



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



Année : 2021

Thèse N° :179

LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE : ÉPIDÉMIOLOGIE, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET PRISE EN CHARGE.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Monsieur Youness BOUTLAGH

Né le 15 Février 1995 à Khemisset

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Mononucléose infectieuse, Epstein-Barr Virus, Epidémiologie, Diagnostic,
Test hétérophile.

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ اِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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 :

Doyen :
Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

*Enseignants Militaires

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET 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. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la EMPR**
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. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique **Méd. Chef Maternité des**

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- **Dir. du Centre National PV**

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

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

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

Mars 1994

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

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

de la EMPA

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

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - **Directeur du CHUIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

*Enseignants Militaires

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAOUI Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAOUI Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

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*

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

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

Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie **Directeur Hôp. Ar-razi Salé**

Gynécologie Obstétrique

Neurologie **Doyen de la FM Abulcassis**

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

*Enseignants Militaires

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

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

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

*Enseignants Militaires

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. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
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

Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Avachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

*Enseignants Militaires

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Ibn Sina Marr.

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
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
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*

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

*Enseignants Militaires

Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
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. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie

*Enseignants Militaires

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. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

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

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. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*

Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

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

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

*Enseignants Militaires

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 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. ROUBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

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. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV

*Enseignants Militaires

Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia
DECEMBRE 2014
Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
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*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*

Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

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

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne

*Enseignants Militaires

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

*Enseignants Militaires

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	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. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

*Enseignants Militaires



Dédicaces



Après avoir rendu grâce à ALLAH

*Le tout Puissant, le Miséricordieux; ainsi qu'à son prophète Mohammed,
paix et salut sur lui.*

*Par la grâce et la bonté de Dieu qui a toujours guidé nos pas et qui
nous a donné la chance et la force d'étudier et d'en arriver là.*

Je dédie cettethèse...

*A mes très chers Parents Mme Kaltoum EL BAKKAR Et Mr Abderrafiq
BOUFLAGH*

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer
mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance.*

*Merci pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez
endurés pour mon éducation et pour mon bien être, vous n'avez
jamais cessé de lutter.*

*tfos prières et votre présence à mes côtés ont été pour moi un grand
soutien moral tout au long de ma vie.*

*Puisse Dieu le tout Puissant vous préserve, vous accorde santé,
bonheur,*

*quiétude d'esprit et vous protège de tout mal afin que je puisse vous
rendre un minimum de ce que je vous dois.*

A la mémoire de mes grands-parents

*Que la clémence de DIEU règne sur vous et que sa miséricorde apaise
vos âmes.*

Que DIEU le miséricordieux vous accueille dans son éternel paradis

*A toute la grande famille, à mes oncles, mes tantes, mes cousines et mes
cousins*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous
souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*tfeuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma
gratitude et mon grand attachement.*

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*



Remerciements



À notre Maître et Président de thèse Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Bactériologie

CHU Ibn Sina-Rabat

*L'honneur que vous accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que
notre profonde gratitude et reconnaissance.*

*Je vous prie de trouver ici, monsieur, l'expression de notre haute estime et
notre grand respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed VI - Rabat

Ce fût un grand honneur pour moi que d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines.

Je vous prie de trouver ici, cher Maître, le témoignage de notre profonde gratitude et grand respect.

*À notre maître et juge de thèse Monsieur Ahmed GAOUZI Professeur de
pédiatrie*

HER-Rabat-

Tous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

*Je vous prie d'accepter, cher Maître, l'expression de notre profond respect
et notre grande considération.*

*À notre maître et juge de thèse Madame Saida TELLAL Professeur de
Biochimie*

Tous nous faites l'honneur d'être parmi nos juges.

*Nous vous sommes très reconnaissants de l'aide que vous nous avez
apportée à l'élaboration de ce travail.*

*tfeuillez accepter, madame, l'expression de notre profond respect et
notre grande considération*



*Liste
des abréviations*



ADN	: Acide désoxyribonucléique
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	: Acide ribonucléique
BARF	: BamHI A Rightward Frame
BART	: BamHI A region's Rightward Transcripts
BZLF	: BamHI Z fragment leftward open reading frame
C	: Cytosine
CAEBV	: Chronic Active EBV Infection
CCC	: Covalently Closed Circle
CD	: Cluster of Differentiation
CMV	: CytoMégaloVirus
dUTPase	: Deoxyuridine 5'-triphosphate nucleotidohydrolase l'antigène diffus précoce (EA-D)
EBER	: Epstein-Barr encoded small RNA
EBNA	: Epstein-Barr virus Nuclear Antigen
EBV	: Epstein Barr Virus
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: ÉthylèneDiamineTétraAcétique
eIF4G	: Eukaryotic translation initiation factor 4 G

G	: Guanine
Gp	: Glycoprotéine
HHV	: Herpesvirus humain
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSV	: Herpès simplex virus
IFN	: Interféron
Ig	: Immunoglobuline
IL	: InterLeukine
IR	: Internal repeat
Kb	: Kilobase
LCL	: Lignées lymphoblastoïdes
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LMP	: Latent membrane protein
MNI	: Mononucléose infectieuse
NK	: Natural Killer
ORF	: Open Reading Frame
OriLyt	: Origine de réplication lytique
OriP	: Origine de réplication latente
PABP	: Poly(A) binding protein

PBD	: Réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PTLD	: Maladie lymphoproliférative post-transplantation
SAM	: Syndrome d'activation macrophagique
SH2D1A	: SH2 domain protein 1A
SLAM	: Signaling lymphocyte activation molecule
SNC	: Système Nerveux Central
TLR	: Toll-Like Receptor
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TR	: Terminal Repeat
U	: Région unique
UL	: Unit Long
US	: Unit Short
VCA	: Viral Capsid Antigen
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine
XLP	: Syndrome LymphoProlifératif lié au chromosome X
ZEBRA	: BamHI-Z-encoded EBV Replication Activator



*Liste
des illustrations*



LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Michael Antony Epstein Et Yvonne Barr.....	6
Figure 2 : Schéma de la structure du virus Epstein-Barr.....	12
Figure 3 : Microscopie électronique : coupe d'un virion dans le cytoplasme montrant structure du virus Epstein-Barr	12
Figure 4 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme linéaire	13
Figure 5 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme épisomique	15
Figure 6 : Carte de restriction obtenue après digestion enzymatique par BamHI.....	16
Figure 7 : Taux annuel de consultation et d'hospitalisation des médecins généralistes pour 100 000 habitants pour la mononucléose infectieuse entre 1970 et 1999 en Angleterre et Pays de Galles	24
Figure 8 : Phénomène de multiplication virale	32
Figure 9 : Représentation schématique du cycle productif du virus d'Epstein-Barr.	32
Figure 10 : Cycle biologique de l'infection par l'EBV	35
Figure 11 : Représentation schématique du cycle viral in vivo	36
Figure 12 : Cycles de latence et cycle lytique du virus EBV et pathologies associées.....	36
Figure 13 : Cinétique des Anticorps ANTI-EBV.....	39
Figure 14 : Triade des symptômes typiques de mononucléose infectieuse.....	44
Figure 15 : Angine pseudomembraneuse dans le cadre d'une mononucléose infectieuse.....	45
Figure 16 : Photo d'angine érythémateuse ou érythematopultacée.....	46
Figure 17 : Schéma des différentes adénopathies.	47
Figure 18 : Adénopathie cervicale chez un patient de 19 ans présentant une angine et une fièvre.....	48
Figure 19 : Signes cutanés de la mononucléose infectieuse.....	50
Figure 20 : Mononucléose infectieuse chez un homme de 21 ans.	53
Figure 21 : MNI-TEST.....	56
Figure 22 : Détection d'anticorps spécifiques de l'EBV par immunofluorescence	58
Figure 23 : Cinétique des anticorps spécifiques de l'EBV au cours de la primo-infection	61

Figure 24 : Hybridation in situ avec les sondes dirigées contre les transcrits EBER du virus EBV montrant un marquage nucléaire dans les lymphocytes inter-folliculaires (HIS EBER x100).....	64
Figure 25 : Algorithme de la conduite à tenir en cas de suspicion de mononucléose infectieuse.....	69
Figure 26 : Comparaison entre une rate normale et une rate hypertrophiée	77
Figure 27 : Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique	83
Figure 28 : Mécanismes suggérés pour le développement du CAE.....	86
Figure 29 : Algorithme de prise en charge d'un athlète atteint de MI	94

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différentes infections liées aux Herpès virus	10
Tableau II : Tableau comparatif des différents taux d'incidence chez les étudiants.....	22
Tableau III : Nombre brut d'individus séropositifs et séronégatifs et taux de séropositivité dans chaque catégorie d'âge et de sexe dans une étude de séroprévalence EBV au Royaume-Uni.....	25
Tableau IV : Tableau récapitulatif des symptômes de la mononucléose infectieuse.....	51
Tableau V : Tableau comparatif des symptômes en cas d'infection EBV, CMV, VIH.....	51
Tableau VI : Quelques lignées lymphoïdes utilisées au laboratoire, en particulier pour le diagnostic sérologique par immunofluorescence	59
Tableau VII : Interprétation des différents profils sérologiques	62
Tableau VIII : Les différents prélèvements utiles au diagnostic d'une infection à virus Epstein-Barr	63
Tableau IX : PCR quantitative en temps réel : les kits EBV commercialisés en France	65
Tableau X : Indication et interprétation des tests biologiques en fonction de la situation clinique.....	67
Tableau XI : Principales pathologies pouvant imiter un syndrome mononucléosique lors de leur primo-infection.....	73
Tableau XII : Médicaments et leurs posologies pour le traitement de la mononucléose infectieuse.....	92



Sommaire



Introduction	1
Historique	4
Épidémiologie	7
I. Agent pathogène.....	8
1. Classification des herpesviridae.....	8
2. Taxonomie de l'Epstein Barr virus	11
3. Structure du virus	11
4. Génome	13
4.1. Description	13
4.2. Carte de restriction du génome viral	16
4.3. Polymorphisme génétique de l'Epstein Barr virus.....	16
II. Modes de transmission.....	18
1. Transmission salivaire.....	18
2. Transmission sexuelle	18
3. Transmission verticale	19
4. Transmission par transfusion sanguine	20
5. Transmission par transplantation d'organe.....	20
III. Données épidémiologiques	20
1. Prévalence	20
2. Incidence	20
3. Facteurs de risque.....	24
3.1. Age	24
3.2. Conditions socio-économiques	25
3.3. Sexe	25
3.4. Facteurs génétiques	26
4. Mortalité.....	26
Physiopathologie	27
I. Primo-infection.....	28
II. Cycle viral.....	28
1. Cycle viral lytique ou productif	29

1.1. Attachement	29
1.2. Pénétration.....	29
1.3. Décapsidation	30
1.4. Synthèse	30
1.4.1. Précoce-immédiate	30
1.4.2. Précoce.....	30
1.5. Tardive	31
2. Infection latente et expression virale.....	33
2.1. Protéines antigéniques de latence.....	33
2.2. Différentes latences	34
III. Réponse immunitaire contre l'Epstein Barr virus.....	37
1. Réponse immunitaire innée.....	37
2. Immunité adaptative.....	38
2.1. Immunité humorale	38
2.1.1. Anticorps anti-VCA.....	38
2.1.2. Anticorps anti-EBNA	38
2.1.3. Anticorps anti-EA.....	39
2.1.4. Anticorps anti-gp350	39
2.2. Immunité à médiation cellulaire.....	40
IV. Pathogenèse de la mononucléose infectieuse	40
Diagnostic DelamonucléoseInfectieuse.....	43
I. Diagnostic clinique.....	44
II. Diagnostic Paraclinique	52
1. Diagnostic biologique non spécifique.....	52
1.1. Hémogramme et frottis sanguin	52
1.2. Vitesse de sédimentation et protéine C-réactive	54
1.3. Biologie hépatique	54
2. Diagnostic biologique indirect de la mononucléose infectieuse	54
2.1. Recherche d'anticorps hétérophiles	54
2.1.1. Test de Paul-Bunnel-Davidsohn.....	55

2.1.2. MNI-Test	56
2.2. Sérologie spécifique	57
2.2.1. Techniques	57
2.2.2. Cinétique des anticorps.....	60
2.2.3. Interprétation	61
3. Diagnostic virologique direct.....	62
3.1. Recherche du génome viral de l'Epstein Barr virus.....	63
3.1.1. Hybridation in situ	63
3.1.2. Polymerase Chain Reaction.....	64
3.2. Culture cellulaire	66
3.3. Immunohistochimie.....	66
III. Diagnostic positif.....	67
IV. Diagnostic différentiel.....	70
1. Cytomégalovirus	70
2. Virus de l'immunodéficience humaine.....	70
3. Virus herpès humains de types 6.....	71
4. Infection à streptocoques du groupe A.....	71
5. Toxoplasmose	72
Complications	74
I. Complications oto-rhino-laryngologiques.....	75
II. Rupture de la rate	76
III. Complications hépatiques	78
IV. Complications neurologiques	79
V. Complications cardiaques	80
VI. Complications hématologiques	81
1. Anémie	81
2. Thrombocytopénie	81
3. Neutropénie.....	81
4. Syndrome d'activation macrophagique	82

Formes particulières	84
I. Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X ou syndrome de Purtilo.....	85
II. Infection chronique active à Epstein Barr virus	85
Traitement.....	87
I. Traitement symptomatique.....	88
1. Repos.....	88
2. Antipyrétiques et Antalgiques.....	88
3. Hydratation et nutrition	89
4. Corticoïdes	89
II. Traitement antiviral.....	90
1. Aciclovir	90
2. Valaciclovir.....	90
3. Ganciclovir et Valganciclovir	91
4. L'association aciclovir et corticoïdes.....	91
III. Epstein Barr virus et sport	92
Prévention	95
I. Epstein Barr virus et vaccin.....	96
II. Mesures d'hygiène.....	96
Conclusion.....	98
Résumés.....	100
Bibliographie.....	104



Introduction



La mononucléose infectieuse, surnommée « la maladie du baiser », a été décrite en 1988 sous le nom de « fièvre glandulaire » par un médecin allemand, Emil Pfeiffer de Wiesbaden. Le nom mononucléose infectieuse a été inventé par Sprunt et Evans plus de 30 ans plus tard en 1920.

