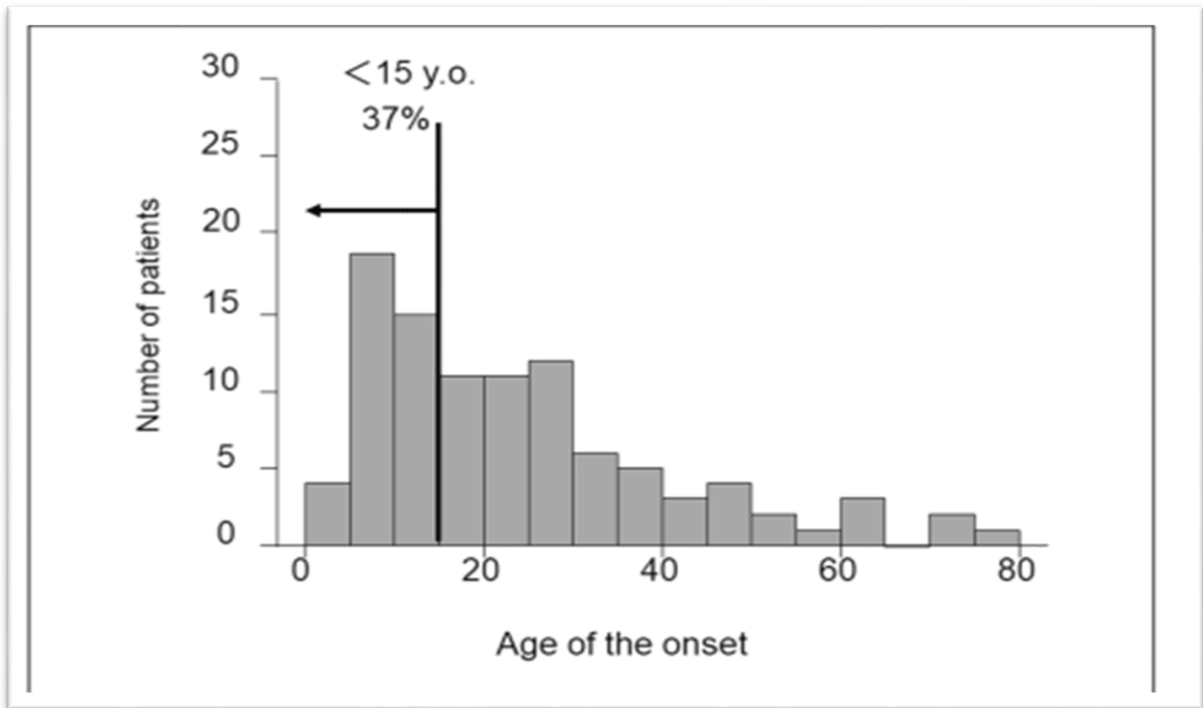


Figure 11: Distribution de l'âge au diagnostic des patients avec CAEBV. Les données sur les patients ont été collectées au moyen d'une enquête nationale menée par le groupe d'étude japonais de l'Agence japonaise pour la recherche et le développement médical, AMED. Les patients avaient reçu un nouveau diagnostic de CAEBV entre janvier 2003 et mars 2016.

III. Physiopathologie

Récemment, les mécanismes de développement de la CAEBV sont progressivement devenus plus clairs.

La majorité des cas ont été décrits au Japon et en Asie de l'Est, indiquant que la CAEBV est un trouble endémique asiatique et que les patients peuvent avoir des antécédents génétiques communs. Cependant, cette hypothèse est controversée.

Actuellement, les membres du groupe d'étude japonais étudient les facteurs génétiques contribuant au développement du CAEBV en utilisant le séquençage de nouvelle génération.

La particule virale s'attache spécifiquement à la surface de la cellule grâce à une interaction de haute affinité entre la gp 350/220 de l'enveloppe virale et la molécule CD 21, récepteur pour la composante c 3d du complément, présente sur la membrane plasmique cellulaire des lymphocytes B. Il a été rapporté qu'une faible expression de CD 21 peut être détectée sur les cellules T [49]. De plus, un examen in vitro a révélé que les cellules NK activées qui étaient conjuguées à des cellules B infectées par EBV CD21-positives ont acquis transitoirement une faible expression de CD21 par le transfert synaptique de quelques molécules de récepteur sur leur surface [50]. Un mécanisme similaire existe également dans les cellules T [51]. L'infection des cellules T serait transitoire puisque ces cellules disparaissent 1 an après leur apparition au cours de la mononucléose infectieuse. Toutefois dans la CAEBV, l'infection des cellules T et des cellules NK persiste pendant plusieurs années. Deux mécanismes peuvent être suggérés pour expliquer ce phénomène : suppression de la réaction immunitaire aux cellules infectées ou facteurs liés aux caractéristiques du virus. Il a été rapporté que les lymphocytes T cytotoxiques (CTL) diminuaient en nombre ou montraient un dysfonctionnement dans la CAEBV [52, 53]. De plus, certains troubles immunosuppresseurs congénitaux, comme le cas du syndrome lymphoprolifératif auto-immun (ALPS) avec mutation du gène FAS [54] ou le cas de la mutation de la perforine [55], peuvent être compliqués par des conditions semblables à celles du CAEBV. La CAEBV n'est pas accompagné de troubles d'immunodéficience primaire connus [56], mais des troubles immunitaires indéterminés peuvent coexister. Les facteurs liés aux virus peuvent également jouer un rôle. Bien que

les souches virales caractéristiques du CAEBV n'aient pas encore été déterminées, des groupes japonais travaillent actuellement à clarifier ces problèmes grâce à des analyses à l'échelle du génome.

L'EBV infecte les cellules B et les immortalise. La question suivante est de savoir comment les cellules T ou NK infectées par l'EBV deviennent des cellules néoplasiques. Plusieurs études ont rapporté que les molécules ou voies favorisant la survie cellulaire sont activées par une infection à EBV. Imadome et al. ont constaté que les cellules T ou NK infectées par l'EBV obtenues auprès des patients atteints de CAEBV exprimaient CD40 [57]. Ils ont réalisé une infection in vitro par EBV des cellules T et ont observé une expression inductible du CD40 à la surface.

Parce que le ligand de CD40, CD40L, est à l'origine exprimé à la surface des cellules T activées, il a été émis l'hypothèse que l'expression inductible du CD40 était associée au CD40L à la surface des cellules T et aux molécules de signalisation intracellulaires activées telles que NF- κ B. Ils ont également confirmé que le CD40 sur les cellules T infectées par l'EBV activait la signalisation médiatrice du CD40L d'une manière autocrine ou paracrine et supprimait leur apoptose.

Une autre molécule costimulatrice, CD137, peut contribuer à favoriser la survie des cellules T infectées par l'EBV. Yoshimori et al. ont rapporté que le CD137 était également exprimé dans les cellules T ou NK infectées par l'EBV dans la CAEBV, et que son expression pouvait être induite par une infection in vitro par l'EBV sur les cellules T. La stimulation du CD137 par le ligand CD137 a supprimé l'apoptose cellulaire induite par l'étoposide.

De plus, Takada et al. ont constaté que NF- κ B, un facteur de transcription médiant les signaux de survie cellulaire, était constitutivement activé dans les cellules T ou NK infectées par l'EBV dans la CAEBV [58]. Ils ont également signalé que l'infection in vitro par EBV des cellules T induit une activation constitutive de NF- κ B et supprime la déplétion sérique et l'apoptose induite par l'étoposide des cellules infectées. NF- κ B existe en aval de CD40 et CD137. Ces résultats suggèrent que l'infection par l'EBV induit directement la survie cellulaire des cellules T ou NK via des voies favorisant la survie telles que NF- κ B.

L'EBV peut contribuer non seulement à favoriser la survie cellulaire mais aussi à induire des mutations génétiques dans les cellules infectées par l'EBV. Nakamura et al. ont observé l'activation induite par la cytidine déaminase (CDA) dans les cellules mononuclées du sang périphérique des patients avec des affections lymphoprolifératives T/NK associées à l'EBV.

[59]. La CDA est essentiel pour l'hyper mutation somatique et la recombinaison par changement de classe des gènes d'immunoglobuline [60]. L'expression dérégulée de CDA agit comme un mutateur génomique, conduisant au développement d'un lymphome à cellules B. De plus, l'infection par l'EBV induit l'expression de la CDA dans les cellules B [61]. Ces résultats suggèrent que la CDA joue un rôle dans la lymphomagenèse induite par l'EBV dans les cellules B. D'autres études devraient déterminer si la CDA a les mêmes rôles dans le développement du CAEBV.

Récemment, des résultats intéressants ont été rapportés par certains chercheurs utilisant le séquençage de nouvelle génération. Okuno et al ont effectué le séquençage de l'exome entier (WES) sur des sous populations de cellules T, B et NK de patients atteints de CAEBV. Ils ont rapporté que le gène le

plus fréquemment muté était *DDX3X*, un gène d'ARN hélicase détecté dans 16% des cas [62]. Ils ont également signalé que les patients porteurs d'une mutation *DDX3X* au moment du diagnostic présentaient une survie globale significativement plus courte par rapport aux patients sans mutation [63]. Une mutation *DDX3X* a également été détectée dans le lymphome de Burkitt [64]. De nombreux rapports se sont concentrés sur le *DDX3X* et leur association avec des cancers [65], et ont conclu à la possibilité qu'il s'agit d'une mutation pilote commune aux néoplasmes EBV-positifs. Outre *DDX3X*, diverses mutations ont été détectées dans la CAEBV par Okuno et.al : *KMT2D* (4,8%), *BCOR / BCORL1* (3,6%), *KDM6A* (3,6%) et *TET2* (2,4%) [62]. De plus, ils ont rapporté que le taux de détection d'au moins une mutation somatique dans CAEBV par le séquençage de l'exome entier (WES) était de 52% dans son ensemble.

La CAEBV a des caractéristiques communes aux troubles inflammatoires. Chez les patients atteints de CAEBV, les taux sériques de cytokines inflammatoires, à savoir IFN- γ , TNF- α et IL-6, sont plus élevés que ceux des personnes en bonne santé [66, 67]. De plus, Onozawa et al. ont rapporté que l'ARNm de ces cytokines était augmenté dans les cellules T ou NK infectées par l'EBV obtenues auprès des patients avec CAEBV [66]. L'expression de ces cytokines inflammatoires peut être induite par NF- κ B [68].