La mononucléose infectieuse (MI) est la manifestation clinique typique associée à l'infection primaire par le virus d'Epstein- Barr (EBV) qui est un virus ubiquitaire. Elle est généralement bénigne et se présente par une triade classique de signes cliniques : pharyngite, fièvre et adénopathies cervicales, associée à un syndrome mononucléosique à la biologie.

Les enquêtes séroépidémiologiques indiquent que plus de 95% des adultes dans le monde sont infectés par l'EBV avec une incidence de mononucléose infectieuse plus élevée dans le groupe d'âge entre 15 et 24 ans. La transmission du virus se fait habituellement par la salive, d'où le nom de « maladie du baiser » souvent donné à la MI, bien qu'elle puisse aussi se transmettre sexuellement.

Son diagnostic repose sur l'identification sérologique par la recherche des anticorps hétérophiles par MNI test, et dans certains cas, des preuves sérologiques d'anticorps spécifiques de l'EBV produits contre des antigènes liés au virus.

Le diagnostic différentiel comporte essentiellement les infections aux agents responsables du syndrome mononucléosique : la primo-infection à VIH, à CMV et aussi la toxoplasmose.

La mononucléose infectieuse est considérée comme une maladie auto-limitée, mais elle peut entraîner des complications graves touchant les voies respiratoires, le cœur, le foie, la rate, les systèmes neurologique et hématologique.

La prise en charge repose essentiellement sur le traitement symptomatique. Les traitements antiviraux ont été étudiés, mais n'ont pas démontré de bénéfice clinique incontestable. La corticothérapie est parfois discutée pour certaines complications de la maladie.

Les objectifs de notre étude sont :

- Décrire les caractéristiques virologiques de l'agent pathogène, et les différents aspects épidémiologiques et physiopathologiques de la MI.
- Préciser les éléments cliniques et paracliniques qui permettent le diagnostic de la mononucléose infectieuse.
- Décrire les complications de la MI.
- Établir une conduite à tenir thérapeutique pratique et discuter les mesures préventives.



Historique



La mononucléose infectieuse, surnommée « la maladie du baiser », a été décrite en 1888 par un médecin allemand, Emil Pfeiffer de Wiesbaden. Elle est à l'époque appelée, fièvre glandulaire (Driisenfieber) [1].

La mononucléose infectieuse est le nom inventé par Sprunt et Evans Plus de 30 ans plus tard, en 1920, pour une maladie infectieuse aiguë consistant en une fièvre, une lymphadénopathie et pharyngite, associées sur le plan biologique à une forte leucocytose en plus de la présence des cellules mononucléées sanguines atypiques [2].

Trois ans plus tard ;en 1923 ,DOWNEY et McKINLAY ont confirmé que cette présence de cellules atypiques est une entité clinique de la mononucléose infectieuse ,différente de la leucémie [3].

Ensuite, vient la découverte de Paul et Bunnell en 1932 qui ont constaté que le sérum des patients atteints de la mononucléose contient des anticorps hétérophiles capables d'agglutiner les hématies des espèces non humaines telles que le cheval, le mouton ou le cochon d'Inde. Ces agglutinines seront identifiées entre autres par DAVIDSOHN, ce qui deviendra par la suite un critère diagnostique de la mononucléose infectieuse, il s'agit de la réaction de PAUL- BUNNELL-DAVIDSOHN [1].

En 1958, Denis Burkitt, un chirurgien britannique travaillant dans un hôpital de Kampala en Ouganda, décrit un lymphome de la face chez des enfants de l'Afrique Equatoriale. Burkitt émet l'hypothèse de l'origine virale de ce lymphome appelé plus tard lymphome de Burkitt[4].

Ce n'est qu'en 1964 que A. EPSTEIN réussit à cultiver in vitro, des lignées cellulaires lymphoblastiques provenant de biopsies de tumeurs de Burkitt, avec l'aide de son étudiante Y. BARR.

En cette même année, EPSTEIN, ACHONG et BARR observèrent en microscopie électronique, dans des cellules de Lymphome de Burkitt entretenues in vitro, des amas de particules virales. Ces particules sont présentes dans le noyau d'un petit nombre de cellules. Leurs morphologie et taille s'apparentent à celles des herpesvirus [5].

Enfin, en 1968 Werner et Gertrude Henlé, un couple de virologues américains réussirent à mettre au point un test sérologique dans le but d'identifier les patients risquant de développer

une tumeur de Burkitt. Le résultat était que le virus fut présent chez la majorité de la population et n'est associé à un processus malin que chez un très faible pourcentage d'individus. Par la suite, il a été démontré que le virus d'Epstein-Barr était l'agent étiologique de la mononucléose infectieuse [6].



Figure 1 : Michael Antony Epstein Et Yvonne Barr [7].



Épidémiologie



I. Agent pathogène

1. Classification des herpesviridae

Les Herpèsvirus (Herpesviridae) sont une famille de virus à ADN qui, dans la nature, infectent les espèces vertébrées et non vertébrées.

Parmi la centaine d'herpesvirus identifiés jusqu'à présent, huit types de virus de cette famille sont la cause de maladies chez l'homme. Ces virus sont répartis en 3 sous-familles α , β et γ , selon leurs caractéristiques biologiques notamment les propriétés de croissance et la vitesse de réplication (culture in vitro), le tropisme cellulaire et leurs sites de latence (in vivo) et aussi selon les caractéristiques virologiques telles que la structure virale et la position des régions uniques et les régions répétées des multiples génomes viraux [8] :

- les *Alphaherpesvirinae*

1 – Herpès simplex virus types 1 (HSV-1). 2 – Herpès simplex virus types 2 (HSV-2).

3 – Varicelle-zona virus (VZV ou HHV-3 pour herpesvirus 3 humain).

- les *Betaherpesvirinae*

4–Cytomégalovirus (CMV ou HHV-5). 5 – herpesvirus 8 humain (HHV-8).

6– herpesvirus 7 humain (HHV-7).

- les *Gammaherpesvirinae*

7– *Epstein-Barr virus (EBV ou HHV-4)*.

8– herpesvirus 6 humain (HHV-6, variants A et B).

Les Herpesvirus ont essentiellement 4 propriétés biologiques communes :

- Une quantité importante d'enzymes impliquées dans :

A- Le métabolisme des acides nucléiques (thymidilate synthétase, thymidine kinase, dUTPase, ribonucléotide réductase)

B- La synthèse d'ADN (ADN polymérase, primase, hélicase) C- La synthèse des protéines (les protéines kinases).

- La synthèse d'ADN viral et l'assemblage de la capsid se déroulent dans le noyau, alors que l'assemblage final du virion est réalisé dans le cytoplasme.
- La production de particules infectieuses est accompagnée de la destruction des cellules infectées.
- La latence :
 - Après résolution de l'infection aiguë, le génome est retrouvé sous forme circulaire épisomale dans le noyau de certaines cellules où quelques gènes seulement sont exprimés.
 - Aucune particule infectieuse n'est produite ce qui fait la différence entre l'état de latence et l'infection chronique.
 - La capacité de reprendre la réplication virale entraînant une réactivation [8].

Tableau I : Différentes infections liées aux Herpès virus [9].

	Primo infection	Récurrence
HSV-1	Stomatite	Herpès labial
HSV-2	Primo-infection génitale	Herpès génital
VZV	Varicelle	Zona
CMV	Syndrome mononucléosique ± Hépatite	Opportuniste majeur du sida (rétinite, colite...) et des greffés (pneumonie, cytopénie...)
EBV	Mononucléose infectieuse	
HHV-6	Roséole	
HHV-7	Exanthème subit	
HHV-8	?	Maladies de Kaposi, de Castleman, Lymphome des séreuses

2. Taxonomie de l'Epstein Barr virus

L'Epstein Barr virus (EBV) ou herpesvirus humain 4 est un virus oncogène humain qui appartient à la famille des Herpesviridae, à la sous famille gammaherpesviridae, au genre Lymphocryptovirus.

Le mot Herpès est d'origine grecque et il signifie « ramper ».

3. Structure du virus

La structure de la particule virale mature de l'EBV est tout à fait comparable à celles des virions des autres herpesvirus humains. Elle mesure environ 120 à 200 nm et n'est pas rigoureusement sphérique.

Comme tous les autres Herpès virus, le virus Epstein Barr contient un génome à ADN double-brin linéaire (165 000 à 175 000 paires de bases selon les souches). Elle est organisée en séquences répétées aux deux extrémités et à l'intérieur du génome délimitant deux domaines long et court de séquence unique. Ce génome code entre 80 et 100 protéines virales. Cet assemblage constitue le « **core** ».

Une structure protéique icosaédrique entoure et protège le core , elle est appelée «**capside**». Celle-ci comprend 162 unités structurales ou capsomères.

La capside est entourée d'une bicouche lipidique, « **l'enveloppe** ». Cette enveloppe est dérivée de la membrane des cellules hôtes et est truffée de glycoprotéines virales. Elle est acquise en fin de cycle lytique et joue, via les glycoprotéines virales, un rôle essentiel dans les phases précoces de l'infection virale. C'est la structure de cette enveloppe qui fait de l'EBV un virus sensible aux solvants lipidiques, et aussi à la chaleur, à la dessiccation et aux détergents. Ces propriétés expliquent alors l'importance du contact étroit pour la transmission virale, par les liquides biologiques (ex: la salive et plus rarement les sécrétions génitales ou le sang).

L'enveloppe virale et la capside sont séparées par une structure protéique amorphe, le «**tégument**». Cette structure fibreuse est répartie inégalement autour de la capside ce qui explique l'aspect polymorphe des virions en microscopie électronique [10].

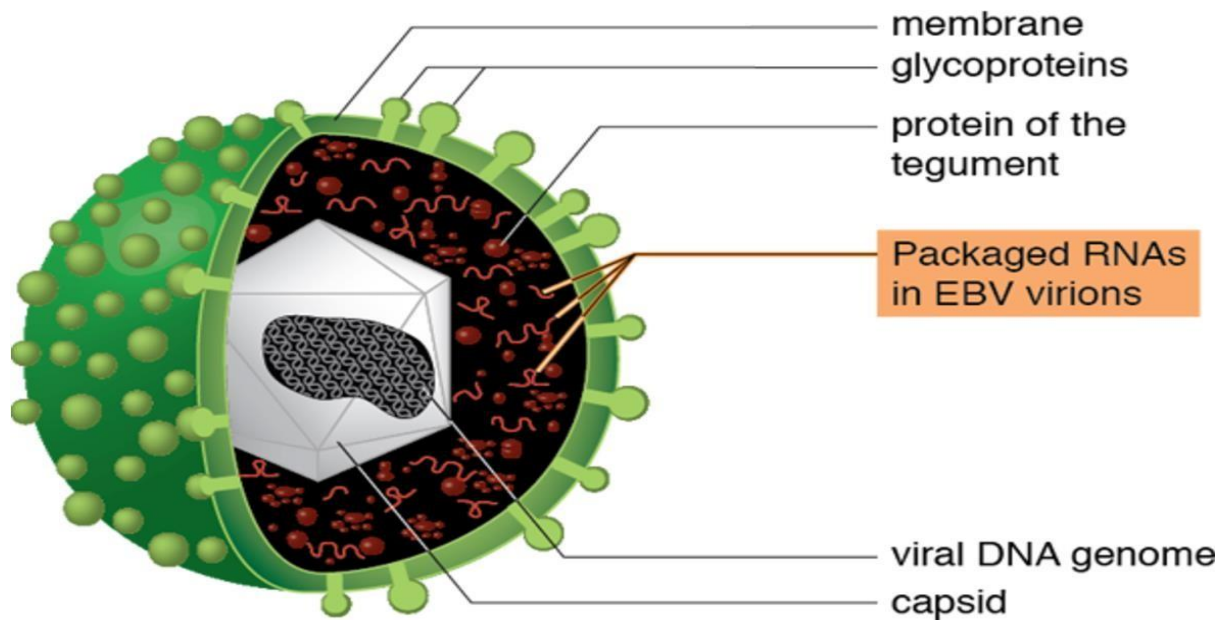


Figure 2 : Schéma de la structure du virus Epstein-Barr [11].

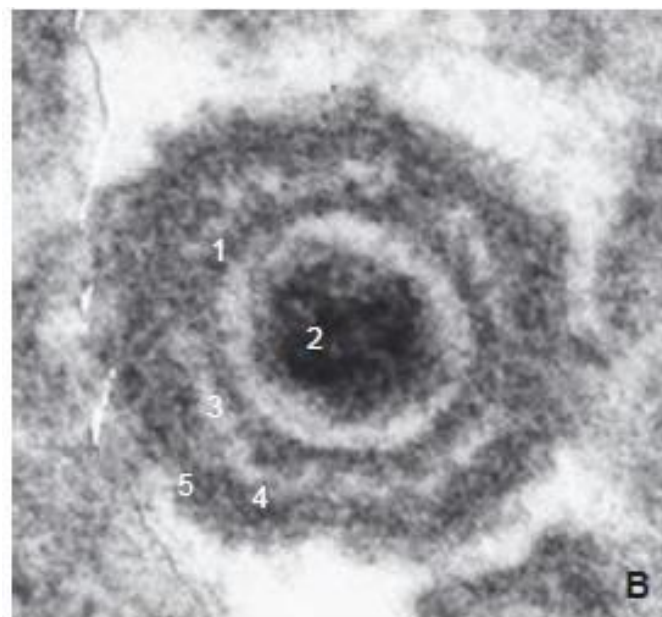


Figure 3 : Microscopie électronique : coupe d'un virion dans le cytoplasme montrant structure du virus Epstein-Barr [12].

1. Capside 2. Core, acide désoxyribonucléique 3. Tégument 4. Enveloppe 5. Glycoprotéines

4. Génome

4.1. Description

Le séquençage total du génome de l'EBV a été réalisé pour la première fois à partir de la souche B95.8 en 1984, ce génome déjà cloné en 1980 dans *Escherichia coli*. La souche B95.8 est la souche virale de référence, elle provient de lymphocytes B de marmouset infectés par une souche de l'Epstein-Barr virus isolée chez l'homme pendant une primo-infection [13].

Une large délétion de 11.8 kb qui comporte 3 cadres ouverts de lecture caractérise le génome de la souche B95.8 par rapport aux à d'autres génome viraux connus et plus particulièrement celui qui provient de lignée de lymphome de Burkitt « Raji ».

Le génome, au niveau de la particule virale, est sous forme d'un ADN linéaire double brin qui atteint approximativement 172kilobases, bordé dans les deux extrémités par deux séquences répétitives (Terminal Repeat TR) et est constitué de 60% de guanine et cytosine (G + C) [14].

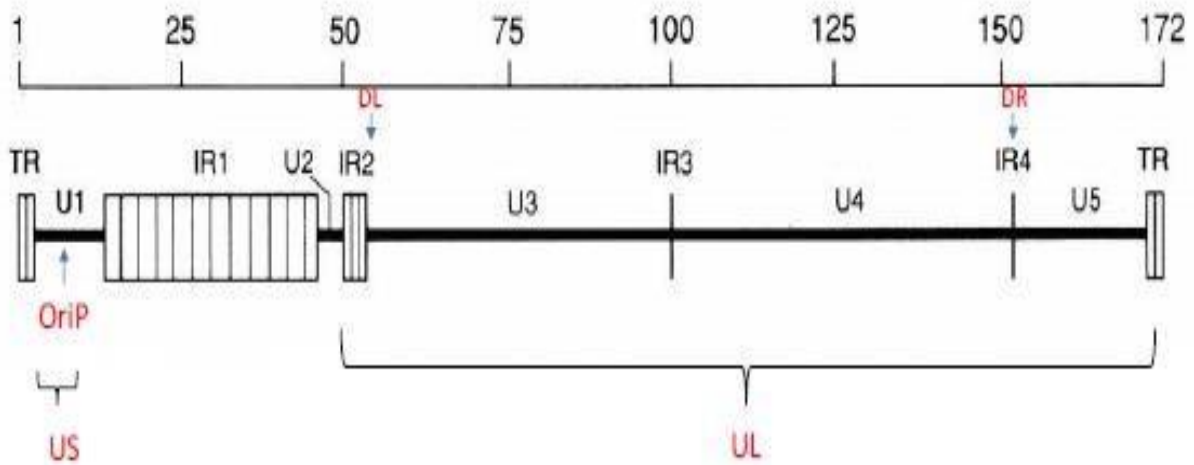


Figure 4 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme linéaire [15].

TR : *terminal repeat* ; **U** : *région unique* ; **OriP** : *origine de réplication latente* ; **IR** : *internal repeat* ;
DL et **DR** comportent les origines de réplication lytique.

Grâce à des répétitions internes de séquences nucléotidiques (IR1 à IR4), le génome est fragmenté en plusieurs parties uniques (de U1 jusqu'à U5).

IR1 ou Internal Repeat 1 constitue la région répétée la plus importante, elle est formée en paires de 7 à 12 séquences identiques qui mesurent chacune environ 3,072 pb et divise le génome en deux régions :

- UL (Unique Long) : Une région longue de 150 kpb
- US (Unique Short) : Une région codante courte de 12 kpb

La séquence UL elle-même est divisée en sous-domaines (U2 à U5) par le moyen d'autres séquences répétées courtes (IR2, IR3 et IR4). Deux régions identiques mesurant 1 kpb nommées DR et DL se trouvent toutes proches des régions IR2 et IR4, ayant la même orientation et contenant des séquences répétitives. Ces deux régions comportent les origines de réplication lytique du virus OriLyt fonctionnelles pendant la phase productive. Il existe une autre origine de réplication latente qui permet la réplication de l'ADN viral appelée l' OriP, permettant le maintien du virus sous la forme épisomale.

Quatre promoteurs de latence ont été décrits (Fp, Wp, Cp et Qp). Ces promoteurs concernent au niveau du génome de l'EBV l'expression des protéines **EBNA** (Epstein-Barr Nuclear Antigens).

Le génome de l'EBV prend une forme circulaire pendant l'infection cellulaire, se servant de ses séquences terminales répétées, formant ainsi un épisode (CCC, Covalently Closed Circle) ayant la capacité de se lier fortement à la chromatine de la cellule hôte, sans qu'il s'intègre au génome cellulaire.

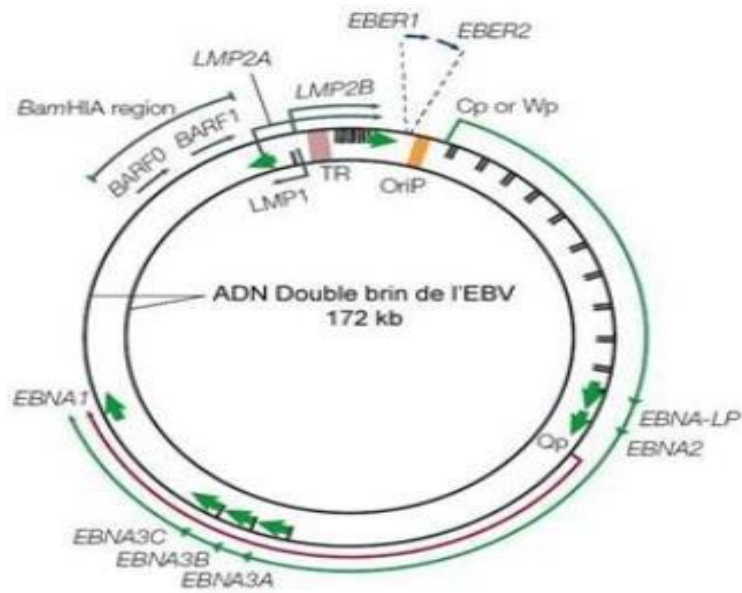


Figure 5 : Organisation du génome de l'EBV sous sa forme épisomique [16].

OriP : Origine de répllication latente. *Cp, Wp* et *Qp* sont les promoteurs de latence.

TR : terminal repeat. Les régions codantes des protéines de latence sont représentées par les flèches en vert. Ces protéines de latence sont composées des 6 antigènes nucléaires (EBNA1, 2, 3A, 3B et 3C) et des 3 protéines membranaires de latence (LMP-1, LMP-2A et 2B).

Les petites flèches en bleu représentent les ARN transcrits non-traduits **EBER** (Epstein-Barr encoded small RNA). **BARF0** et **BARF1** (*BamHI A Rightward Frame 0/1*) appartenant à la région **BamHI-A**.

Le polymorphisme au niveau de nombre de répétitions est le résultat de cette circularisation qui est imparfaite. La possibilité de déterminer si l'infection virale est monoclonale ou polyclonale dans les multiples pathologies liées à l'EBV est existante grâce au nombre de motifs dans les TR (entre 4 à 12 en paire d'une séquence de 0.5 kpb).

Le génome de l'EBV peut persister sous cette forme épisomale circulaire de façon constante tout au long de la vie de l'hôte, constituant la phase de latence pendant laquelle ce génome se réplique simultanément au génome de la cellule infectée, lors de la phase S du cycle cellulaire, se servant de l'origine de répllication latente : **OriP**.

La répartition géographique chez les deux types est différente. En effet, l'EBV-1 est présent dans le monde entier avec un caractère prédominant dans les pays occidentaux alors que l'EBV-2 est prédominant en Afrique, et spécialement en Afrique Centrale et la Nouvelle-Guinée [21,22].

L'EBV-1 semble être plus efficace que l'EBV-2 dans la transformation de lymphocytes B primaires en LCL d'après les résultats des études *in vitro* réalisées, mais sans aucun rapport étroit entre les variations génétiques des deux types et la fréquence de certaines maladies associées à l'EBV.

La différence entre les deux types peut être mise en évidence au niveau de la séquence des gènes codant les protéines de latence EBNA-2, EBNA-3A, -3B et -3C, permettant l'identification la distinction des deux types 1 et 2.

Les différences les plus marquées ont été observées au niveau de la protéine EBNA-2 avec 47 % de divergence en acides aminés, suivie par les protéines EBNA-3A, -3B et -3C avec une divergence de 16%, 20% et 28% respectivement [23,24].

Encore plus, le génome de l'EBV peut avoir des variations au niveau des régions IR et TR vu le nombre de séquences répétées au niveau de ces régions, ce qui génère différentes souches d'EBV [25].

Finalement, il existe d'autres polymorphismes génomiques (substitutions, insertions ou délétions). Prenons comme exemple les délétions dans le gène LMP-1 et les mutations non synonymes dans les gènes EBNA-1 et LMP-2A qui aboutissent au changement des épitopes du CD4+ et CD8+ et par conséquent à l'échappement au système immunitaire. On observe aussi certaines grandes délétions dans les génomes des principales souches virales de laboratoire (P3HR-1, Daudi ou B95-8) avec des effets plus ou moins importants en fonction des régions impliquées. Le prototype B95-8, par exemple, est affecté d'une délétion de 11,8 kpb sans conséquence remarquable sur les fonctions virales *in vitro*. Contrairement à la souche P3HR-1, chez qui l'absence de certaines séquences génomiques la prive de sa capacité d'immortaliser des lymphocytes B *in vitro*.

II. Modes de transmission

1. Transmission salivaire

La transmission des virions se fait via des liquides biologiques, essentiellement par la salive, ce qui explique la fréquence et la précocité de l'infection à EBV.

Chez le petit enfant, la transmission se fait par les gouttelettes de salive ou par les objets contaminés de la part des parents, frères et sœurs ou camarades de jeu. Plus tard chez les adolescents et jeunes adultes la transmission se fait typiquement par l'échange direct de salive lors du baiser.

Au cours de la primo-infection, et indépendamment de la symptomatologie clinique, le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et/ou des glandes salivaires, ces cellules permettent le déroulement du cycle viral et produisent des néovirions infectieux dans la salive. Cette excrétion se poursuit chez 15 % à 20 % des porteurs sains épisodiquement toute la vie [26].

Une étude menée sur un groupe de 20 étudiants ayant une MNI pendant plus de 6 mois, a montré que tous ces patients contenaient dans leur salive une grande quantité de virions infectieux pendant au moins 6 mois après le début des signes cliniques. Ces résultats suggèrent que les individus en post-convalescence de MNI pourraient être les principales sources de contamination entre adolescents ou adultes jeunes plutôt que les personnes anciennement infectées excréant seulement de petites quantités de virus dans la salive [27].

2. Transmission sexuelle

Des études épidémiologiques montrent un pourcentage de séroconversions EBV légèrement plus élevé chez des étudiants ayant des relations sexuelles que chez des étudiants sans relation sexuelle ou avec des relations sexuelles sans pénétration. En revanche, l'EBV ne peut être trouvé qu'à de faibles niveaux et seulement dans une minorité d'échantillons de sécrétions génitales [28].

D'autres études ont permis la détection de l'ADN du virus d'Epstein-Barr (EBV) par réaction en chaîne par polymérase dans les écoulements urétraux de 10 (48%) des 21 hommes

présentant une clinique des maladies sexuellement transmissibles. Cinq des 10 sujets excrétaient simultanément le virus de leur oropharynx. Ces résultats indiquent que l'EBV est excrété à partir de plus d'un site muqueux chez les hommes adultes séropositifs [29].

Une autre étude concernant la recherche du virus dans l'appareil génital féminine chez 28 femmes au moyen d'une culture et d'une analyse par cytohybridation des sécrétions cervicales a montré la présence du virus chez 5 femmes sur 28. Les échantillons cervicaux de 2 femmes sur 14 contenaient des cellules épithéliales avec de l'ADN d'EBV, et les lavages cervicaux filtrés de 4 femmes contenaient de l'EBV infectieux [30].

De ce qui précède, on peut conclure que la transmission sexuelle de l'EBV est possible, et difficile à individualiser de la transmission salivaire, mais joue épidémiologiquement un rôle de second ordre par rapport à la transmission salivaire.

3. Transmission verticale

Une étude menée par Junker et al en 1991 portant sur l'excrétion du virus Epstein-Barr dans le lait maternel, a révélé la présence du génome de l'EBV dans des cellules du lait maternel de près de la moitié des femmes en bonne santé en utilisant une technique d'hybridation dot-blot, et a proposé la possibilité de transmission de l'EBV par le lait maternel [31].

Des études séroépidémiologiques ont été réalisées pour évaluer cette possibilité. Cependant, elles n'ont pas réussi à démontrer une différence significative entre les séroprévalences du VEB chez les enfants nourris au sein et au biberon, et n'a pas pu confirmer cette possibilité. Dans une étude réalisée en 1997, les séroprévalences de l'EBV à l'âge de 12-23 mois étaient de 54,5% (36/66) et 55,8% (24/43) chez les enfants nourris au sein et au biberon, respectivement, ne montrant aucune différence entre les deux, ce qui indique que le lait maternel ne constitue pas une source importante d'infection précoce par l'EBV contrairement au CMV [32].

Les EBV maternels ont probablement des anticorps spécifiques qui sont transmis au nourrisson par le lait maternel (de type IgA) ou par voie transplacentaire (de type IgG), et ont alors une fonction protectrice.

4. Transmission par transfusion sanguine

L'EBV peut se propager par transfusion sanguine, en effet une unité de transfusion de concentrés érythrocytaires contient en moyenne deux génomes d'EBV, contrairement à une unité de sang total qui abritait en moyenne 600 à 700 génomes d'EBV [33].

5. Transmission par transplantation d'organe

L'EBV peut également se transmettre par transplantation d'organe, cette voie de transmission est particulièrement préoccupante, car l'infection primaire par EBV est un facteur de risque majeur de maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD) [34].

III. Données épidémiologiques

1. Prévalence

La mononucléose infectieuse appelée « maladie du baiser » est la pathologie la plus commune induite par le virus Epstein-Barr, virus strictement humain.