STAT3 est un facteur de transactivation qui intervient dans la prolifération et la signalisation anti-apoptotique. Il est activé dans diverses cellules cancéreuses et contribue à leur transformation [69]. STAT3 assure également la médiation de la signalisation intracellulaire en aval des cytokines et régule l'inflammation [70]. STAT3 serait constitutivement activé dans les cellules T ou NK positives

pour EBV, non seulement dans les lignées cellulaires T ou NK positives pour EBV établies à partir des néoplasmes lymphoïdes EBV-T / NK, mais également dans les cellules néoplasiques EBV positives T ou NK obtenues de patients avec la CAEBV [71]. Plusieurs études ont suggéré que STAT3 est activé en aval de LMP1 par l'activation de NF- κ B [72, 73]. Fait intéressant, Onozawa et al. ont constaté que l'inhibition d'une tyrosine kinase, JAK1 / 2, qui phosphoryle STAT3 par son inhibiteur ruxolitinib, inhibait l'activation de STAT3 dans des lignées cellulaires T ou NK EBV-positives. De plus, le ruxolitinib a supprimé la prolifération et induit l'apoptose de ces cellules. Il a également été déterminé que le ruxolitinib supprimait l'expression de l'ARNm de l'IFN- γ , du TNF- α et de l'IL-6 dans les cellules T/NK infectées par l'EBV. Ces résultats ont indiqué que la voie JAK1 / 2 STAT3 a contribué au développement des aspects inflammatoires et néoplasiques du CAEBV.

En résumé, l'infection des cellules T ou NK par EBV peut se produire pendant la phase aiguë de l'infection primaire avec une charge virale élevée. De plus, l'EBV lui-même contribue à la survie des cellules hôtes en induisant l'expression des CD40 et CD137 et l'activation constitutive de NF- κ B dans les cellules infectées. L'expression régulée à la hausse de la cytidine déaminase à la hausse et l'accumulation de mutations géniques des cellules infectées ont été signalées. La mutation du *DDX3X* peut être responsable des néoplasmes EBV positives. De plus, l'activation constitutive de STAT3 favorise non seulement la survie cellulaire mais également la production de cytokines inflammatoires. Ces mécanismes suggérés de développement du CAEBV sont résumés à la figure 12.

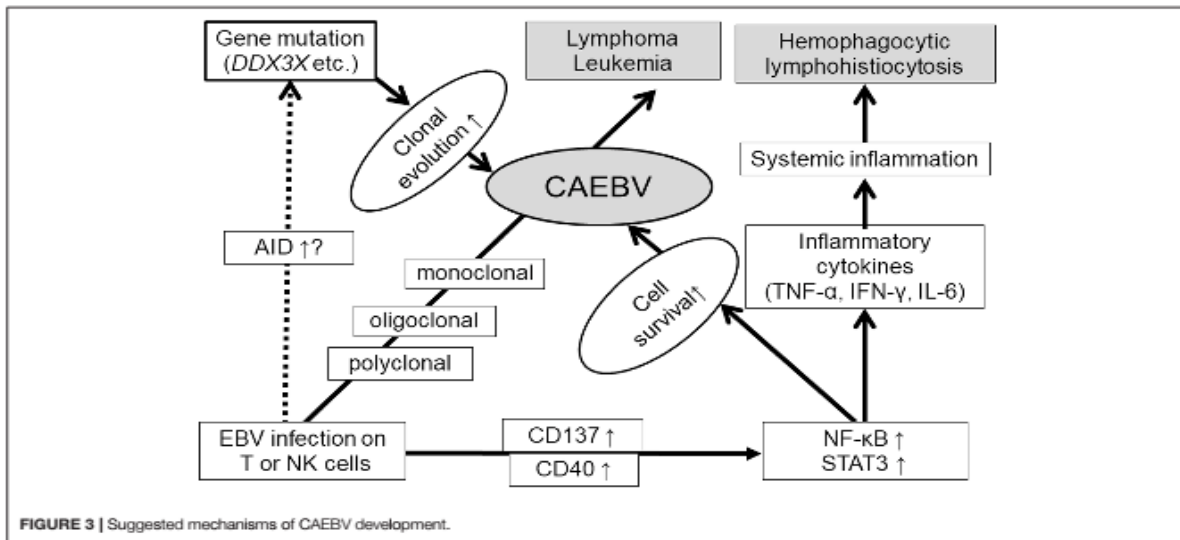


Figure 12: Mécanismes suggérés pour le développement du CAE

IV. Diagnostic

1. Clinique

Les patients atteints de CAEBV développent généralement une fièvre prolongée continue ou intermittente, une hépato splénomégalie, des adénopathies, une diarrhée et une uvéite [74].

Deux affections cutanées sont fréquemment rencontrées chez les patients atteints de CAEBV :

- Hypersensibilité aux piqûres de moustiques qui se caractérise par une inflammation locale de la peau suivie d'une forte fièvre, d'une lymphadénopathie et d'une cytolysé hépatique suite à des morsures de moustique tigre asiatique (*Aedes albopictus*). [75]
- Hydroa vacciniforme (HV) qui est une photodermatose rare. Les

premières manifestations surviennent en règle générale avant l'âge de 10 ans. Les symptômes sont caractéristiques. Après une exposition solaire importante, se développe en moins de 24 heures une éruption du visage, des avant-bras et du dos des mains parfois associée à une sensation de brûlure ou de fièvre. Par la suite, ces lésions deviennent confluentes et croûteuses. En quelques semaines les croûtes se détachent en laissant des cicatrices résiduelles dites varioliformes. L'évolution est marquée par une rechute à chaque exposition solaire. [76]

2. Diagnostic para clinique

2.1. Eléments d'orientation

- L'hémogramme :

La CAEBV est caractérisée par la présence dans le sang périphérique :

- Thrombopénie chez 59% des cas
- Anémie chez 44% des cas

- La biologie hépatique :

On observe dans 77% des cas une cytolyse hépatique importante [75].

2.2. Eléments de confirmation

2.2.1. Sérologie

Lors d'une infection au virus Epstein-Barr, on va pouvoir titrer dans le sérum humain les différents anticorps anti-EBV afin d'établir un profil sérologique.

• **Pendant la phase aiguë de la mononucléose**

Des anticorps anti-VCA (anticorps de la capside) de type IgG et IgM apparaissent dès le début des signes cliniques. Des anticorps anti-EA (antigènes précoces) de type IgG sont également présents dès le début de la maladie mais de façon inconstante, ils ne sont pas des marqueurs fiables de primo-infection.

• **Lors de la convalescence**

Les IgM anti-VCA et les IgG anti-EA disparaissent, alors que des IgG anti-EBNA1 (nucléaires) apparaissent (3 à 4 semaines après la primo-infection). Ces IgG anti-EBNA1 et les IgG anti-VCA persistent toute la vie et deviennent alors témoins d'une infection ancienne.

• **Lors d'une réactivation**

Les IgM réapparaissent, c'est pourquoi on dosera systématiquement tous ces anticorps afin de vérifier s'il s'agit d'une réactivation (IgG anti-EBNA1 présents dès le début) ou d'une primo-infection (IgG anti-EBNA1 absents) [77]

• **Lors de la CAEBV**

On retrouve un taux élevé d'IgG anti-VCA et d'IgG anti EA, parfois un taux élevé d'IgA anti VCA et d'IgA anti EA. [2]

Ces anticorps vont être mis en évidence par différentes méthodes :

a. Immunofluorescence

✚ Anti-complément (anti complement immunofluorescence ACIF)
ACIF est utilisée pour détecter les anticorps anti-EBNA.

✚ Indirecte

L'immunofluorescence indirecte est d'abord utilisée pour rechercher les anticorps antiVCA sur les lignées productrices exprimant les antigènes du cycle lytique.

Elle est également utilisée pour rechercher les anticorps anti-EA à partir de lignées cellulaires non productrices, sur lesquelles on induit un cycle lytique grâce à des produits chimiques. On a alors un cycle lytique abortif qui exprime essentiellement les protéines précoces.

b. ELISA (Enzyme linked ImmunoSorbent Assay)

Il s'agit d'un test immunologique effectué pour doser une protéine dans un liquide biologique. C'est une technique de plus en plus utilisée.

La préparation des antigènes est diverse. Ils sont natifs de cellules infectées, de protéines recombinantes, ou encore de peptides. L'interprétation des résultats dépend de la source d'antigènes utilisée. La spécificité des trousseaux est variable mais elles sont souvent plus sensibles que l'immunofluorescence.

c. Immunoblot

Test qui permet d'identifier simultanément les anticorps IgM et IgG dirigés contre des protéines recombinantes dérivées des antigènes VCA, et EA et EBNA. Ce test est uniquement qualitatif. Les résultats sont corrélés à ceux obtenus par immunofluorescence. [77].

2.2.2. Diagnostic virologique direct

Pour la recherche du virus ou du génome viral, on utilise du sang total prélevé sur EDTA ou citrate, du plasma ou du sérum, un prélèvement rhinopharyngé, de la salive ou du LCR ou encore des biopsies en flacon stérile, sans fixateur

histologique. Les méthodes de diagnostic virologique direct sont plus régulièrement utilisées lors de pathologies malignes liées à l'EBV.

a. Recherche du génome viral de l'EBV

PCR qualitative et quantitative

- PCR quantitative

Elle permet dans le cas de la MNI, de déterminer la charge virale au niveau des lymphocytes circulant. La PCR quantitative est réalisée lorsqu'un prélèvement est effectué dans un compartiment où le virus siège en phase de latence.

- PCR qualitative

Cette technique est utilisée pour rechercher un virus dans un compartiment où il n'est habituellement pas retrouvé. C'est l'examen le plus utilisé afin de rechercher le virus dans le liquide céphalorachidien dans le cadre de pathologies neurologiques associées au virus EBV. [78]

b. Mise en évidence de marqueurs moléculaires ou d'antigènes de l'EBV

L'hybridation *in situ* permet de mettre en évidence de petits ARN codés par l'EBV (EBERs pour Epstein Barr encoded Small RNAs) dans les cellules chroniquement infectées par le virus.

L'immunohistochimie et l'hybridation *in situ* avec une sonde EBER ont permis de détecter de nombreux lymphocytes T CD3⁺ qui infiltraient différents organes et contenaient le génome EBV dans leurs noyaux. Dans la CAEBV, contrairement à la mononucléose infectieuse classique, les lymphocytes T ou les

cellules NK contiennent le génome EBV plutôt que les cellules B. [79]

3. Critères diagnostiques de la CAEBV

En 2005, Okano et Al ont proposé les premiers critères diagnostiques pour CAEBV (tableau 7) : une symptomatologie « mononucléose infectieuse like » persistante ou récurrente avec un profil atypique des anticorps anti EBV et/ou une charge virale sanguine ou tissulaire élevée, et l'absence d'autres pathologies pouvant expliquer ces manifestations chroniques [2].

Tableau 7: Critères diagnostiques proposés pour la CAEBV

Table 7 : Proposed guidelines for diagnosis of CAEBV

- (1) Persistent or recurrent IM-like symptom**
- (2) Unusual pattern of anti EBV antibodies with raised anti VCA and anti EA ,and/or detection of increased EBV genomes in affected tissues ,including the peripheral blood**
- (3) Chronic illness which cannot be explained by other known disease processes at diagnosis**

Au Japon, le groupe de recherche, Mesures contre les maladies incontrôlables du ministère de la Santé, du Travail et du Bien-être du Japon, a suggéré l'ajout de l'infection des cellules T/NK aux critères diagnostiques d'Okano. Les critères correspondant à la nouvelle classification de l'OMS 2016 figurent dans le tableau 8. [80].

Tableau 8: Les critères diagnostiques de la CAEBV correspondaient à la nouvelle classification OMS 2016.