L'EBV est un Herpesviridae très répandu et ubiquitaire. Les études de séroprévalence (détection des anticorps anti- viral capsid antigen [VCA] dirigés contre l'EBV) montrent que le virus infecte au moins 95 % de la population mondiale. Si aucune région ni aucun pays ne sont épargnés, l'âge moyen de la primo-infection varie selon les conditions socioéconomiques [12]. Dans les pays en voie de développement et dans les populations économiquement faibles, la primo-infection survient plus fréquemment durant l'enfance, plus de 80 % des enfants ont rencontré le virus très précocement, entre 1 et 4 ans. Alors que dans les classes privilégiées à bon niveau d'hygiène des pays industrialisés, la fréquence de la primo-infection atteint un pic pendant l'adolescence et chez les jeunes adultes, et le taux de séropositivité à l'âge de 5 ans n'est que de 50 % [35].

2. Incidence

Aux États-Unis, l'incidence globale de la mononucléose infectieuse aux États-Unis est d'environ 500 cas pour 100 000 personnes par an, avec l'incidence la plus élevée dans le groupe d'âge de 15 à 24 ans [36].

Les données recueillies il y a plus de 3 décennies ont révélé que la MI est plus répandue dans les populations de jeunes adultes qui fonctionnent ou vivent à proximité les uns des autres, tels que les étudiants ou le personnel militaire actif. Le taux d'incidence annuel parmi ces populations peut atteindre 11 à 48 cas pour 1000 [37].

Dans ce cadre, plusieurs études ont été réalisées dans les universités et les milieux militaires, rapportant des taux d'incidence pour la mononucléose infectieuse qui varient considérablement d'une étude à l'autre.

Les études qui ont examiné la MI chez les étudiants ont révélé des taux d'incidence différents (représentée dans le tableau ci-dessous), avec des rapports de 1% à 5% d'étudiants universitaires développant annuellement la MI.

Il y a eu également plusieurs études sur les populations militaires. Prenons comme exemple une étude prospective de 1401 cadets entrant à l'Académie militaire des États-Unis, où 63,5% ou 890 cadets inscrits étaient déjà infectés par l'EBV. Sur les 437 cadets restants (sans anticorps anti-EBV), 12,4% ou 54 ont été infectés par l'EBV pendant leur première année, et 15 ont reçu un diagnostic de MI, soit un taux d'incidence de 1100 pour 100 000.

Il faut noter que dans une étude menée par Goode, Coursey et Sumaya, une incidence plus faible de MI a été signalée chez les étudiants qui ont eu des amygdalectomies antérieures [38].

Ces variations des taux d'incidence pourraient être dues à des différences dans populations étudiées, notamment la variation géographique ou épidémiologique ou le nombre incohérent d'étudiants qui ont visité et ont été diagnostiqués aux centres de services de santé de leur campus.

Tableau II :Tableau comparatif des différents taux d'incidence chez les étudiants [38].

Année	Titre	Auteur	Source du journal	Échantillon	Élèves diagnostiqués avec mono (N =)	Taux annuel infectieux mono
1960	Mononucléose infectieuse chez les étudiants de l'Université du Wisconsin: rapport d'une enquête de cinq ans	Evans	American Journal of Hygiene	100000 étudiants de premier cycle	450	0.45%
1971	Études prospectives d'un groupe d'étudiants de première année de l'Université de Yale. I Survenue d'une mononucléose infectieuse	Sawyer, Evans, Niederman, et McCollum	The Journal of Infectious Diseases	355 étudiants de première année	17	4.79%
1972	Mononucléose infectieuse: modèles épidémiologiques dans les collèges et universités des États- Unis	Brodsky et Heath	American Journal of Epidemiology	256463 étudiants de premier cycle de 19 universités différentes	2,851	1.11%
1974	Mononucléose infectieuse à l'Académie militaire des États-Unis: une étude prospective d'une seule classe sur 4 ans	Hallee, Evans, Niederman, Brooks et Voegtly	Yale Journal of Biology and Medicine	1401 étudiants de premier cycle	53	3.78%
1976	Maladies physiques chez les étudiants universitaires	Finlay	British Medical Journal	817 étudiants de premier cycle	38	4.65%

1979	Incidence de la mononucléose infectieuse dans les universités de Californie et d'Hawaï	Chang, Char, Jones et Halsted	The Journal of Infectious Diseases	16 007 étudiants UCD (premier cycle + diplômé); 21854 étudiants UHM (premier cycle + diplômé)	194/UCD ; and 8/UHM	1.21% UCD; and 0.037
2006	Une étude de cohorte parmi des étudiants universitaires: identification des facteurs de risque de séroconversion au virus d'Epstein-Barr et de mononucléose infectieuse	Crawford et al.	Clinical Infectious Diseases	2006 étudiants de premier cycle	19	0.95
2013	Facteurs comportementaux, virologiques et immunologiques associés à l'acquisition et à la gravité de l'infection primaire par le virus d'Epstein-Barr chez les étudiants universitaires	Balfour et al.	Journal of Infectious Diseases	546 étudiants de première année	51	9.34%

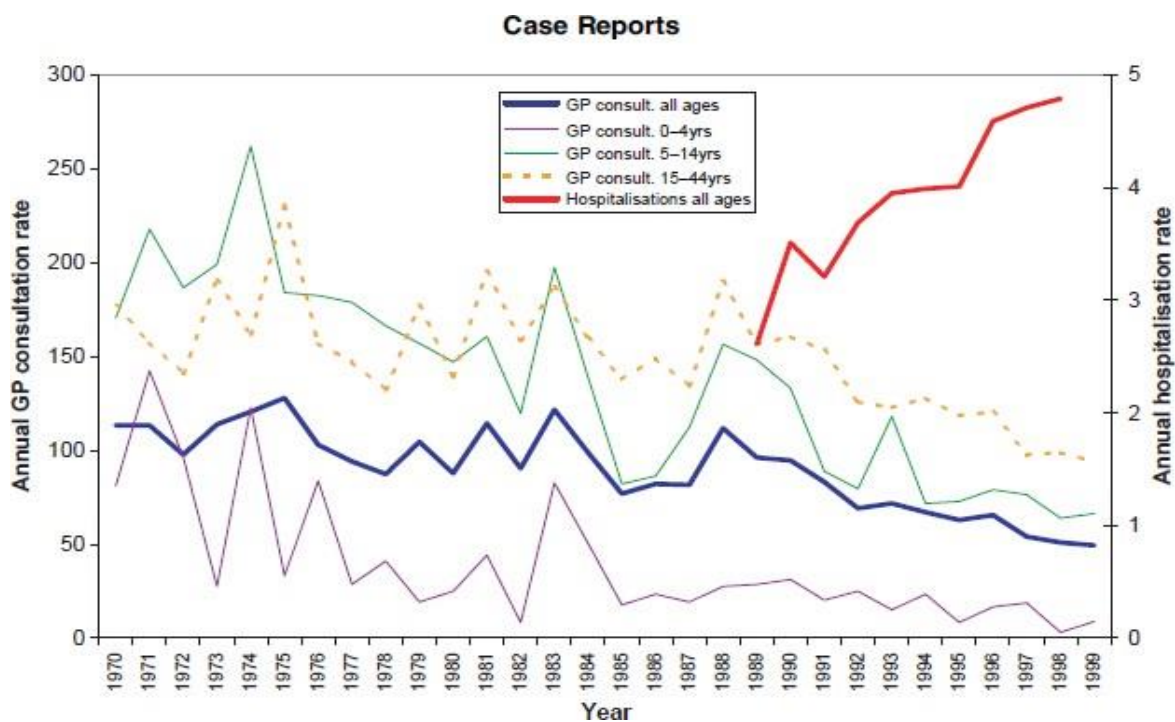


Figure 7 : Taux annuel de consultation et d'hospitalisation des médecins généralistes pour 100 000 habitants pour la mononucléose infectieuse entre 1970 et 1999 en Angleterre et Pays de Galles [39].

3. Facteurs de risque

3.1. Age

La primo-infection au cours de la petite enfance est le plus souvent asymptomatique et n'entraîne souvent aucune consultation médicale. En général, plus la primo-infection est tardive et plus il y aura de manifestations cliniques caractérisant la mononucléose infectieuse. L'incidence est plus élevée dans le groupe d'âge de 15 à 24 ans.

Selon les premières études sur l'infection à EBV chez les étudiants universitaires et les recrues de l'armée aux États-Unis et au Royaume-Uni, 26% à 74% des infections primaires à EBV chez les jeunes adultes entraînent une MI [28].

3.2. Conditions socio-économiques

L'âge moyen auquel survient la primo-infection varie selon les conditions socioéconomiques. En effet dans les pays et les lieux en développement avec un statut socio-économique inférieur, la plupart des infections à EBV se produisent pendant l'enfance, et plus de 80 % des enfants ont rencontré le virus très précocement, entre 1 et 4 ans.

Toutefois, dans les zones à haut niveau socio-économique avec de bonnes conditions sanitaires, la fréquence de la primo-infection atteint un pic pendant l'adolescence et chez les jeunes adultes, et le taux de séropositivité à l'âge de 5 ans n'est que de 50 %.

Par conséquent, l'expression clinique de l'infection à EBV est très réduite dans les milieux à bas niveau socio-économique puisque la plupart des infections à EBV se produisent pendant l'enfance, c'est pour cette raison qu'on appelle la mononucléose infectieuse « une maladie de riches ».

3.3. Sexe

Il n'existe pas de prédilection remarquable pour les deux sexes.

Le seul facteur lié au sexe est la complication de la rupture splénique ; plus de 90% de ces cas surviennent chez des hommes [40].

Tableau III : Nombre brut d'individus séropositifs et séronégatifs et taux de séropositivité dans chaque catégorie d'âge et de sexe dans une étude de séoprévalence EBV au Royaume-Uni [41].

Tranche d'âge	Femelles			Mâles		
	Négatif (n)	Positif (n)	% séropositif	Négatif (n)	Positif (n)	% séropositif
0 à 4,9	46	97	67,8	42	108	72,0
5-9,9	44	145	76,7	54	167	75,6
10-14,9	36	191	84,1	48	164	77,4
15-19,9	23	277	92,3	25	232	90,3
20-25	12	324	96,4	13	277	95,5

3.4. Facteurs génétiques

Pour évaluer la susceptibilité génétique, on a comparé la concordance de la maladie des jumeaux monozygotes et dizygotes dans une étude de HWANG et HAMILTON. Les résultats étaient compatibles avec une contribution héréditaire au risque de mononucléose infectieuse [42].

4. Mortalité

Les décès secondaires à la mononucléose infectieuse sont rares et résultent le plus souvent d'une rupture splénique. D'autres événements mortels ont été attribués à une infection bactérienne secondaire, une insuffisance hépatique et une myocardite.



Physiopathologie



I. Primo-infection

La primo-infection se produit suite à l'exposition d'un sujet non infecté à des virions d'EBV, généralement transmis par la salive d'un sujet infecté, et moins fréquemment par une transmission sexuelle.

Le virus passe premièrement par la muqueuse oropharyngée, puis il gagne rapidement les lymphocytes B circulants présents localement.

Dans les cellules B et les épithéliums, l'EBV suit un programme de réplication qui produit plusieurs protéines lytiques hautement immunogènes et nécessaires pour la production de virions libres. Cette infection aiguë est suivie de virémie et de présence de cellules B infectées circulantes.

Un sous-groupe de cellules B infectées adopte l'autre variante du cycle viral, appelée la réplication latente, qui se caractérise par l'expression de gènes viraux latents (moins immunogènes) favorisant la survie de la cellule hôte et la réplication virale pendant la mitose ce qui permet au virus d'échapper à la surveillance immunitaire.

Cette primo-infection est suivie à court délai d'une réponse immunitaire robuste, de type cellulaire en premier. La plupart des manifestations cliniques de la mononucléose infectieuse sont dues à ces mécanismes immunitaires, qui visent les lymphocytes B infectés.

Il faut noter que les virus latents ne s'éliminent pas complètement. Les gènes viraux lytiques se réactivent d'une façon périodique dans les muqueuses, permettant la libération de nouveaux virions, qui peuvent ainsi infecter un nouvel hôte [35].

II. Cycle viral

Après le contagio, le virus d'Epstein-Barr infecte majoritairement les lymphocytes B mais peut également être retrouvé dans les cellules épithéliales oropharyngées. L'infection par EBV peut arriver au niveau des amygdales lors de l'échange de salive. Pour ce faire, le virus passe dans les cryptes d'amygdales à travers la mince couche d'épithélium recouvrant les lymphocytes B pour y pénétrer, par des mécanismes encore mal définis [43].

L'EBV comme tous les herpèsvirus, a un cycle de vie qui se décompose en deux étapes : la phase lytique ou productive, et la phase de latence. La phase lytique permet la production et la diffusion de particules virales et la seconde permet le maintien du virus dans l'hôte à long terme.

1. Cycle viral lytique ou productif

Dans les cellules B et les épithéliums, l'EBV suit un programme de réplication qui produit de nombreuses protéines lytiques hautement immunogènes et requises pour la production de virions libres.

Ce cycle lytique existe in vivo dans les plasmocytes infectés par l'EBV qui recirculent au niveau des tissus lymphoïdes et des cellules épithéliales de l'oropharynx. L'infection permissive in vitro des cellules épithéliales est très difficile à établir, par conséquent, ces étapes n'ont été étudiées précisément in vitro que dans le système cellulaire des lymphocytes B.

Le cycle de multiplication de l'EBV dans la cellule suit le schéma classique des Herpesviridae qui comporte les étapes suivantes: l'attachement, la pénétration et la décapsidation puis les synthèses des macromolécules (acides nucléiques et protéines) en trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps que la lyse de la cellule infectée [44].

1.1. Attachement

La particule virale s'attache spécifiquement à la surface de la cellule grâce à une interaction de haute affinité entre la glycoprotéine de l'enveloppe virale gp350/220 et le récepteur viral, la molécule CD21 (qui est également le récepteur au composant C3d du complément) présente sur la membrane plasmique cellulaire des lymphocytes B. La fixation du virus sur le récepteur CD21 induit les signaux initiaux d'activation des cellules et d'endocytose.

1.2. Pénétration

L'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire et cette pénétration requiert l'interaction du complexe gp85-gp42. L'EBV peut utiliser comme corécepteurs les molécules *human leukocyte antigen* (HLA) de classe II.

1.3. Décapsidation

La nucléocapside migre en direction des pores nucléaires à travers le cytoplasme et se désintègre progressivement pour laisser la molécule d'ADN viral entrer seule dans le noyau.[45]

1.4. Synthèse

La synthèse aboutit à la fabrication de nouveaux virions, elle ne se produit que dans un petit nombre de lymphocytes B.

1.4.1. Précoce-immédiate

Le cycle productif débute par l'expression de deux gènes immédiats précoces BZLF1 et BRLF1 qui codent pour deux facteurs de transcription qui sont respectivement la protéine **EB1** ou Zta ou ZEBRA ou Z et la protéine **R** ou Rta, ce qui conduit à l'activation de l'expression des gènes précoces.

1.4.2. Précoce

Certains gènes viraux précoces parmi ceux exprimés pendant cette phase codent pour des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral. Ils forment ainsi un complexe de réplication de l'ADN viral ce qui va aboutir à la production de multiples exemplaires du génome viral.

Les protéines impliquées dans ce processus sont: l'ADN polymérase virale **BALF5** en plus de son facteur de processivité BMRF1, la primase **BSLF1**, la protéine de liaison à l'ADN simple brin **BALF2**, l'hélicase **BBLF4** et enfin le facteur de processivité associée au complexe hélicase/primase **BBLF2/3**. Ce processus de réplication; assuré en utilisant les deux origines de réplication d'ADN viral nommés OriLyt, se déroule dans des compartiments bien différenciés portant le nom de compartiments de réplication qui incluent BMRF1. Il s'agit de larges structures globuleuses permettant le stockage de l'ADN viral pendant la réplication.

Le virus, en plus des facteurs cités, code aussi pour une protéine exprimée de manière précoce lors du cycle : le facteur EB2 issu du gène BSLF2/BMLF1. Il s'agit d'une protéine essentielle à la formation de nouvelles particules virales. Celle-ci possède la particularité de permettre la liaison des ARNm viraux et surtout la régulation de l'expression au niveau post-transcriptionnel, ce qui favorise l'accumulation d'ARNm viraux précoces et tardifs sans intron au niveau du cytoplasme, parmi lesquels deux ARNm précoces codant pour des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral (BALF2 et BALF5) en recrutant des facteurs d'exports ou en bloquant l'action de certaines protéines d'épissage. EB2 permet également la stabilisation de nombreux autres ARNm viraux, notamment tardifs. Outre ces fonctions, le facteur EB2 est capable de stimuler la traduction des ARNm viraux en recrutant probablement la poly(A) binding protein (PABP) et eIF4G. Finalement, il semble que l'EB2 empêche aussi la dégradation des ARNm viraux sans intron [46].

Ils existent d'autres facteurs impliqués dans l'expression des gènes viraux tardifs et qui sont exprimés pendant la phase précoce.

1.5. Tardive

Lors de cette phase, les gènes viraux tardifs qui codent majoritairement pour des protéines de structure vont être exprimés. Les protéines de structure synthétisées sont celles de la capsidie et des glycoprotéines de l'enveloppe. La molécule de génome est incorporée dans une capsidie presque terminée pour constituer la nucléocapsidie. Cet assemblage a lieu dans le noyau cellulaire et nécessite une protéase virale. Les nucléocapsides rencontrent, pendant de leur migration en direction de la surface de la cellule, les membranes cellulaires dans lesquelles elles bourgeonnent.

L'acquisition définitive de l'enveloppe avec ses glycoprotéines virales vient avant la libération du virion dans le milieu extracellulaire et la lyse de la cellule [44,46].

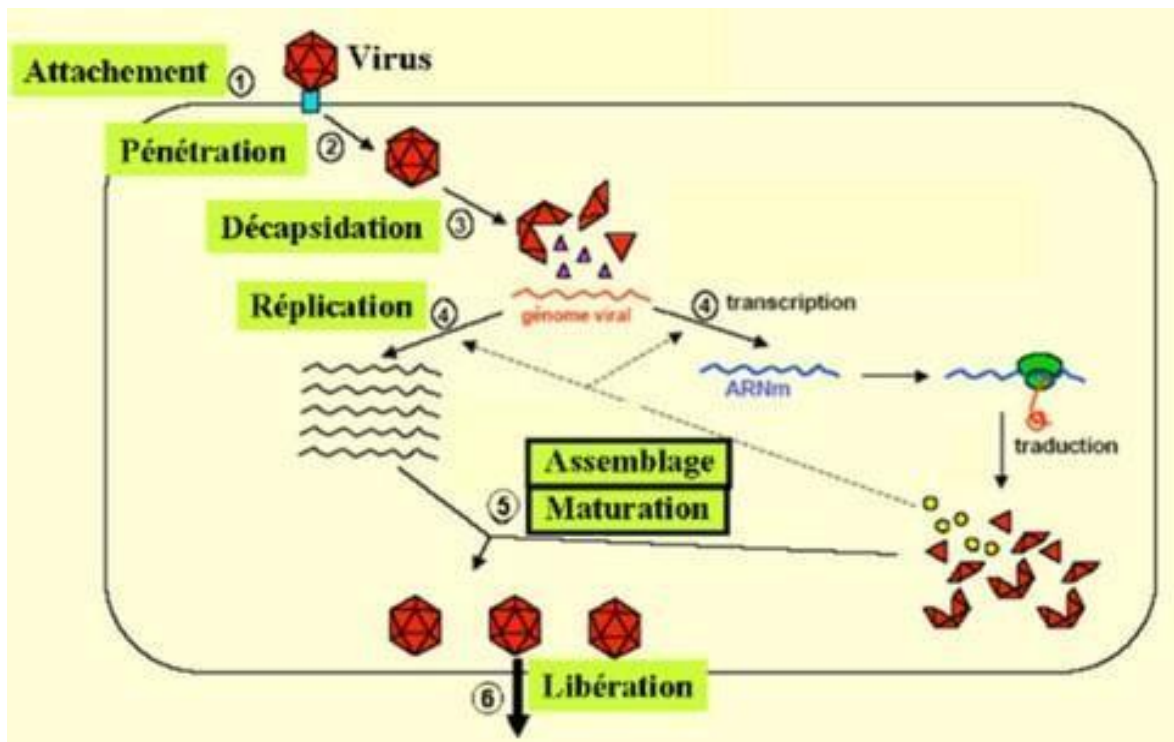


Figure 8 : Phénomène de multiplication virale [47].

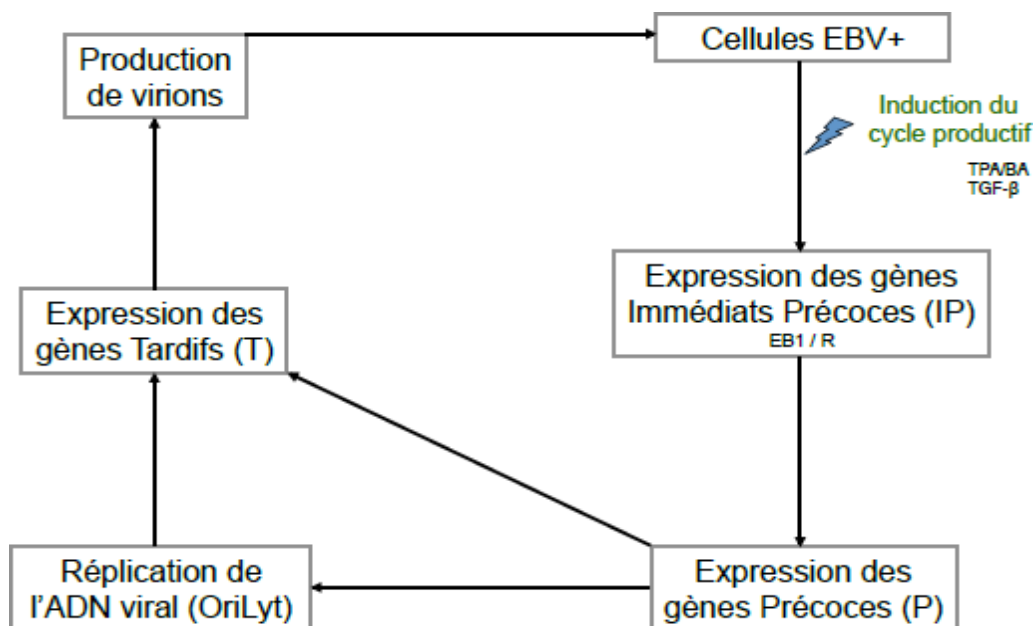


Figure 9 : Représentation schématique du cycle productif du virus d'Epstein-Barr [48].

2. Infection latente et expression virale

L'infection latente est associée à une propriété remarquable et unique de l'EBV ; l'immortalisation ou transformation des lymphocytes B.

L'immortalisation in vitro des lymphocytes B aboutit à la production de lignées continues dites « lymphoblastoïdes » à partir desquelles les mécanismes de latence ont été décryptés ; l'établissement in vitro de lignées tumorales à partir des lymphomes de Burkitt a également permis d'étudier les différents mécanismes de latence [16].

2.1. Protéines antigéniques de latence

Différents profils de transcription de gènes viraux sont exprimés dans les lymphocytes B lors de l'infection latente. Les protéines de latence comprennent trois protéines membranaires (latent membrane protein [LMP]) et six protéines nucléaires (Epstein-Barr nuclear antigen [EBNA]). En plus de ces protéines, des acides ribonucléiques (ARN) non codants sont transcrits pendant la phase de latence ; les Epstein-Barr encoded small RNA (EBER), et récemment un grand nombre de micro-ARN viraux ont été décrits. Plus de détails:

- EBNA 1 : C'est un activateur transcriptionnel, une protéine indispensable pour la réplication et le maintien de l'épisome viral dans les cellules immortalisées. Elle est exprimée dans toutes les lymphoproliférations associées à l'EBV.
- EBNA 2 : Cette protéine joue un rôle dans l'immortalisation des lymphocytes B. Elle est exprimée essentiellement dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé.
 - EBNA-LP : C'est une protéine qui potentialise le pouvoir transformant du virus. Elle est exprimée aussi essentiellement dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé.
- EBNA3A, EBNA3B et EBNA3C : Trois protéines qui ; associées au complexe formé par EBNA2 et au facteur de transcription cellulaire, inhibent les transcriptions de gènes viraux activés par la protéine EBNA 2. Les trois sont exprimées essentiellement dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé. EBNA3A et EBNA3C jouent aussi un rôle prépondérant dans le processus d'immortalisation des lymphocytes B.

- LMP1 : C'est une protéine membranaire capable de transformer les fibroblastes et responsable de nombreuses modifications phénotypiques de la cellule transformée par l'EBV. LMP1 est exprimée dans la maladie de Hodgkin, dans les carcinomes nasopharyngés et encore comme celles citées précédemment dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé.
- LMP2A : Une protéine essentielle dans la transformation des lymphocytes B. Elle est exprimée dans la maladie de Hodgkin, dans les carcinomes nasopharyngés et chez le sujet immunodéprimé.
- LMP2B : Une protéine dont le rôle reste encore mal connu.
- Les ARN EBER1 et EBER 2 : Ils régulent l'activité des protéines kinases spécifiques dépendantes des ARN à double brin en s'associant à des protéines nucléaires, s'opposant ainsi à l'action de l'interféron. Ils sont très présents dans les cellules transformées[46].

2.2. Différentes latences

On reconnaît principalement 4 types de latence, définis par l'expression des gènes viraux latents.

Latence III :

L'infection des lymphocytes B naïfs quiescents entraîne une activation des lymphoblastes qui vont migrer jusqu'au centre germinatif, avec prolifération polyclonale des cellules (prolifération lymphoblastoïde) et expression de marqueurs d'activation comme CD23, CD30, CD39 et CD70. Le virus entre en phase de latence III ou « prolifération cellulaire » (growth program) .Il exprime alors tous les antigènes du cycle de latence , les 6 EBNA : EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C et EBNA-LP, les 3 LMP : LMP-1, LMP-2A et

LMP-2B, ainsi que deux ARN non codants non polyadénylés abondants, les EBER1 et 2 et des transcrits de la région BamH1A du génome, les BARTs [49].

Latence II :

Ensuite, les lymphocytes B se différencient en cellule B mémoires avec hypermutation somatique des gènes d'immunoglobuline (Ig) et forment un centre germinatif ; le virus entre alors en latence II (programme de différenciation cellulaire).

Latence 0 :

Le système immunitaire se met en place en parallèle et va contrôler ces événements (sauf chez le patient immunodéprimé), les lymphocytes B deviennent des cellules mémoires CD27+ à longue durée de vie au repos et le virus est alors entré en phase de latence 0.

Latence I :

Toutefois, lors des divisions cellulaires, le virus EBV sous forme épisomale entre en phase de latence I avec expression d'EBNA1 qui va maintenir et permettre la ségrégation du génome viral au cours de la mitose à l'aide de facteurs cellulaires [49,50].