TABLE 8 Diagnostic criteria of Chronic active Epstein-Barr virus infection.
<p>(1) Sustained or recurrent IM-like symptom persisting for more than 3 months.</p> <p>(2) Elevated EBV-genome load in the peripheral blood (PB) or tissue lesions.</p> <p>(3) EBV infection of T or NK cells in the affected tissues or PB.</p> <p>(4) Exclusion of other possible diagnoses: primary EBV infection (infectious mononucleosis), autoimmune diseases, congenital immunodeficiency, HIV, or other immunodeficiencies that require immunosuppressive therapies or underlying diseases with potential immunosuppression.</p> <p>Patients who fulfilled criteria (1–4) were diagnosed with CAEBV.</p> <p><i>(1) IM-like symptoms generally include fever, swelling of lymph nodes, and hepatosplenomegaly; additional complications include hematological, gastroenterological, neurological, pulmonary, ocular, dermal, and/or cardiovascular disorders (including aneurysm and valvular disease), which have mostly been reported in patients with IM. EBV-HLH accompanied by primary infection of EBV and HV, whose symptoms are limited to those in the skin, should be excluded. Even if EBV-HLH or EBV-positive T- or NK-cell lymphoma/leukemia develops during the disease course, the original diagnosis of CAEBV does not change.</i></p> <p><i>(2) A standard for elevated EBV DNA load by quantitative PCR in the PB is more than $10^{2.5}$ copies/μg DNA.</i></p> <p><i>(3) For detection of EBV-infected cells, it is recommended to perform a combination analysis of detecting the phenotypes of the infected cells (immune fluorescent staining, immune histological staining, magnetic bead sorting) and detecting EBV (EBNA staining, EBV-encoded small RNA in situ hybridization, PCR for EBV DNA).</i></p> <p><i>(4) Patients who were diagnosed with congenital immune deficiencies, autoimmune diseases, collagen diseases; patients who were pathologically diagnosed with malignant lymphomas [Hodgkin lymphoma; extra nodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKL); angioimmunoblastic T-cell lymphoma; peripheral T-cell lymphoma (PTCL); aggressive NK-cell leukemia (ANKL)]; and patients who were diagnosed with an iatrogenic immunosuppressive condition, either concurrently or prior to CAEBV diagnosis, were also excluded from CAEBV.</i></p>

V. Evolution et Complications

En absence de traitement, les patients atteints de CAEBV développent des immunodéficiences cellulaires et humorales progressives et des infections opportunistes, une hémophagocytose, une défaillance multiviscérale ou des lymphomes B, T ou NK [81].

1. Syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytaire

C'est un syndrome rare mais souvent fatal. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) associé au virus Epstein-Barr touche plus fréquemment les enfants et adolescents mais aussi les jeunes adultes, majoritairement immunocompétents.

Associé ou non à l'EBV, le SAM se manifeste cliniquement par une fièvre et une splénomégalie et biologiquement par une pancytopénie, une hypertriglycéridémie, une hyperferritinémie et une hypofibrinogénémie. Enfin, cytologiquement et histologiquement, on retrouve une hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions périphériques.

La physiopathologie du SAM n'est à l'heure actuelle pas totalement établie mais la source du problème semble être un manque d'efficacité des lymphocytes T CD8 et Natural Killer (NK). De ce fait, l'agent causal persiste et les macrophages pérenniseraient l'activation des lymphocytes T CD8 et NK. Les cellules cytotoxiques stimulent en retour l'activation macrophagique. Ainsi les macrophages seraient en perpétuelle activité ce qui expliquerait une hypercytokinémie sévère mais inefficace.

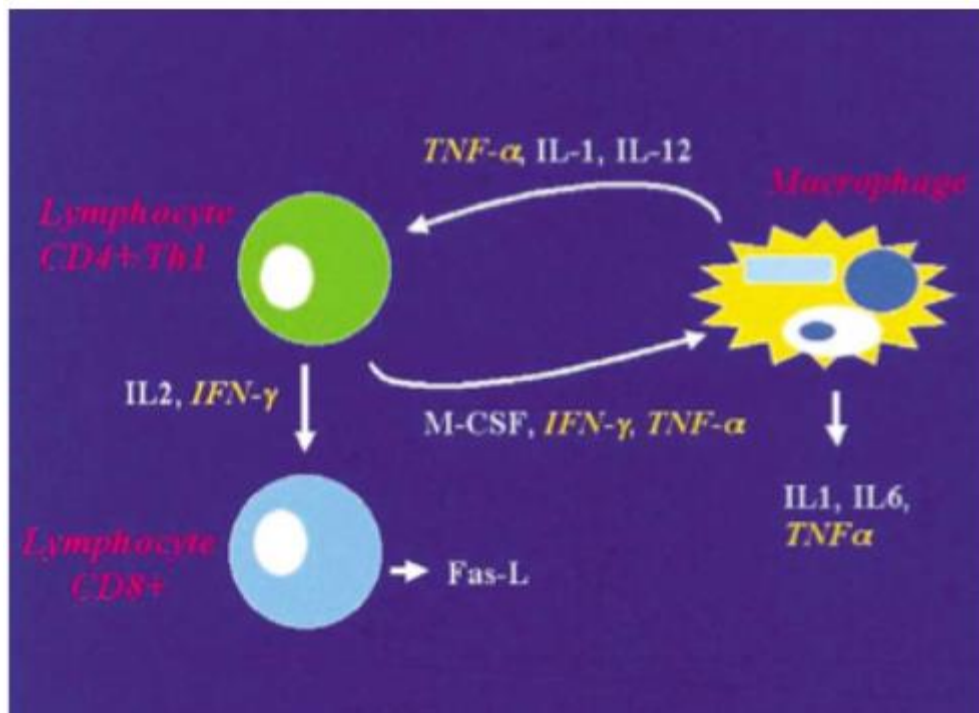


Figure 13: Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique reste un facteur de très mauvais même si aujourd'hui, l'utilisation de l'étoposide (inhibiteur de la topoisomérase II) ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettent de meilleurs résultats. [82 ,83 ,84].

2. Les complications cardiaques

Muneuchi a rapporté que 60% des patients atteints de CAEBV ont développé des maladies cardiovasculaires, notamment des lésions coronariennes, un épanchement péricardique, une diminution de la fonction cardiaque et un bloc auriculo-ventriculaire complet. [85].

Muneuchi et al ont suggéré que les lymphocytes T infectées par l'EBV sont directement responsables des lésions cardiovasculaires observées au cours de la CAEBV par infiltration des parois vasculaires et sécrétion de protéines cytotoxiques comme les perforines et les granzymes B qui potentialisent l'inflammation artérielle et conduisent à la formation d'anévrismes. Kikuta et al ont également suggéré le rôle pathogénique direct de l'EBV dans le développement des anévrismes coronaires en détectant le génome de l'EBV dans le tissu cardiaque et aortique de 3 patients présentant une CAEBV [86]. Ces derniers ont rapporté que les anévrismes des artères coronaires et la myocardite sont les complications majeures.

La myocardite est une atteinte inflammatoire focalisée ou diffuse du myocarde. Elle reste cependant très rare, retrouvée dans 1 à 2% des cas et généralement chez des sujets jeunes.

Cliniquement, elle se manifeste par des troubles du rythme cardiaque ou des douleurs thoraciques, en rapport avec une ischémie ou à une nécrose myocardique [87,88].

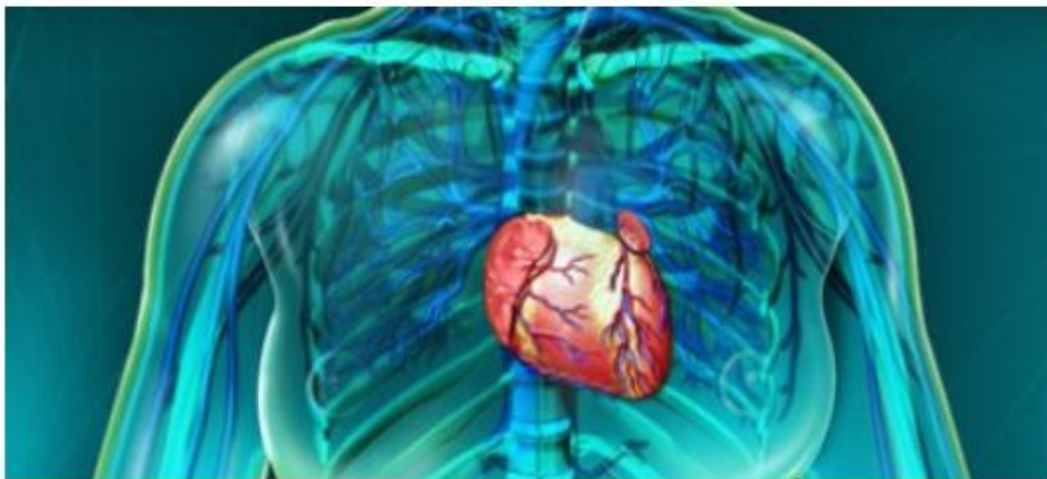


Figure 14: Myocardite

3. Les complications neurologiques

Il est possible de rencontrer des complications touchant le système nerveux central de type : méningite, méningoencéphalite, encéphalite, syndrome cérébelleux ou encore syndrome de Guillain-Barré.

La complication cérébrale la plus fréquemment rencontrée est l'encéphalite.

L'encéphalite liée au virus Epstein-Barr représente 5% des encéphalites aiguës observées, particulièrement chez l'enfant.

La physiopathologie de l'atteinte du SNC n'est pas clairement établie. Plusieurs hypothèses se présentent : action directe du virus sur le tissu cérébral, réaction immunitaire locale ou inflammation secondaire sont les 3 mécanismes rencontrés.

Il n'existe pas de recommandations dans la prise en charge de l'encéphalite liée au virus Epstein-Barr. Il est parfois délivré un traitement antiviral par aciclovir, et dans certaines formes œdémateuses une corticothérapie. Le traitement par l'aciclovir étant utilisé hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), il n'y a pas de posologie prédéfinie. [89, 90,91]

4. La coagulation intravasculaire disséminée

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) se traduit par un excès de génération de thrombine et de fibrine dans la circulation. Lors de ce processus, l'agrégation des plaquettes est activée et les facteurs de la coagulation sont consommés. Les CIVD chroniques qui évoluent lentement (pendant des semaines ou des mois) entraînent surtout des manifestations thrombo-emboliques veineuses, alors que les CIVD aiguës qui évoluent rapidement (en quelques heures ou en quelques jours) induisent principalement des manifestations hémorragiques.

Le diagnostic d'une CIVD aiguë est posé devant une thrombopénie, un allongement du TCA et du TQ, une augmentation des d-dimères (et des produits de dégradation de la fibrine) et une diminution du taux de fibrinogène plasmatique.

Le traitement repose sur la correction de la cause sous-jacente et en cas d'hémorragies graves sur la transfusion de plaquettes, l'apport de facteurs de la coagulation (plasma frais congelé) et/ou de fibrinogène (en cryoprécipité). L'héparine est utilisée comme traitement curatif (ou en prévention) dans les CIVD à évolution lente en cas de thrombose veineuse avérée ou chez le patient à risque thrombo-embolique. [92].

5. Les complications pulmonaires

Trois manifestations pulmonaires sont associées à une infection à EBV: lymphadénopathie hilare / médiastinale, épanchement pleural et pneumopathie interstitielle ont été décrites dans la littérature . La pneumopathie interstitielle est rarement observée au cours de la CAEBV à cellules T. Les symptômes ne sont pas spécifiques et incluent la toux chronique, la tachypnée, la dyspnée et la fièvre . Seuls quelques rapports décrivent la pneumopathie interstitielle comme une complication d'une infection EBV active chronique chez des patients immunocompétents. [93,94]

6. Des lymphomes à cellule T, à cellule NK, à cellule B.

7. autres complications

- Insuffisance hépatique.
- Un ulcère /perforation du tube digestif. [95].

VI. Traitement

Le traitement du CAEBV, en l'absence de greffe des cellules souches hématopoïétiques (HSCT), est souvent insatisfaisant. La thérapie antivirale et les agents immunomodulateurs sont généralement inefficaces. Les corticostéroïdes ou d'autres agents immunosuppresseurs réduisent souvent les symptômes, mais au fil du temps, les patients deviennent réfractaires au traitement, développent une immunodéficience progressive et succombent généralement à des infections opportunistes ou à une maladie lymphoproliférative. La chimiothérapie cytotoxique et les CTL autologues spécifiques à l'EBV sont généralement infructueux. En revanche, la GCSH a réussi dans plusieurs cas signalés au Japon [1].

1. Traitement antiviral

De nombreux agents ont été essayés pour le traitement de la CAEBV. Des rapports anecdotiques suggèrent que le traitement antiviral (par exemple l'aciclovir, le ganciclovir, la vidarabine) pourrait être efficace dans certains cas de CAEBV [96 ,97]. Ces agents inhibent l'ADN polymérase virale et par conséquent inhibent la réplication de l'EBV dans les cellules infectées lytiquement qui expriment la polymérase virale. Les cellules NK ou T infectées par l'EBV provenant de patients atteints de CAEBV expriment généralement des transcriptions de gènes viraux latents (antigène nucléaire EBV [EBNA] -1, protéine membranaire latente [LMP] -1, LMP2A), mais pas lytiques (EBV BZLF1, glycoprotéine 350) [98] .La réplication de l'EBV latent dans les cellules B en prolifération ne nécessite pas l'ADN polymérase virale, et donc la thérapie antivirale est généralement inefficace.

2. Traitement immunosuppresseur

Les agents immunosuppresseurs, tels que les corticostéroïdes et la cyclosporine, sont souvent utilisés pour réduire temporairement les symptômes chez les patients atteints de CAEBV. Ces agents ont réussi à traiter le syndrome hémophagocytaire qui est une complication fréquente du CAEBV [99]. Cependant, la maladie sous-jacente doit également être traitée et ces agents n'ont pas réussi à guérir les patients atteints de CAEBV [100]. Les agents immunosuppresseurs peuvent inhiber la réponse immunitaire à l'EBV et peuvent permettre aux cellules infectées par le virus de proliférer davantage.

3. Traitement immunomodulateur

Un traitement immunomodulateur a également été essayé pour le traitement du CAEBV. L'IFN- α et l'IFN- γ [101] auraient induit des rémissions chez certains patients atteints de CAEBV; cependant, aucun suivi à long terme n'a été signalé. Un patient aurait répondu à IL-2 [102]. Cependant, la plupart des patients n'ont pas répondu à ces thérapies. [103]

4. Chimiothérapie

Le moment de la chimiothérapie est une source de débat. La chimiothérapie peut réduire de manière significative l'activité de la maladie ainsi que la charge des cellules T infectées par EBV résiduelles. Bien qu'il soit préférable de réduire considérablement les charges virales (idéalement à 0) avant la GCSH, en pratique, cela n'est généralement pas possible. Un objectif majeur de la chimiothérapie est de contrôler la maladie viscérale afin de réduire le risque de complications associées à la GCSH. Les schémas chimiothérapeutiques utilisés comprenaient DA-EPOCH [étoposide, prednisone, vincristine,

cyclophosphamide et doxorubicine] et CHOP, qui ont été utilisés avec succès pour traiter les patients atteints de lymphomes à cellules T. En outre, SMILE (dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, l-asparaginase, étoposide)⁵, une chimiothérapie prometteuse pour les tumeurs malignes des cellules NK, a également montré une certaine efficacité chez un sous-groupe de patients atteints de CAEBV à cellules T, bien que les chiffres soient encore faibles.[104,105]

5. Cellules autologues cytotoxiques spécifiques de l'EBV (CTL anti ebv)

Des études ont montré que les cellules T autologues spécifiques à EBV dirigées vers LMP1 et LMP2 induisent des réponses cliniques chez les patients atteints de lymphome hodgkinien EBV⁺ et de lymphome non hodgkinien à cellules NK / T sans toxicité significative. Cependant, les données suggèrent que l'utilisation de cellules T autologues spécifiques des antigènes EBV n'est pas une approche efficace pour la CAEBV à cellules T, tous les patients progressent finalement après une thérapie à cellules T autologues.[106,107]

6. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques

Des études rétrospectives du Japon et des États-Unis sur l'histoire naturelle du CAEBV suggèrent que la plupart des patients décèdent dans les 10 à 15 ans suivant le diagnostic en l'absence d'allo GCSH. La mort résulte généralement d'une insuffisance organique (en particulier d'une insuffisance hépatique), d'un syndrome hémophagocytaire ou d'un lymphome.

La plus grande série publiée de la GCSH pour la CAEBV à cellules T est venue du Japon. Dans une revue récente, 63 patients avec CAEBV contrôlée après chimiothérapie ont subi une allo GCSH dite planifiée. La survie sans

événement à 3 ans et la survie globale à 3 ans étaient de $87,3\% \pm 4,2\%$ dans ce contexte. Initialement, à la fin des années 1990, le conditionnement pour cette maladie était entièrement myéloablatif, mais plus récemment, des régimes de conditionnement à intensité réduite (RIC) ont été utilisés. Cependant, le régime de conditionnement optimal n'a pas encore été identifié pour tous les patients. Le groupe japonais affirme qu'une approche RIC est appropriée lorsqu'elle est précédée de l'utilisation réussie d'une chimiothérapie multidrogue pour obtenir le contrôle de la maladie. Dans la même série utilisant l'approche GCSH prévue, les patients ($n = 54$) recevant un régime RIC utilisant de la fludarabine, du melphalan, de l'ATG, de la prednisone et de l'étoposide ont atteint un taux de survie à 3 ans de $90,7\% \pm 4,0\%$ contre $66,7\% \pm 15,7\%$ chez les patients ($n = 9$) recevant un régime entièrement myéloablatif (c'est-à-dire une irradiation corporelle totale [12 Gy] et du cyclophosphamide 120 mg / kg et de l'étoposide 900 mg / m² ; $P < 0,05$).

Au début des années 2000, une stratégie de 3 étapes a été établie (Fig. 14) [108]; Étape 1 (refroidissement): immunochimiothérapie, étape 2 (cytoréduction): chimiothérapie multi-médicaments et étape 3 (reconstruction): allogreffe des cellules souches hématopoïétiques.

Le régime CHOP modifié est actuellement le traitement de première intention, suivi du régime ESCAP à l'étape 2 et conditionnement à intensité réduite (CRI) pour la GCSH à l'étape 3

Sawada et ses collègues du Centre médical d'Osaka et de l'Institut de recherche pour la santé maternelle et infantile ont suggéré une stratégie de traitement séquentiel comprenant du prednisol-one, de la cyclosporine A et de l'étoposide (thérapie de refroidissement) comme première étape suivie de chimiothérapies combinées, CHOP et CESAP [109]. La dernière étape suggérée était le conditionnement à intensité réduite suivi de l'allo-GCSH.

Step 1 Cooling	Immunochemotherapy		(during step 2)										
	Prednisolone	0.5-2 mg/kg/d x7d/week* (po)	0.2-0.3 mg/kg/d x7d/week (po)										
	Cyclosporine A	3 mg/kg x2/d x7d/week (po)	2-3 mg/kg x2/d x7d/week (po)										
	Etoposide	150 mg/m ² /d x1d/week (div)	100-150 mg/m ² /d x1d/week (div) on demand										
↓													
Step 2 Cytoreduction (on PSL/CsA)	Modified CHOP		d1	d2	d3	d4	d5						
	Vincristine	1.5 mg/m ² (Max 2mg)	●										
	Cyclophosphamide	750 mg/m ²	●										
	Pirarubicin	25 mg/m ² /d x2d	●	●									
	Prednisolone	50 mg/m ² /d x5d	●	●	●	●	●						
	ESCAP		d1	d2	d3	d4	d5	d6	d7	d8	d9		
	Etoposide	150 mg/m ²	●										
	Cytosine arabinoside	1.5 g/m ² x 8 times	●	●	●	●	●						
	L-Asparaginase	6000 U/m ² /d x5d					●	●	●	●	●		
	Methylprednisolone	62.5 mg/m ² x2/d	●	●	●	●	●						
Prednisolone	30 mg/m ² /d x4d						●	●	●	●			
↓													
Step 3 Reconstruction	RIC		d-16	...	d-8	d-7	d-6	d-5	d-4	d-3	d-2	d-1	0
		HSCT											▼
	LDEC	(see footnote) civ	●→	...	●→								
	Fludarabine	30 mg/m ² /d x6d			●	●	●	●	●	●	●		
	Melphalan	70 mg/m ² /d x2-3d			○					●	●		
	Anti-thymocyte globulin	1.25 mg/kg/d x2d (civ)			●→	●→							
	Methylprednisolone	250 mg/m ² x2/d x2d			●	●							
	Etoposide	100 mg/m ² /d x2-3d								●	●		

Figure 15: Three-step strategy for the treatment of EBV + T/NK-LPDs.

In step 1 (cooling), the initial dosage of prednisolone (PSL) is 1–2 mg/kg/d for children and 0.5–1 mg/kg/d for adults. Etoposide (Etp; 150 mg/m² or 5 mg/kg, weekly) is omitted in patients without symptoms of HLH. In step 2 (multi-drug chemotherapy), lower doses of PSL and cyclosporine A (CsA) were maintained, particularly for patients with a higher burden of residual disease. LDEC: low-dose Etp 30 mg/m²/d and cytosine arabinoside 20 mg/m²/d are continuously administered for 24 h for 1.5 (0.5–2) weeks before the initiation of RIC. Closed circles indicate fixed administration, and open circles indicate optional administration. One precedent dose of melphalan 70 mg/m²/d is added (total 210 mg/m²/d) for children and adolescents at a high risk of rejection, and is replaced by systemic irradiation of 3 Gy with gonadal blockade in adults.