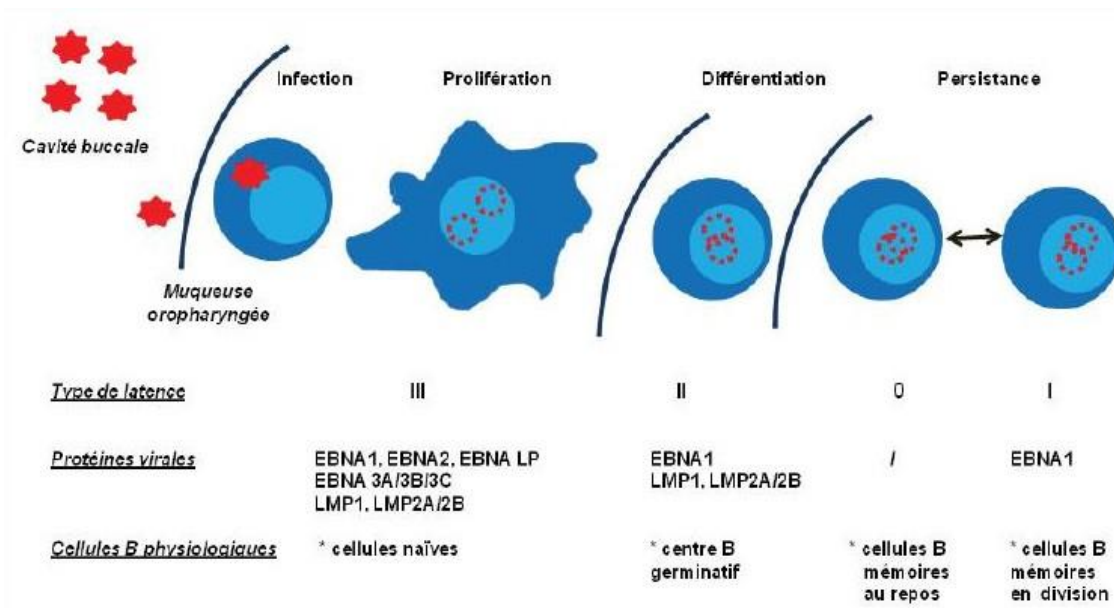


Figure 10 : Cycle biologique de l'infection par l'EBV [51].

Le virus persiste à vie dans les cellules B mémoires du sang périphérique, sous forme épisomique. Les cellules B mémoires vont se différencier en plasmocytes en réponse à un stimulus. Ces plasmocytes vont migrer aux cellules épithéliales de l'oropharynx pour sécréter des anticorps. Par conséquent, une réactivation du virus est induite ainsi que la production de nouvelles particules virales. Par la suite, ces nouvelles particules virales seront libérées au niveau des muqueuses, et donc au niveau de la salive quand il s'agit des amygdales. Pour l'instant, on connaît mal les mécanismes de réactivation du virus in vivo [52].

Ces formes de latence sont retrouvées dans les pathologies EBV-induites : latence I dans le lymphome de Burkitt et le carcinome gastrique, latence II dans la maladie de Hodgkin et le carcinome nasopharyngé (CNP), latence III dans les lymphoproliférations post-greffe (PTLD).

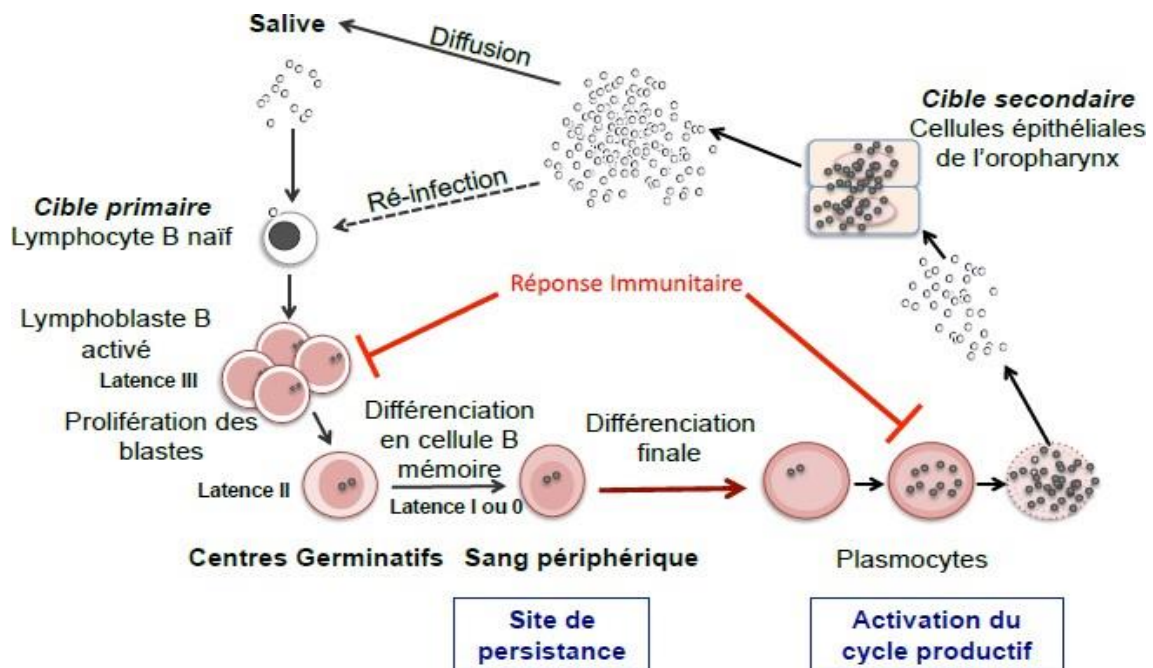


Figure 11 : Représentation schématique du cycle viral in vivo [53].

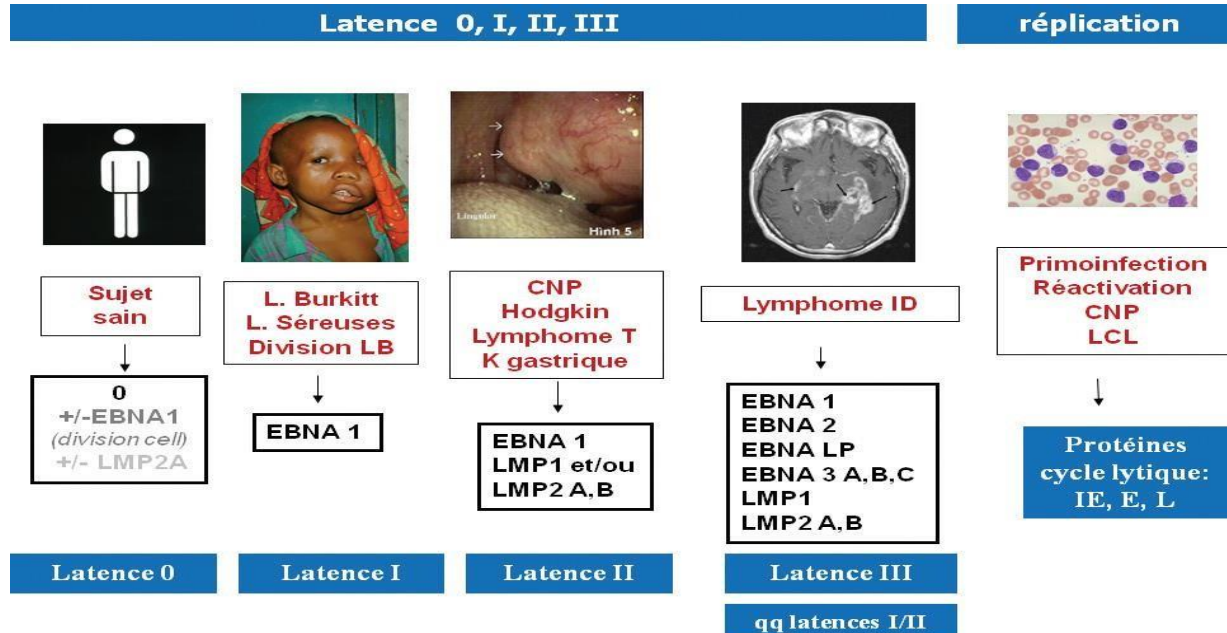


Figure 12 : Cycles de latence et cycle lytique du virus EBV et pathologies associées [51].

III. Réponse immunitaire contre l'Epstein Barr virus

Après une période d'incubation relativement longue de 30–50 jours, se déclenche une réponse immunitaire systémique fulgurante, surtout des cellules NK et T CD8+ cytotoxiques. La réponse immunitaire vise essentiellement les protéines lytiques de l'EBV et est responsable des symptômes de la MI dans le sens d'une immunopathologie.

1. Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée ou non spécifique constitue la première ligne de défense contre les infections virales, tel l'infection virale par EBV.

L'ADN et la protéine virale sont reconnus par des récepteurs de reconnaissance tels que les récepteurs de type Toll-like (TLR), celles-ci déclenchent une réponse IFN, facilitent l'activation des cellules Natural Killer (NK), et agissent de multiples façons pour amorcer la réponse immunitaire adaptative. Des études ont prouvé l'implication de multiples récepteurs TLR dans l'activation de la réponse innée à l'EBV, notamment TLR2 (8), TLR3 (100), TLR7, et TLR9 [54].

Les cytokines inflammatoires de type TNF (facteur de nécrose tumorale), l'interleukine-6 (IL-6) et l'IL-1 sont augmentées dans le tissu lymphoïde des tonsilles de patients atteints de mononucléose infectieuse. Parmi ceux-ci, l'IFN- est le plus important. Il est produit par les cellules T et les cellules NK. De nombreuses études ont détecté également des cytokines inflammatoires dans les sérums de personnes atteintes de MI [55].

Globalement, il semblerait que l'IL-10 et l'IFN- jouent un rôle clé dans l'équilibre de la protection immunitaire et des symptômes pendant mononucléose infectieuse.

Les cellules NK sont un autre élément important du système immunitaire et sont considérées comme jouant un rôle clé dans la réglementation des infections virales chroniques. En fait, les carences en cellules NK humaines sont associées à une susceptibilité accrue à plusieurs infections virales sévères (et bactériennes), y compris l'infection à EBV. Leurs nombres sont inversement associés avec la gravité de la maladie, ce qui suggère que les cellules

NK pourraient jouer un rôle dans la limitation de la réplication virale [56,57].

2. Immunité adaptive

2.1. Immunité humorale

Au cours de la primo-infection, l'infection des lymphocytes B et des cellules épithéliales entraîne une réponse immunitaire humorale. Cette réponse humorale est dirigée d'abord contre les antigènes du cycle lytique, puis en second lieu contre les protéines exprimées pendant la phase de latence. C'est la cinétique de la réponse immune qui a permis la définition des phases de primo-infection ou d'infection ancienne par l'EBV [58].

2.1.1. Anticorps anti-VCA

Les anti-VCA sont des anticorps dirigés contre les protéines tardives de la nucléocapside: BCLF1, BLRF2, BFRF3 et gp110.

Comme toute autre infection, les premiers anticorps à apparaître sont des immunoglobulines de type IgM, spécifiques de la primo-infection. La présence des IgM anti-VCA est la première réponse humorale détectée, ils apparaissent dès le début des symptômes ou parfois avant les signes cliniques de la mononucléose infectieuse et disparaissent en 2 à 6 mois.

Un peu plus tard, vers la deuxième semaine, tous les patients vont développer des anticorps anti-VCA de type IgG, qui atteignent leur pic entre le 2ème et le 4ème mois. Ces anticorps persistent à vie.

2.1.2. Anticorps anti-EBNA

Plus tardivement, des anticorps de type IgG contre l'antigène latent EBNA1 exprimé au cours du cycle latent apparaissent, quelques semaines à quelques mois, mais généralement se développent chez la plupart des individus vers le 3ème mois, mais une fois qu'ils apparaissent, ils persistent à vie. Ces anticorps peuvent être absents chez certains patients, particulièrement chez les sujets âgés et les sujets immunodéprimés [59].

2.1.3. Anticorps anti-EA

Les anticorps à l'antigène diffus précoce (EA-D) sont également présents lors d'une infection aiguë chez 60 à 80 % des patients, mais ils ne permettent pas de diagnostiquer une phase spécifique de l'infection à EBV et ne sont donc généralement pas utiles. Ils disparaissent habituellement en quelques semaines, mais ils peuvent persister chez certains patients [60].

2.1.4. Anticorps anti-gp350

Les Anticorps anti-gp350 peuvent être détectés après une exposition naturelle à l'EBV ou en réponse aux vaccins de la sous-unité gp350. Des études ont suggéré que ces anticorps renforcent l'infection des cellules épithéliales. Cela pourrait impliquer une autre forme d'évasion immunitaire, cette fois de neutraliser les anticorps du bras humoral qui permettent à l'EBV d'être maintenu dans un réservoir alternatif (épithélium amygdalien) lorsque son réservoir initial (cellules B) est épuisé par une réponse immunitaire [61,62].

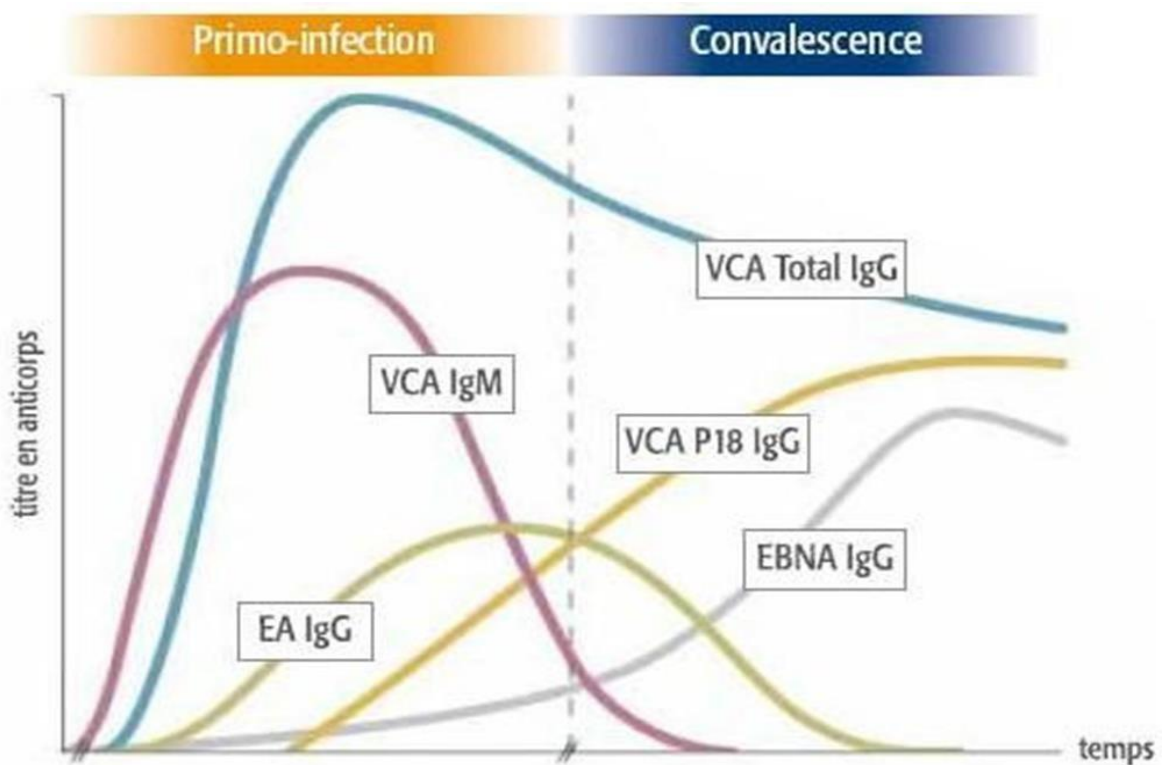


Figure 13 : Cinétique des Anticorps ANTI-EBV [63].

2.2. Immunité à médiation cellulaire

Le rôle de l'immunité cellulaire dans le contrôle de l'infection par l'EBV est essentiel.

En effet, les cellules T CD4 et CD8 apportent une réponse robuste à l'EBV.

La reconnaissance spécifique des cibles virales est restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. Les protéines de latence LMP1 et LMP2, EBNA2 et surtout EBNA3A, 3B, 3C possèdent des épitopes qui peuvent être reconnus par les CTL CD8 dans des contextes HLA différents : HLA-B8, HLA-11, HLA-B44 ou HLA-B27.05, HLAA2 [64].

Au début de l'infection, les cellules T CD8 spécifiques des antigènes lytiques ont tendance à dominer la réponse, alors que les cellules T CD4 et CD8 spécifiques des antigènes latents ne montrent pas un tel éclatement mais persistent pour toute la vie [65].

L'énorme lymphocytose dans le sang caractérisant la mononucléose infectieuse est constituée en grande partie de cellules T CD8 spécifiques pour les antigènes lytiques de l'EBV [66].

On pense que cette importante réponse immunitaire adaptative est responsable des principaux symptômes de la maladie de la mononucléose infectieuse, car la gravité de la maladie est plus étroitement corrélée avec la lymphocytose qu'avec la charge virale [67].

IV. Pathogenèse de la mononucléose infectieuse

Il est admis que la plupart des manifestations cliniques de l'infection par EBV sont principalement dues à la réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV, notamment les T CD8. L'activation des lymphocytes T entraîne la lyse des lymphocytes B infectés et une réponse cytokinique de type TH1, avec une sécrétion importante d'interféron gamma (IFN- γ) et de tumor necrosis factor- α (TNF- α) [68].

Cette activation est également une cause du syndrome mononucléosique, typique de la MNI, défini par une lymphocytose sanguine avec présence de lymphocytes activés (grands lymphocytes hyperbasophiles) qui représentent plus de 10 % des leucocytes circulants.

Il existe aussi une augmentation de la population des cellules Natural Killer NK (CD56) et des cellules T gamma delta ($\gamma\delta$) qui pourraient jouer un rôle dans l'activation des lymphocytes CD8 cytotoxiques [68,69].

Une autre possibilité existe, elle concerne la réponse immunitaire innée. En effet, Il a été démontré que le nombre de cellules NK est en corrélation avec une réduction de la gravité de la maladie de la mononucléose infectieuse. Si la réponse des cellules T CD8 est responsable de la gravité de la maladie pendant mononucléose infectieuse, alors les cellules NK peuvent la réduire en limitant la réponse immunitaire adaptative [56].

Dans un article publié par Thorley-Lawson portant sur le sujet de l'exploitation du système immunitaire pendant l'infection par EBV, Thorley-Lawson explique la différence entre la fréquence des symptômes chez l'enfant et l'adolescent; celle-ci est plus grande chez l'adolescent par rapport aux enfants, par le concept de l'immunité hétérologue. En effet, les enfants ont une réserve importante de lymphocytes T naïfs capables de contrôler rapidement l'infection virale. Avec l'âge, cette réserve des lymphocytes T naïfs est moins importante et le pool de cellules T mémoires est saturé, cela est dû aux précédentes expositions de l'individu à différents agents pathogènes au cours de sa vie. Par conséquent, quand l'infection par EBV survient à un âge plus avancé, l'organisme sollicite les lymphocytes T hétérologues déjà stimulés qui nécessitent une activation beaucoup plus importante que les seuls lymphocytes T naïfs pour être efficaces. Il en résulte donc une réponse inflammatoire plus forte, responsable des symptômes de la MNI [70].

Ce concept a été renforcé par une étude de Clute et al, qui montre une réactivité croisée des lymphocytes T cytotoxiques dirigés contre la protéine BMLF1 de l'EBV chez les patients atteints de MNI et contre la protéine M1 du virus grippal. De plus, il semblait exister une corrélation entre le nombre de ces lymphocytes T cytotoxiques anti-M1 et la sévérité initiale ou encore l'évolution des symptômes de la MNI [71].

Une autre hypothèse vient expliquer la fréquence des symptômes chez l'adolescent par rapport à l'enfant mettant en cause l'inoculum viral plus important acquis par un jeune adulte au cours d'une activité sexuelle par rapport à la dose acquise par un enfant par contact salivaire, aboutissant à un nombre de lymphocytes B infectés plus important et une activation des

lymphocytes T plus intense. Il existe une corrélation entre la charge virale dans les cellules mononucléées sanguines au cours de la mononucléose infectieuse et l'activation T cytotoxique, rapportent les travaux soutenant cette hypothèse [72].



Diagnostic
De la mononucléose Infectieuse

I. Diagnostic clinique

La primo-infection à EBV est généralement asymptomatique ou peu symptomatique chez les nourrissons et les enfants, et passe donc le plus souvent inaperçue. Le tableau clinique de la mononucléose infectieuse regroupe les manifestations retrouvées essentiellement chez l'adolescent et le jeune adulte.

Les premières manifestations cliniques et biologiques apparaissent après une période d'incubation qui dure en moyenne 4 à 7 semaines après le premier contact avec le virus.

On constate une triade de symptômes cliniques chez plus de 50 % des patients atteints de la mononucléose infectieuse. Cette triade regroupe les trois signes cliniques fièvre, adénopathies et pharyngite qui persistent généralement de 4 à 6 semaines accompagnées d'une forte asthénie pouvant perdurer jusqu'à 6 mois[12].

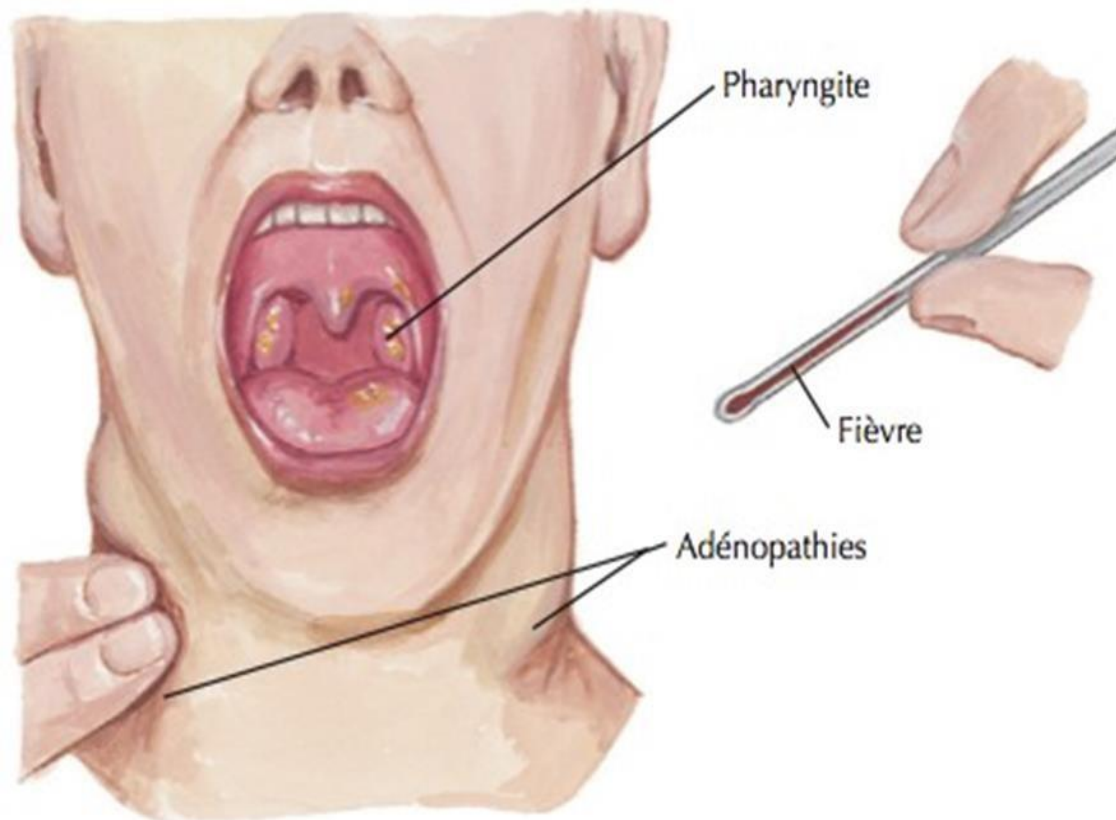


Figure 14 : Triade des symptômes typiques de mononucléose infectieuse [35].

- *La fièvre :*

Elle est présente chez 80 à 90% des cas. En général, la fièvre est modérée aux environs de 38° mais pouvant atteindre les 40°. Associée souvent à de fortes courbatures, elle dure en moyenne 10 à 15 jours.

- **La pharyngite** (angine érythémateuse) ou l'angine pseudo membraneuse : Chez environ 80% des cas symptomatiques on observe l'une ou l'autre.

• Dans le cas d'une angine pseudomembraneuse associée à la MNI, les amygdales hypertrophiques sont recouvertes à leurs surfaces par un exsudat fibrineux adhérent, simulant une diphtérie ou une leucose aiguë. Pour les différencier, il faut savoir que la luette est dans ce cas-là épargnée contrairement à la diphtérie, et les dépôts sont décollables et limités au tissu amygdalien.



Figure 15 : Angine pseudomembraneuse dans le cadre d'une mononucléose infectieuse [73].

• Dans le cadre d'une angine érythémateuse ou érythémopultacée, on trouve à l'examen un œdème pharyngé qui prédomine sur la luette, associé à une éruption purpurique du voile, ce qui engendre souvent une gêne respiratoire [74].



Figure 16 : Photo d'angine érythémateuse ou érythematopultacée [73].

- Les adénopathies :

Chez tous les sujets atteints de MNI on retrouve des adénopathies, particulièrement des adénopathies cervicales postérieures, aussi mais plus rarement au niveau axillaire ou encore inguinal. Le caractère de ces adénopathies est presque toujours symétrique, en plus qu'elles sont précoces, fermes et parfois douloureuses.

Cette triade de symptômes est due principalement à la réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV, notamment les T CD8+ [75].

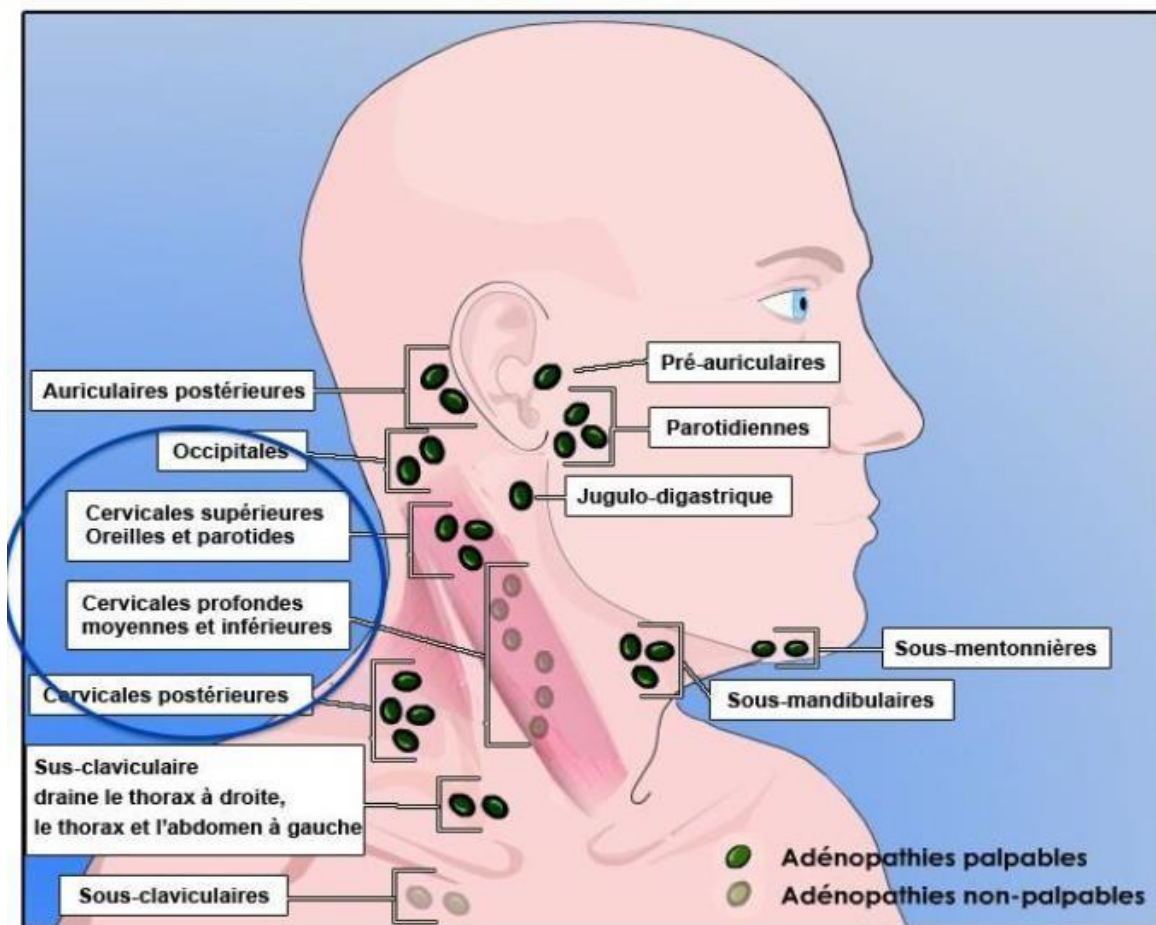


Figure 17 : Schéma des différentes adénopathies.