VII. Discussion des résultats

1. Données sociodémographiques

1.1. Age

Dans la plus grande série de CAEBV signalée aux États-Unis, l'EBV a souvent été détecté dans les cellules B des tissus des patients, les cas de maladie des cellules T et NK étant moins fréquents. L'âge d'apparition variait de 4 à 51 ans (moyenne 19 ans). Les patients atteints d'une maladie à cellules T étaient plus jeunes (âge moyen 7 ans) que ceux atteints d'une maladie à cellules B (âge moyen 23 ans). [1]

L'âge au début du CAEBV en Asie variait de 9 mois à 53 ans (moyenne, 11,3 ans) [95]

Chez notre patient l'âge de début des symptômes est de 22 ans, il rejoint celui de la littérature.

1.2. Sexe

Aucune prédilection sexuelle n'est présente.

2. Données clinico-biologiques

2.1. Caractéristiques cliniques du CAEBV

En Asie, selon les résultats de la 2eme enquête nationale réalisée au Japon en 2001, les principaux signes et symptômes des patients atteints de CAEBV étaient les suivants : fièvre (92,7%), hépatomégalie (79,3%), splénomégalie (73,2%), dysfonctionnement hépatique (67,1%), thrombocytopénie (45,1%), anémie (43,9%), lymphadénopathie (40,2%), hypersensibilité aux piqûres de moustiques

(32,9%), éruptions cutanées (25,6%), hydroa vacciniforme (9,8%), diarrhée (6,1%) et uvéite (4,9%). Au moment du début, 42% des patients avaient une maladie de type mononucléose infectieuse. Les complications potentiellement mortelles comprenaient le syndrome hémophagocytaire (24,4%), le lymphome (18,3%), la coagulopathie intravasculaire disséminée (15,9%), l'insuffisance hépatique (14,6%), l'ulcère / perforation du tube digestif (11,0%), les anévrismes des artères coronaires (8,5%), atteinte du système nerveux central (8,5%), myocardite (6,1%), pneumonie interstitielle (4,8%) et leucémie (4,8%).

Aux états unis, la lymphadénopathie et la splénomégalie étaient les signes les plus fréquents, suivis par la fièvre, l'hépatite, l'hypogammaglobulinémie, la pancytopenie et l'hépatomégalie. Les manifestations moins courantes comprenaient la pneumonie, l'atteinte du système nerveux central et la neuropathie périphérique.

Les signes et les symptômes du CAEBV au Japon et aux États-Unis étaient similaires, bien que la pneumonie interstitielle, la maladie du SNC et la neuropathie périphérique étaient plus fréquentes chez les patients américains, tandis que l'hypersensibilité aux piqûres de moustiques était plus courante au Japon. (Tableau 9) [1 ,95].

Tableau 9: Comparaison des signes et symptômes de la maladie CAEBV aux États-Unis et au Japon.

Les signes cliniques	US (%)	Japon (%)	Notre patient
Adénopathie	79	40	+
Splénomégalie	68	73	+
Fièvre	47	93	+
Hepatomegalie	32	79	+
Eruption	21	26	+
Hypersensibilité aux piqûres de moustiques	0	13	-
Hydroa vacciniforme	5	10	-
Les signes biologiques			
Pancytopenie	42	NR	+
Cytolyse	47	67	+
Les complications			
Hémophagocytose	32	24	+
Pneumopathie interstitielle	26	5	-
Maladie du SNC	21	9	+

Notre patient était admis pour une fièvre prolongée associée à une diarrhée chronique évoluant depuis deux ans. L'examen somatique a mis en évidence une hépato-splénomégalie avec des adénopathies cervicales infra-centimétriques. Le bilan biologique a objectivé une pan cytopénie, un syndrome inflammatoire modéré et une cytolysé hépatique importante.

2.2. Anticorps anti EBV

Le profil sérologique de la CAEBV a été déterminé lors d'une enquête réalisée au Japon en 2001 sur 82 patients répondant aux critères diagnostiques sus cités.

Les taux de positivité et les titres des anticorps sont indiqués dans le tableau 10. [95]

Tableau 10: Présence d'anticorps associés au virus Epstein Barr au diagnostic de l'infection

Anticorps	Patients avec des résultats positifs aux tests d'anticorps			Notre patient
	Nombre de patients testés	Nombre(%)	Titre médian (intervalle)	
IgG anti VCA	81	81(100)	1280(20-20480)	+
IgA anti VCA	57	35(61)	40(10-160)	Non recherché
IgM anti VCA	62	11(18)	10(10-80)	+
IgG anti EA	70	64(91)	320(10-20480)	+
IgA anti EA	45	22(49)	20(10-640)	Non recherché
IgM anti EA	16	0(0)	Non recherché	Non recherché
IgG anti EBNA	75	62(83)	40(10-1280)	+

2.3. La charge virale EBV dans le sang périphérique

La charge virale a été mesurée chez 60 patients lors de l'enquête nationale concernant la CAEBV en 2001 au Japon par PCR quantitative ou hybridation in situ. Les données sur les charges virales dans le sang périphérique sont résumées dans le tableau 11. Tous les patients examinés avaient des charges virales élevées. Cependant, les valeurs de la charge virale étaient variables et difficiles à comparer, car différentes méthodes analytiques étaient utilisées avec différentes sources d'échantillons. [95]

Tableau 11: Charge du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans le sang périphérique

Méthodes	Patients avec des résultats positifs des tests pour EBV		Notre patient
	Nombre	Résultat médian	
Cellules mononuclées			
Hybridation in situ %	22	3,1(0,1-90)	–
PCR quantitative	32	$10^{4,3}(10^{1,9}-10^7)$	
copies /μg			
Globules blancs			
PCR quantitative	3	$10^{5,2}(10^{3,2}-10^{5,4})$	–
copies/μg			
Plasma ou sérum			
PCR quantitative	29	$10^{3,8}(10^2-10^{5,7})$	34900
copies/ml			

2.4. Type cellulaire infecté par l'EBV

Les cellules infectées par l'EBV lors de l'enquête nationale du Japon en 2001 étaient les suivantes : cellules T (n = 38 patients), cellules NK (n = 27), cellules B (n = 2), cellules T et NK combinées (n = 3), non classifiées (n = 4), et pas fait (n = 8). Bien que certains patients aient présenté des lignées mixtes, en général, les patients pouvaient être divisés en 2 groupes: les patients atteints d'une infection à cellules T (type de cellules T; n = 38) et ceux atteints d'une infection à cellules NK (type de cellules NK; n = 27). Les 2 patients atteints d'une infection à cellules B présentaient les symptômes et la progression typiques du CAEBV et remplissaient les critères de la maladie. Chez ces patients, l'infection des cellules B a été confirmée par l'utilisation d'une combinaison d'hybridation in situ et

d'analyse immunohistologique d'échantillons de tissus de biopsie (ganglion lymphatique cervical et foie), bien que les infections des cellules T et NK n'aient pas été complètement exclues par cette méthode.

Au Japon, près de 60% des cas de CAEBV sont de type T, tandis que 40% sont de type NK. Les lymphocytes T infectés par l'EBV sont variables : les lymphocytes T CD4⁺, les lymphocytes T CD8⁺, les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, les lymphocytes T CD4⁻ et CD8⁻ ont tous été signalés comme le type de cellule prédominant chez les patients avec CAEBV. [95]

Chez notre patient, l'immunophénotypage a montré la présence d'une population atypique de lymphocytes T CD3⁺ CD4⁻ CD8⁻ en nombre élevé avec baisse des cellules NK.

3. Les facteurs pronostiques

Les 82 patients répondant aux critères diagnostiques de la CAEBV lors de l'enquête nationale réalisée au Japon en 2001 ont été divisés en patients vivants (n = 47) et décédés (n = 35), et les caractéristiques cliniques et biologiques de ces groupes ont été comparées. Les comparaisons des données de laboratoire au moment du diagnostic sont présentées dans le tableau 12. Les patients décédés avaient un taux de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes plus bas. Il n'y avait aucune différence dans les titres des transaminases sériques, des anticorps liés à l'EBV entre les 2 groupes au moment du diagnostic

Tableau 12: Comparaison des données de laboratoire au diagnostic de l'infection chronique active par le virus d'Epstein-Barr entre les patients vivants et décédés

Données de laboratoire	Patients vivants (n=47)	Patients décédés (n=35)	P	Notre malade
Globules blancs cell/μL	6030 \pm 4760	4010 \pm 2880	0,01	3400
Globules rouges cell $10^4/\mu$L	442 \pm 56	394 \pm 74	0,002	
Plaquettes cell $10^4/\mu$L	22,1 \pm 11,1	15,9 \pm 8,6	0,004	5,6
ASAT U/L	143 \pm 163	146 \pm 169	0,94	360
ALAT U/L	158 \pm 210	131 \pm 143	0,54	420
Ferritine ng/ml	1340 \pm 4640	2260 \pm 8040	0,62	2773
Ig G anti VCA	1170	1160	0,97	+
Ig G anti EA	200	370	0,25	+
Ig G anti EBNA	30	30	0,97	+

Dans cette étude, les facteurs corrélés significativement au risque de mortalité étaient :

- La dysfonction hépatique (Odds ratio : 6 ; P : 0 ,004)
 - La thrombopénie (Odds ratio : 5,5 ; P : 0,0005)
 - La fièvre (Odds ratio : 5 ; P : 0,005)
 - La splénomégalie (Odds ratio : 4,8 ; P : 0,01)
 - L'anémie (Odds ratio : 2,5 ; P : 0,047)
 - L'âge d'apparition de la maladie (Odds ratio : 1,07 ; P : 0,01)
 - Les complications cardiaques (Odds ratio : 7,7 ; P : 0,02)
 - L'ulcère ou perforation du tube digestive (Odds ratio : 11,3 ; P : 0,02)
- [95]

Les facteurs de risque retrouvés chez notre patient comprennent :

- l'âge au début de la maladie ≥ 8 ans
- Thrombopénie à 56000 / μ L
- La fièvre
- La splénomégalie
- L'anémie
- La dysfonction hépatique
- Complications cardiovasculaires à type d'anévrysmes multiples.

4. Efficacité des traitements

4.1. Expérience des états unis

Dans une expérience de 28 ans aux Etats unis ,19 patients atteints de CAEBV ont été évalués, 68% étaient des hommes et 32% étaient des femmes. Douze (63%) étaient blancs, 3 (16%) étaient asiatiques, 3 (16%) étaient hispaniques et 1 (5%) était afro-américain. Aucun des patients n'avait d'antécédents familiaux suggérant une maladie similaire. L'âge moyen au début de la maladie était de 19 ans (extrêmes: 4-51 ans). Onze avaient une CAEBV à cellules B, 3 une CAEBV à cellules T, un avait une CAEBV à cellules NK et 4 étaient indéterminés.

Ces patients ont été traités avec une variété d'agents.

a) Le traitement antiviral :

12 patients ont été traité par de l'aciclovir ou valaciclovir sans réponse ce qui a nécessité le passage à d'autres alternatives thérapeutiques.

L'évolution était marquée par le décès de 11 malades par des complications liées à la maladie notamment les lymphomes a cellules B, lymphomes a cellules T, la cirrhose, et les pneumopathies, un malade a resté vivant 11 ans après la GCSH.

b) Le traitement immunosuppresseur

Plusieurs patients ont reçu un traitement immunosuppresseur notamment des corticostéroïdes (15 patients), la cyclosporine (5 patients), l'aziathioprine (4 patients) %). Bien que la thérapie immunosuppressive ait temporairement soulagé les symptômes chez la plupart des patients, elle n'a produit d'effet durable chez

aucun patient. . Cinq patients ont reçu du rituximab seul ou dans le cadre de leur schéma chimio thérapeutique, chez 3 patients, des lésions lymphoprolifératives CD20 négatives se sont développées après le traitement par rituximab.

L'évolution à long terme a été marquée par le décès de 11 patients par des complications de la maladie, 4 malades ont subi une GCSH par la suite et ils ont resté en vie entre 2 à 11 ans après la GCSH.

c) Le traitement immunomodulateur

L'INF α et d'autres INF (INF β et INF γ) ont été essayés chez 8 patients sans aucune réponse.

L'évolution a été marquée par le décès de 6 malades, la survie des 2 autres malades après une GCSH était successivement 6 et 11 ans.

d) La chimiothérapie cytotoxique

Douze patients ont reçu une chimiothérapie cytotoxique (cyclophosphamide, EPOCH, EPOCH-R, EPOCH-MTX, CVAD...) entraînant une réponse transitoire ou aucune réponse.

8 patients ont été décédés, 4 ont subi une GCSH et leur survie varie de 2 à 11 ans.

e) Cellules autologues cytotoxiques spécifiques de l'EBV (CTL anti EBV)

3 patients ont reçu des CTL autologues spécifiques à l'EBV avant la GCSH et un en l'absence de transplantation [110]. Ces patients n'ont eu aucune réponse (3 patients) ou une réponse transitoire (un patient), la survie des 3 premiers malades était successivement 6, 2 et 6 ans après la GCSH, le dernier malade est resté en vie 1 an après le reçu des CTL anti EBV.

f) La greffe des cellules souches hématopoïétiques

Huit patients ont reçu une GCSH, 7 étaient des transplantations allo géniques et 1 était une transplantation syngénique.

Cinq patients sont encore en vie 2 à 11 ans après la transplantation, trois patients sont décédés après la transplantation avec des lymphomes EBV positif (de lignée a cellule B ou T). [1]

4.2. Expérience du Japon

Cinquante-sept cas individuels de CAEBV traités par GCSH allo génique du Japon [111, 112,113] ont été rapportés dans la littérature, 46% (26/57) étaient des cellules T d'origine, 42% (24/57) étaient des cellules NK, 5% (3/57) étaient NK / T et 7% (4/57) étaient d'origine indéterminée, aucun n'était d'origine B. Soixante-douze pour cent (41/57) des patients CAEBV qui ont subi une GCSH dans la littérature ont survécu après la transplantation. Parmi les patients rapportés dans la littérature qui ont été transplantés qui sont décédés par rapport à ceux qui ont survécu, il n'y avait pas de différence dans la fréquence des maladies à cellules T ou à cellules NK, cependant, les survivants présentés à un âge plus précoce (moyenne, 14,4 ans vs 21,2 ans), avaient une durée de maladie plus courte avant la transplantation (3,5 ans vs 6,5 ans) et étaient plus susceptibles d'avoir subi des transplantations non myéloablatives (69% vs 38%) que les transplantations myéloablatives. Les décès signalés dans la littérature étaient principalement dus à une maladie évolutive, une maladie en rechute ou des complications liées à la transplantation.



CONCLUSION



L'infection chronique active à EBV est une pathologie rare. La rareté de la maladie entraîne des problèmes de diagnostic et de gestion.

La CAEBV doit être évoqué devant une symptomatologie « mononucléose infectieuse like » persistante, notamment de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une hépatite persistante et une lymphadénopathie étendue associée à une charge virale élevée sanguine ou tissulaire avec un profil atypique des anticorps anti EBV.

La stratégie thérapeutique proposée par Okano et al associe une polychimiothérapie en 3 étapes : cooling, cytoréduction et reconstruction. Toutefois, les résultats enregistrés sont décevants dans la grande majorité des cas. L'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques semble être la meilleure stratégie thérapeutique des cas sévères.

Le pronostic est souvent péjoratif avec des complications sévères rapidement fatales, ce qui souligne la nécessité de proposer un traitement agressif dès confirmation du diagnostic.



RESUMES



Résumé

Titre : Premier cas marocain d'infection chronique à Epstein Barr virus

Auteur : Fatima Zahrae ELMANSOURI

Directeur de thèse : Pr Youssef SEKKECH

Mots clés : Epstein Barr virus, infection chronique, anévrisme, vascularite, allogreffe de moelle osseuse

L'infection chronique active à EBV (CAEBV) est une pathologie rare qui se développe généralement chez des patients immunocompétents.

L'objectif de ce travail était d'analyser le profil clinique, évolutif et l'approche thérapeutique par allogreffe des cellules souches hématopoïétiques de la CAEBV en se basant sur l'étude d'un cas confrontée aux données de la littérature.

Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 22ans, sans antécédents pathologiques, admis pour fièvre prolongée. L'examen somatique a mis en évidence une hépto-splénomégalie avec des adénomégalies cervicales infra-centimétriques. Le bilan biologique a objectivé une pancytopenie, un syndrome inflammatoire modéré et une cytolyse hépatique importante. La sérologie de l'EBV a montré un profil positif des IgM anti VCA, IgG anti VCA, IgG anti EA et IgG anti EBNA. La charge virale EBV dans le sang, le tissu hépatique et colique était fortement positive. Le diagnostic de CAEBV a été retenu selon les critères diagnostiques proposés en 2005 par Okano et Al. Le patient a bénéficié de plusieurs traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, cyclophosphamide, ciclosporine et immunoglobulines intraveineuses) sans réponse. Une allogreffe des cellules souches hématopoïétiques était prévue. En Novembre 2018, le patient est décédé suite à une rupture d'un anévrisme cérébrale.

Les critères diagnostiques du CAEBV incluent une symptomatologie « mononucléose infectieuse like » persistante ou récurrente avec un profil atypique des anticorps anti EBV et/ou une charge virale sanguine ou tissulaire élevée, et l'absence d'autres pathologies pouvant expliquer ces manifestations chroniques.

En absence de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques, les patients atteints de CAEBV développent des complications potentiellement mortelles.

La rareté de la maladie entraîne des problèmes de diagnostic et de gestion.

Abstract

Title: First Moroccan case of a chronic EBV infection

Author: Fatima Zahrae ELMANSOURI

Supervisor: Pr Youssef SEKKECH

Keywords: Epstein Barr virus, chronic infection, aneurysm, vasculitis, allogenic bone marrow transplant

Chronic active EBV infection (CAEBV) is a rare condition that usually develops in immunocompetent patients.

The objective of this work was to analyze the clinical, evolutionary profile and the therapeutic approach by allograft of hematopoietic stem cells from CAEBV based on the study of a case compared to data from the literature.

We report the case of a 22-year-old patient, without pathological history, admitted for prolonged fever. The somatic examination revealed hepatosplenomegaly with infra-centimetric cervical adenomegalies. The biological assessment showed pancytopenia, a moderate inflammatory syndrome and significant hepatic cytolysis. EBV serology has shown a positive profile for anti VCA IgM, anti VCA IgG, anti EA IgG and anti EBNA IgG. The EBV viral load in the blood, liver tissue and colic was strongly positive. The diagnosis of CAEBV was retained according to the diagnostic criteria proposed in 2005 by Okano et Al. The patient benefited from several immunosuppressive treatments (corticosteroid therapy, cyclophosphamide, cyclosporine and intravenous immunoglobulins) without response. An allograft of hematopoietic stem cells was planned. In November 2018, the patient died following a ruptured brain aneurysm.

CAEBV diagnostic criteria include persistent or recurrent "infectious mononucleosis like" symptomatology with an atypical profile of anti EBV antibodies and / or a high blood or tissue viral load, and the absence of other pathologies that can explain these chronic manifestations.

In the absence of the hematopoietic stem cell allograft, patients with CAEBV develop life-threatening complications.

The rarity of the disease leads to diagnostic and management problems.

ملخص

العنوان: أول حالة مغربية للعدوى المزمنة بفيروس الايبشتاين بار

المؤلف: فاطمة الزهراء المنصوري

تحت إشراف: البروفسور يوسف السكاش

الكلمات الأساسية: ايبشتاين بار فيروس-عدوى مزمنة-تمدد الاوعية الدموية-التهاب الاوعية الدموية- زرع

النخاع العظمي

عدوى فيروس الايبشتاين بار النشيطة المزمنة هي حالة نادرة تتطور عادة عند المرضى ذوي كفاءة مناعية.

الهدف من هذا العمل هو تحليل الصورة السريرية والتطورية والنهج العلاجي من خلال زرع الخلايا

الجزعية المكونة للدم للمرض بناءً على دراسة حالة مقارنة ببيانات

الأدب.

الحالة لمريض يبلغ من العمر 22 عامًا، بدون تاريخ طبي، استقبل لحمى مطولة. كشف الفحص الجسدي

عن تضخم الطحال و الكبد مع تضخم العقد اللمفاوية للعنق تحت السنتمتر. أظهر التقييم البيولوجي قلة الكريات

الشاملة، متلازمة التهابية معتدلة وانحلال خلوي كبدي كبير. أظهرت دراسة الامصال صورة موجبة لمضادات

و المعى ايجابية للغاية. ،الحمولة الفيروسية في الدم، انسجة الكبد Ig G EBNA Ig G Ig M VCA

VCA

تم تشخيص المرض وفقا للمعايير المقترحة سنة 2005 من قبل Okano و AI. استفاد المريض من

العديد من العلاجات المثبطة للمناعة (الكورتيكوستيرويد، السيكلوفوسفاميد، والغلوبولين المناعي الوريدي) دون

استجابة. تم التخطيط لزرع الخلايا الجزعية المكونة للدم. في نوفمبر 2018 ، توفي المريض بعد تمزق تمدد

الأوعية الدموية في الدماغ.

تتضمن معايير تشخيص المرض اعراض مرض كثرة الوحيدات العدائية المستمرة او المتكررة، مع لمحة

غير نمطية من الاجسام المضادة للايبشتاين بارو / أو ارتفاع الحمولة الفيروسية في الدم أو الأنسجة ، وغياب

أمراض أخرى يمكنها أن تفسر هذه المظاهر المزمنة.

في غياب العلاج بزرع الخلايا الجزعية، يعاني المرضى من مضاعفات قاتلة.

ندرة المرض تؤدي إلى مشاكل تشخيصية وإدارية.



BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. *Blood* (2011) 117:5835–49. doi:10.1182/blood-2010-11-316745 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [2]. Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol.* (2005) 80:64–9. doi: 10.1002/ajh.20398
- [3]. Thé G, Day N, Geser A, et al. Sero-epidemiology of the Epstein-Barr virus: preliminary analysis of an international study - a review. *IARC Sci Publ.* 1975;11:3–16. [PubMed]
- [4]. Jean-Marie S, Fafi-Kremer M, Monique B, Patrice M. Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection N°36 2006 *Biologie médicale*
- [5]. Marechal V, Segondy M, Nicolas J, h Marechal V, Segondy M, Nicolas Les herpesvirus humains : clinique/biologie/diagnostic, *Coil. Option/Bio*, Editions Elsevier, Paris, 1999.
- [6]. Roizman B, Fields B.N, Knipe D.M, Howley PM et al. *Fields virology*, vol. 2., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996. p. 2221-2230.
- [7]. Foulon.T Herpesviridae: Classification et structure en 1991 pub le 14 November 2002 *Science Direct*

- [8]. Baer R, Bankier AT, Biggin MD, Deininger PL, Farrell PJ, Gibson TJ, Hatfull G, Hudson GS, Satchwell SC, Séguin C, et al. DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome. 1984 Jul 19-25;310(5974):207-11.
- [9]. Young L.S and Murray P.G, Epstein-Barr virus and oncogenesis : from latent genes to tumours. *Oncogene*, 2003. 22: p. 5108-5121.
- [10]. Ogembo JG, Kannan L, Ghiran I, et al. Human complement receptor type1/CD35 is an Epstein-Barr virus receptor. *Cell Rep* 2013; 3:371-85
- [11]. Young LS, Rickinson AB, Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4(10):757-68.
- [12]. Hutt-Fletcher, L. M. EBV entry and epithelial infection, 2005 p. 359–378. In E. S. Robertson (ed.), *Epstein-Barr virus*. Caister Academic Press, Norfolk, England
- [13]. Odumade O.A. , Hogquist K.A, Balfour Jr H.H. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections *Clin Microbiol Rev*, 24 (1) (2011), pp. 193-209
- [14]. Marchal V, Piolot T . le virus d'Epstein Barr : structure et biologie *Revue Française des Laboratoires*. novembre 2001, No 337
- [15]. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. . 2003 Aug 11;22(33):5108-21.
- [16]. Marchal .V, Piolot.T. Le virus d'Epstein Barr : structure et biologie *Revue Française des Laboratoires*. novembre 2001, No 337

- [17]. Amiel, C Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic
REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - NOVEMBRE 2013 -
N°456
- [18]. Niederman JC, Miller G, Pearson HA, Pagano JS, Dowaliby JM. Infectious mononucleosis. Epstein-Barr-virus shedding in saliva and the oropharynx 1976 Jun 17;294(25):1355-9
- [19]. Pierre T, Crémieux AC ,Diane D & Claude C Transfusion-related Infectious Mononucleosis Published online: 08 Jul 2009 Pages 777-778 |
- [20]. Gratama J W J, Oosterveer M A, Zwaan F E, Lepoutre J , Klein G, and I Ernberg Eradication of Epstein-Barr virus by allogeneic bone marrow transplantation: implications for sites of viral latency. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1988 Nov; 85(22): 8693–8696.
- [21]. Meyohas MC, Maréchal V, Desire N, Bouillie J, Frottier J, Nicolas JC. Study of mother-to-child Epstein-Barr virus transmission by means of nested PCRs. J Virol. 1996 Oct;70(10):6816-9.
- [22]. Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, Forsyth RB, Davidson AG, Rymo L. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. 1991 Oct;302(4):220-3
- [23]. Henrik H, Jeppe F, and Mads M. Chapter 53 The epidemiology of EBV and its association with malignant disease
- [24]. Ohga S, Nomura A, Takada H, Hara T. Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection. 2002 Dec; 44(3):203-15.

- [25]. Rensing ME, van Leeuwen D, Verreck FA, Keating S, Gomez R, Franken KL, Ottenhoff TH, Spriggs M, Schumacher TN, Hutt-Fletcher LM, Rowe M, Wiertz EJ. Epstein-Barr virus gp42 is posttranslationally modified to produce soluble gp42 that mediates HLA class II immune evasion. 2005 Jan; 79(2):841-52.
- [26]. Cohen JI, Lekstrom K. Epstein-Barr virus BRF1 protein is dispensable for Bcell transformation and inhibits alpha interferon secretion from mononuclear cells. 1999 Sep;73(9):7627-32.
- [27]. Odumade O.A, Hogquist K.A, Balfour H.H .Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections Clin Microbiol Rev, 24 (1) (2011), pp. 193-209
- [28]. Pasmant E, Harzic M. Diagnostic biologique de l'infection par le virus d'EpsteinBarr Spectra Biologie n°143 • Janvier -Février 2005
- [29]. Brink N.S, Sharvell Y, Howard M.R, et al. Detection of Epstein-Barr virus and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA in CSF from persons infected with HIV who had neurological disease J Neurol Neurosurg Psychiatry, 65 (2) (1998), pp. 191-195
- [30]. Germei R, Cardinaux M, Seigneurin J, Morand P. Infections à virus Epstein-Barr 2011 Elsevier Masson
- [31]. Williams H, Macsween K, McAulay K, Higgins C, Harrison N, Swerdlow A, et al. Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis. J Infect Dis 2004;190:63-71.

- [32].Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:263-8
- [33].Imashuku S. Treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH); update 2010. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33:35-9.
- [34].Segbena AY, Kueviakue M, Vovor A, Tataganagbi K, Assimadi K Napokoura GA, Kpodzro K. Le lymphome de BURKITT au Togo. Aspects épidémiologique, clinique thérapeutique et évolutif. *Médecine d'Afrique noire* 1997 ; 44 (3) : 141-5.
- [35].Thorley-Lawson DA,Allday MJ. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6:913-24.
- [36].Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int J Cancer* 2009; 124: 1745-55.
- [37].Epidemiology of Epstein—Barr Virus and Associated Diseases in Man [PubMed]
- [38].Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer* 2009;9:15-27.
- [39].Besson C, Amiel C, Le-Pendeven C, Plancoulaine S, Bonnardel C, Ranque B, et al. Strong correlations of anti-viral capsid antigen antibody levels in first-degree relatives from families with EpsteinBarr virus-related lymphomas. *J Infect Dis* 2009; 199:1121-

- [40]. Busson P, Keryer C, Ooka T, Corbex M. EBV-associated nasopharyngeal carcinomas: from epidemiology to virus-targeting strategies. *Trends Microbiol* 2004; 12:356-60.
- [41]. Kimura, H., Y. Hoshino, H. Kanegane, I. Tsuge, T. Okamura, K. Kawa, and T. Morishima. 2001. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. **98**:280-6.
- [42]. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood* 2009;114: 4002-8.
- [43]. Amiel C, Legoff J, Lescure FX, Coste-Burel M, Deback C, FafiKremer S, et al. Epstein-Barr virus load in whole blood correlates with HIV surrogate markers and lymphoma: a French national cross-sectional study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:427-9.
- [44]. Toussiroit E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:883-96.
- [45]. Niller HH, Wolf H, Minarovits J. Regulation and dysregulation of Epstein-Barr virus latency: implications for the development of autoimmune diseases. *Autoimmunity* 2008; 41:298-328.
- [46]. Young LS and Rickinson AB: Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer*. 4:757–768. 2004. View Article: Google Scholar: PubMed/NCBI

[47]. Arai A, Imadome KI, Watanabe Y, Yoshimori M, Koyama T, Kawaguchi T, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol.* (2011) 93:602–9. doi: 10.1007/s12185-011-0831-x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[48]. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kozai Y, Kato K, Miyahara M, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/NK-cell lymphoproliferative disorder: adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features. *Haematologica* (2018) 103:1018–28. doi: 10.3324/haematol.2017.174177

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[49]. Fischer E, Delibrias C, Kazatchkine MD. Fischer E, Delibrias C, Kazatchkine MD. Expression of CR2 (the C3dg/EBV receptor, CD21) on normal human peripheral blood T lymphocytes. *J Immunol.* (1991) 146:865–9.

[50]. Tabiasco J, Vercellone A, Meggetto F, Hudrisier D, Brousset P, Fournié JJ. Acquisition of viral receptor by NK cells through immunological synapse. *J Immunol.* (2003) 170:5993–8.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

[51]. Stinchcombe JC, Bossi G, Booth S, Griffiths GM. The immunological synapse of CTL contains a secretory domain and membrane bridges. *Immunity.* (2001) 15:751–61.

[PubMed Abstract](#) | [Google Scholar](#)

[52]. Sugaya N, Kimura H, Hara S, Hoshino Y, Kojima S, Morishima T, et al. Quantitative analysis of Epstein-Barr virus (EBV)-specific CD8+ T cells in patients with chronic active EBV infection. *J Infect Dis.* (2004) 190:985–8. doi: 10.1086/423285

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[53]. Shibayama H, Imadome KI, Onozawa E, Tsuzura A, Miura O, Koyama T, et al. Virus-specific cytotoxic T cells in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki.* (2017) 58:583–88. doi: 10.11406/rinketsu.58.583

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[54]. Nomura K, Kanegane H, Otsubo K, Wakiguchi H, Noda Y, Kasahara Y, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome mimicking chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* (2011) 93:760–4. doi: 10.1007/s12185-011-0877-9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[55]. Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* (2004) 103:1244–52. doi: 10.1182/blood-2003-06-2171

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[56]. Bollard CM, Cohen JI. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood* (2018) 131:2899–05. doi: 10.1182/blood-2018-03-785931

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[57]. Imadome K, Shirakata M, Shimizu N, Nonoyama S, Yamanashi Y. CD40 ligand is a critical effector of Epstein-Barr virus in host cell survival and transformation. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2003) 100:7836–40. doi: 10.1073/pnas.1231363100

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[58]. Takada H, Imadome KI, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, et al. EBV induces persistent NF- κ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T- or NK-cells. *PLoS ONE* (2017) 12:e0174136. doi: 10.1371/journal.pone.0174136

[CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[59]. Nakamura M, Iwata S, Kimura H, Tokura Y. Elevated expression of activation-induced cytidine deaminase in T and NK cells from patients with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Eur J Dermatol*. (2011) 21:780–2. doi: 10.1684/ejd.2011.1433

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[60]. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* (2000) 102:553–63. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00078-7

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[61]. Kim JH, Kim WS, Park C. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 increases genomic instability through Egr-1-mediated up-regulation of activation-induced cytidine deaminase in B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* (2013) 54:2035–40. doi: 10.3109/10428194.2013.769218

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[62]. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Murakami N, Okuno T, et al. Genetic background of chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood* (2017) 130:1468.

[Google Scholar](#)

[63]. Jiang L, Gu ZH, Yan ZX, Zhao X, Xie YY, Zhang ZG, et al. Exome sequencing identifies somatic mutations of DDX3X in natural killer/T-cell lymphoma. *Nat Genet.* (2015) 47:1061–6. doi: 10.1038/ng.3358

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[64]. Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, Jhavar S, Xiao W, Zhang M, et al. Burkitt lymphoma pathogenesis and therapeutic targets from structural and functional genomics. *Nature* (2012) 490:116–20. doi: 10.1038/nature11378

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[65]. Cai W, Xiong Chen Z, Rane G, Satendra Singh S, Choo Z, Wang C, et al. Wanted DEAD/H or alive: helicases winding up in cancers. *J Natl Cancer Inst.* (2017) 109. doi: 10.1093/jnci/djw278

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[66]. Arai A, Nogami A, Imadome K, Kurata M, Murakami N, Fujiwara S, et al. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol.* (2012) 96:669–73. doi: 10.1007/s12185-012-1170-2

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[67]. Onozawa E, Shibayama H, Imadome KI, Tsuzura A, Koyama T, Miura O, et al. Inflammatory cytokine production in chronic active Epstein-Barr virus infection. *Rinsho Ketsueki* (2017) 58:189–196. doi: 10.11406/rinketsu.58.189

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[68]. Hanada T, Yoshimura A. Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev.* (2002) 13:413–21. doi: 10.1016/S1359-6101(02)00026-6

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[69]. Scott LM, Gandhi MK. Deregulated JAK/STAT signalling in lymphomagenesis, and its implications for the development of new targeted therapies. *Blood Rev.* (2015) 29:405–15. doi: 10.1016/j.blre.2015.06.002

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[70]. Arora L, Kumar AP, Arfuso F, Chng WJ, Sethi G. The role of signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) and its targeted inhibition in hematological malignancies. *Cancers (Basel)* (2018) 10:E327. doi: 10.3390/cancers10090327

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[71]. Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome KI, Aoki S, Yoshimori M, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget* (2018) 9:31077–89. doi: 10.18632/oncotarget.25780

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[72].Chen H, Hutt-Fletcher L, Cao L, Hayward SD. A positive autoregulatory loop of LMP1 expression and STAT activation in epithelial cells latently infected with Epstein-Barr virus. *J Virol.* (2003) 77:4139–48. doi: 10.1128/JVI.77.7.4139-4148.2003

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[73].Nosbaum A, Prevel N, Truong HA, Mehta P, Ettinger M, Scharschmidt TC, et al. Cutting edge: regulatory T cells facilitate cutaneous wound healing. *J Immunol.* (2016) 196:2010–4. doi: 10.4049/jimmunol.1502139

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

[74].Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood* (2012) 119:673–86. doi: 10.1182/blood-2011-10-381921

[75].Asada H, Saito-Katsuragi M, Niizeki H, Yoshioka A, Suguri S, Isonokami M, et al. Mosquito salivary gland extracts induce EBV-infected NK cell oncogenesis via CD4 T cells in patients with hypersensitivity to mosquito bites. *J Invest Dermatol.* (2005) 125:956–61. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23915.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Full Text](#) | [Google Scholar](#)

- [76]. Barrionuevo C, Anderson VM, Zevallos-Giampietri E, Zaharia M, Misad O, Bravo F, et al. Hydroa-like cutaneous T-cell lymphoma: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 pediatric cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. (2002) 10:7–14. doi: 10.1097/00129039-200203000-00002
- [77]. Caquet R. Mononucléose infectieuse (diagnostic sérologique). In: Caquet R, editor. Guide infirmier des examens de laboratoire [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cited 2015 Apr 26]. p. 220–1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294702204501077>
- [78]. Gulley ML. Molecular Diagnosis of Epstein-Barr Virus-Related Diseases. *J Mol Diagn*. 2001 Feb;3(1):1–10.
- [79]. Okano M, Sakiyama Y, Matsumoto S, Mizuno F, Osato T. Unusual lymphoproliferation associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *AIDS Res* 1986;2 Suppl 1:S121-S123
- [80]. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. (2016) 127:2375–90. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569
- [81]. Okano M. Overview and problematic standpoints of severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome. *Crit Rev Oncol Hematol* (2002) 44:273–82. doi: 10.1016/S1040-8428(02)00118-X [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

- [82].Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. Réanimation. 2009 Jun;18(4):284–90.
- [83].Ficko C, Rapp C, Barruet R, Imbert P, Debord T. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) : intérêt d'un traitement par aciclovir et prednisone. Rev Médecine Interne. 2006 Dec;27, Supplement 3:S388.
- [84].Darteyre S, Ludwig C, Jeziorski E, Schved J-F, Rodière M. Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant. Médecine Mal Infect. 2010 Jan;40(1):18–26.
- [85].Muneuchi J, Ohga S, Ishimura M, et al. cardiovascular complications associated with chronic active Epstein Barr virus infection. *Pediatr Cardiol* 2009 ; 30 :274-81.
- [86].Fujiwara M, Shimozone H, Ono H, et al. Polyclonal proliferation of lymphocytes containing the Epstein Barr virus genome in a patient dying of myocarditis in chronic active Epstein Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:85-8.
- [87].Fraisse A, Paut O, Zandotti C, Lagier P, Camboulives J, Pellissier JF. Le virus d'Epstein-Barr. Une cause inhabituelle de myocardite aiguë sévère chez l'enfant. *Arch Pédiatrie*. 2000 Jul;7(7):752–5.
- [88].Blanc PL, Pachoud P, Marc JM, Bedock B, Ollat F. Myocardite au cours d'une mononucléose infectieuse. *Médecine Mal Infect*. 1988 Apr;18(4):245–7.

- [89]. Frezel N, Mutez E, Deramecourt V, Defebvre L. Encéphalite fulgurante dans les suites d'une primo-infection à EBV. *Prat Neurol - FMC*. 2014 Feb;5(1):61–5.
- [90]. Une méningo-encéphalite aiguë d'évolution favorable avec tableau électroclinique parfois gravissime : La méningo-encéphalite de la mononucléose infectieuse [Internet]. [cited 2015 Aug 9]. Available from: <http://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0370447579800544>
- [91]. 91. Follet-Bouhamed C, Nassimi A, Troller S, Loiseau-Corvez MN, Berthier M, Oriot D. Une cause d'encéphalite aiguë: la primo-infection à virus d'Epstein-Barr. *Arch Pédiatrie*. 1999 Mar;6(3):286–9.
- [92]. Levi MM. Disseminated intravascular coagulation. (2012, August 31). *eMedicine.Medscape.com*. WebMD LLC.
- [93]. Ankermann T, Claviez A, Wagner HJ, Krams M, Riedel F. Chronic interstitial lung disease with lung fibrosis in a girl: uncommon sequelae of Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:234-238.
- [94]. Schooley RT, Carey RW, Miller G, et al. Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis: clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med* 1986;104:636-643.
- [95]. Kimura H, Morishima T, Kanegame H, et al. Prognostic factors for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2003;187(4):527–533. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [96]. 17. ISHIDA Y, YOKOTA Y, TAUCHI H, FUKUDA M, TAKAOKA T, HAYASHI M, MATSUDA H. Ganciclovir for chronic active Epstein-Barr virus infection. *Lancet*. 1993;341:560–1. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [97]. 18. KIMURA H, MORITA M, TSUGE I, HOSHINO Y, TANAKA N, ITO Y, MORISHIMA T. Vidarabine therapy for severe chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23:294–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [98]. KIMURA H, HOSHINO Y, HARA S, SUGAYA N, KAWADA J, SHIBATA Y, KOJIMA S, NAGASAKA T, KUZUSHIMA K, MORISHIMA T. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2005;191:531–9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [99]. IMASHUKU S, HIBI S, OHARA T, IWAI A, SAKO M, KATO M, ARAKAWA H, SOTOMATSU M, KATAOKA S, ASAMI K, HASEGAWA D, KOSAKA Y, SANO K, IGARASHI N, MARUHASHI K, ICHIMI R, KAWASAKI H, MAEDA N, TANIZAWA A, ARAI K, ABE T, HISAKAWA H, MIYASHITA H, HENTER JI, Histiocyte Society Effective control of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunochemotherapy. *Blood*. 1999;93:1869–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [100]. KIMURA H. Pathogenesis of chronic active Epstein-Barr virus infection: is this an infectious disease, lymphoproliferative disorder, or immunodeficiency? *Rev Med Virol*. 2006;16:251–261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [101]. Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein-Barr virus infection. *Int J Hematol.* (2017) 105:406–18. doi: 10.1007/s12185-017-2192-6
- [102]. SAKAI Y, OHGA S, TONEGAWA Y, TAKADA H, NAKAO F, NAKAYAMA H, AOKI T, YAMAMORI S, HARA T. Interferon-alpha therapy for chronic active Epstein-Barr virus infection: potential effect on the development of T-lymphoproliferative disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20:342–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [103]. KAWA-HA K, FRANCO E, DOI S, YUMURA K, ISHIHARA S, TAWA A, YABUUCHI H. Successful treatment of chronic active Epstein-Barr virus infection with recombinant interleukin-2. *Lancet.* 1987;1:154. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [104]. Maeda Y, Nishimori H, Yoshida I, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated peripheral T-cell lymphomas: a multicenter phase II trial of West-JHOG PTCL0707. *Haematologica.* 2017;102(12):2097-2103. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [105]. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood.* 2014;123(17):2636-2644. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [106]. Bollard CM, Gottschalk S, Torrano V, et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins. *J Clin Oncol.* 2014;32(8):798-808. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [107]. Perna SK, Gottschalk S, Torrano V, et al. Administration of LMP-specific cytotoxic T-lymphocytes to patients with relapsed EBV-positive lymphoma post allogeneic stem cell transplant [abstract]. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):S148. Abstract 173. [[Google Scholar](#)]
- [108]. Kawa K, Sawada A, Sato M, Okamura T, Sakata N, Kondo O, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(1):77–83
- [109]. Sawada A, Inoue M, Koyama-Sato M, Kondo O, Yamada K, Shimizu M, et al. Umbilical cord blood as an alternative source of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation for chronic Epstein–Barr virus-associated T or natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):214–21
- Paediatrica, 1995, vol.84(pg.1271-5)*
- [110]. Heslop HE, Slobod KS, Pule MA, et al. Long-term outcome of EBV-specific T-cell infusions to prevent or treat EBV-related lymphoproliferative disease in transplant recipients. *Blood*. 2010;115(5):925–935. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [111]. Gotoh K, Ito Y, Shibata-Watanabe Y, et al. Clinical and virological characteristics of 15 patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008;46(10):1525–1534. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

- [112]. Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa K. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet*. 2000;356(9225):223–234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [113]. Matsunaga T, Kurosawa H, Okuya M, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection with mosquito allergy successfully treated with reduced-intensity unrelated allogeneic bone marrow transplantation in a boy. *Pediatr Transplant*. 2009;13(2):231–234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

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 الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلاً صحة مريض هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقاسماً بشري في.

وأفهم على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 235

سنة: 2020

أول حالة مغربية للعدوى المزمنة بفيروس الإبتستين بار

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2020

من طرف:

السيدة فاطمة الزهراء المنصوري

المزودة في 28 يناير 1994 بوزان

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: إبتستين بارفيروس - عدوى مزمنة - تمدد الاوعية الدموية - التهاب الاوعية الدموية - زرع النخاع العظمي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد إدريس لحلو أمين
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد يوسف سكاش

عضو

أستاذ في الطب الباطني

السيدة وفاء عموري

أستاذ في الطب الباطني