Les adénopathies entourées sont celles principalement retrouvées dans la mononucléose infectieuse [76].

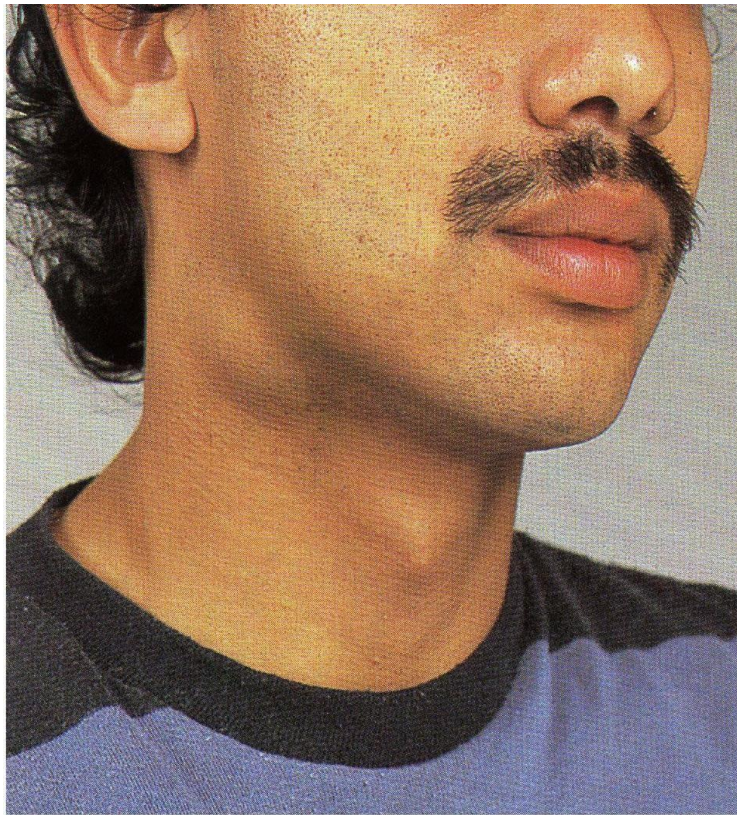


Figure 18 : Adénopathie cervicale chez un patient de 19 ans présentant une angine et une fièvre [77].

- Asthénie :

La MI est une infection parmi les plus fréquentes entraînant une asthénie invalidante. Sa durée diffère d'un sujet à l'autre, elle ne dépasse généralement pas 4 semaines, mais peut persister plus d'un 1 mois après le début de la MNI chez 28 % des patients et 6 mois chez 13% d'entre eux [78]. Des études suggèrent qu'une faible proportion de personnes reste malade avec le syndrome de fatigue chronique jusqu'à 4 ans après la mononucléose infectieuse [79].

L'asthénie est souvent associée à d'autres symptômes comme les troubles de la concentration et du sommeil, et les algies musculaires, ainsi que des troubles dépressifs dans

quelques cas. Il semble que le risque de fatigue persistante augmente chez les femmes et chez les sujets avec une tendance dépressive [79].

Des études récentes émettent l'hypothèse de l'existence des différences au niveau de l'expression de plusieurs familles de gènes cellulaires entre les patients présentant une fatigue persistante supérieure à 6 mois et les autres [80].

En plus des symptômes classiques, malaises et migraine ont été rapportés dans 50% des cas. Toux, arthralgies, myalgies, nausées et somnolence surviennent moins fréquemment (<10% des cas).

Splénomégalie :

On retrouve aussi ; en plus des symptômes classiques, une splénomégalie modérée dans 60% des cas.

Hépatite :

Moins fréquemment, on retrouve parfois une hépatite biologique bénigne avec altération des tests hépatiques. L'hépatite est responsable alors de :

- Fortes douleurs abdominales,
- Des nausées,
- Des vomissements,
- Et une élévation des transaminases.

Signes cutanés :

L'exanthème typique de la mononucléose infectieuse est une éruption maculo-papuleuse aiguë généralisée :

- Il affecte 4,2 à 13% des patients qui ne prennent pas d'antibiotiques.
- Il est généralement faible et sans démangeaison, apparaissant en premier sur le tronc et le haut des bras, s'étendant pour impliquer le visage et les avant-bras.
- Il peut-être morbilliforme, papuleux, vésiculaire, scarlatiniforme, ou purpurique.

- Il disparaît après une semaine généralement [81].

Toutefois, le traitement avec des antibiotiques lors d'une infection aiguë à EBV se traduit souvent par une éruption maculopapuleuse diffuse, chez jusqu'à 90% des patients atteints de mononucléose infectieuse, 2 à 10 jours après le début des antibiotiques. Les β -lactamines, en particulier l'ampicilline, sont fortement associées à ce type d'éruption, sans allergie vraie aux bêta-lactamines, mais des réactions dermatologiques ont été décrites avec beaucoup d'antibiotiques, notamment les céphalosporines et les fluoroquinolones :

- L'éruption médicamenteuse est une éruption maculopapuleuse ou morbilliforme accompagnée de démangeaison.
- Elle affecte les faces d'extension et les points de pression, le visage, le cou, le tronc, les paumes et la plante des pieds.
- Cela peut impliquer les muqueuses.
- L'éruption cutanée disparaît généralement dans la semaine suivant l'arrêt de l'antibiotique.



Figure 19 : Signes cutanés de la mononucléose infectieuse [81].

Exanthème de la mononucléose infectieuse

Eruption cutanée due à l'administration de l'amoxicilline chez un patient atteint de mononucléose infectieuse

Plus rarement, de nombreux autres symptômes peuvent apparaître, l'ensemble de ces symptômes est résumé dans le tableau suivant :

Tableau IV :Tableau récapitulatif des symptômes de la mononucléose infectieuse [35].

<p>Fréquents*</p> <p>Fièvre Pharyngite Adénopathie cervicale Hépatite Splénomégalie Œdème périorbitaire transitoire Lymphocytose Lymphocytes atypiques</p>
<p>Rares</p> <p>Ictère cholestatique Obstruction des voies aériennes Rupture de la rate</p>
<p>Très rarement rapportés*</p> <p>Anémie hémolytique Thrombopénie Anémie aplastique Neutropénie Méningite et encéphalite Paralysie des nerfs crâniens et névrite Syndrome de Guillain-Barré Syndrome d'activation macrophagique</p>

Tableau V : Tableau comparatif des symptômes en cas d'infection EBV, CMV, VIH [26].

	EBV	CMV	VIH
Fièvre	80–95	80–90	85–95
Pharyngite	70–85	20–30	60–80
Lymphadénopathie			
cervicale	90–100	40–60	50–70
généralisée			60–80
Fatigue/épuisement	90–100	80–95	75–85
Inappétence/nausée	50–80	30–40	25–40
Céphalées	40–60	30–40	25–40
Exanthème	3–6	20–40	60–75
Diarrhée	<5		30–40
Arthralgies/myalgies	15–30		50–60
Splénomégalie	50–60	30	
Hépatomégalie	15–25	10–20	
Ictère	5–10	5–10	<5
Lymphocytose	+++ (>90%)	++ (80%)	– (>80%)*
Ascension des transaminases	50–70	75–85	40–60

II. Diagnostic Paraclinique

1. Diagnostic biologique non spécifique

1.1. Hémogramme et frottis sanguin

Un **syndrome mononucléosique** caractérisé par l'apparition dans le sang périphérique :

- D'une *hyperleucocytose* : les globules blancs, normaux au tout début, augmentent modérément, ils dépassent rarement 20.000/mm³ (parfois jusque 30 G/L).

Elle est contemporaine des signes cliniques, et disparaît avec les symptômes (en 3 – 6 semaines).

- D'une *hyperlymphocytose* (5-10 G/L) : A la numération de formule sanguine, existe une augmentation du nombre des éléments mononucléés, monocytes et lymphocytes, qui forment alors plus de 50% de la formule blanche.

Associés aux lymphocytes et monocytes normaux, on observe dans le sang des lymphocytes anormaux, car de grande taille et hyperbasophiles, qui représentent au moins 10% des leucocytes, il s'agit des **lymphocytes stimulés** [82].

Les lymphocytes stimulés (activés, ou grands lymphocytes hyperbasophiles) sont une population lymphoïde de nature CD8+ (rarement NK) particulière caractérisée par :

- Un cytoplasme intensément *basophile* (= grande quantité d'ARN)
- Une *taille* cellulaire augmentée (jusqu'à 3 fois la taille normale)
- Une *texture* chromatinienne mature (rares nucléoles).

Un grand polymorphisme cellulaire est le résultat de la variation du niveau d'activation des cellules, ainsi on retrouve un polymorphisme d'intensité de basophilie cytoplasmique (du bleu ciel au bleu intense, avec distribution irrégulière de la basophilie dans la cellule), de taille (grandes cellules+ moyennes + petites) et de forme nucléaire (contourné ou arrondi). De ce fait, tous les aspects allant du lymphocyte discrètement bleuté à la grande cellule (30 µm) intensément basophile sont observés.

- Parfois des granulations azurophiles sont visibles (jusqu'à 15-20) [74,82].

La détection d'au moins 10% de lymphocytes atypiques sur un frottis de sang périphérique chez un patient atteint de mononucléose a une sensibilité de 75% et une spécificité de 92% pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse [36].

- D'une thrombopénie dans un cas sur deux (100--150G/L).
- D'une anémie, très rare (0,5 à 3% des cas).

C'est une anémie hémolytique auto-immune, avec un test de Coombs direct positif IgM.

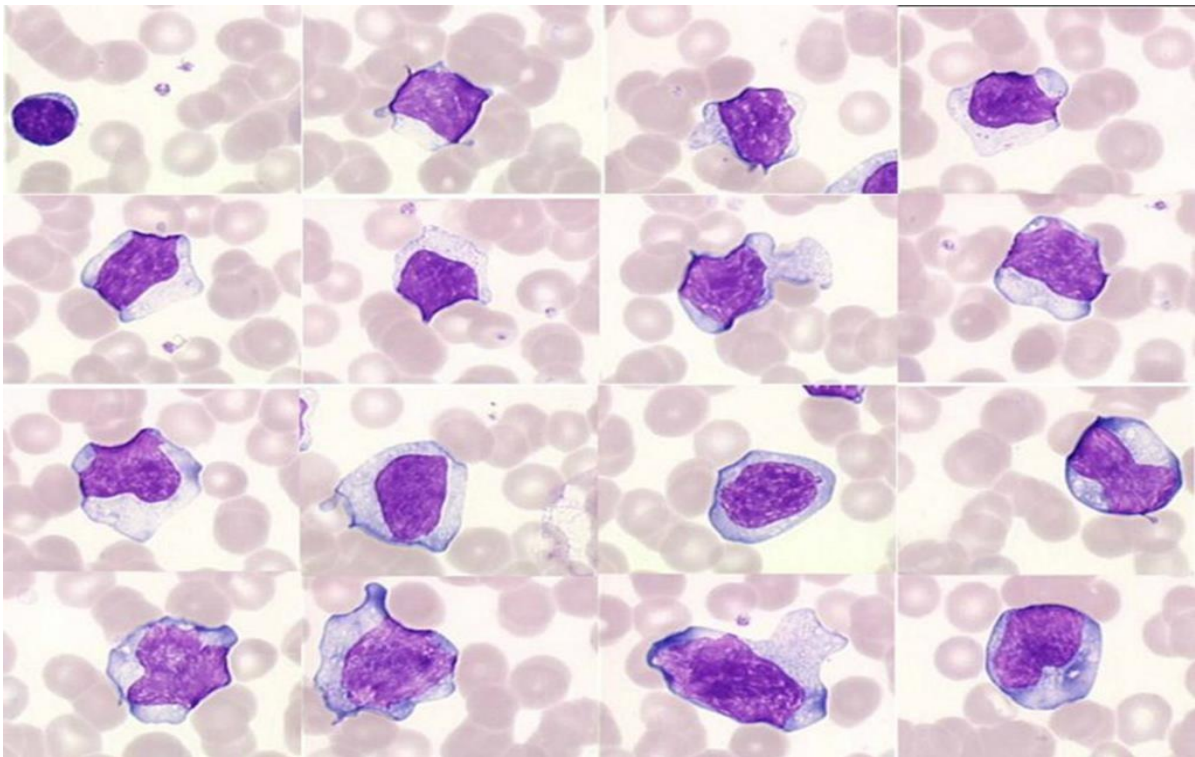


Figure 20 : Mononucléose infectieuse chez un homme de 21 ans.

Grand polymorphisme des cellules lymphoïdes, allant du lymphocyte normal (en haut à gauche) jusqu'aux très grandes cellules hyperbasophiles. Les cellules lymphoïdes ont été classés par leur taille : les 6 premières peuvent encore correspondre à l'appellation de « lymphocytes », et les autres sont des lymphocytes stimulés [frottis sanguin ; MGG] [82].

1.2. Vitesse de sédimentation et protéine C-réactive

Ils sont généralement (parfois nettement) augmentées, témoins de l'inflammation aiguë.

1.3. Biologie hépatique

On observe une cytolysse hépatique dans 90% des cas avec une augmentation des transaminases de 3 à 4 fois la normale, jusqu'à 5 fois leurs normes dans quelques cas [26].

2. Diagnostic biologique indirect de la mononucléose infectieuse

2.1. Recherche d'anticorps hétérophiles

Une infection primaire à EBV induit l'activité d'un groupe hétérogène d'anticorps hétérophiles (IgM) circulants dirigés contre des antigènes viraux qui réagissent de manière croisée avec les antigènes trouvés sur les globules rouges du mouton et du cheval. Ils apparaissent en parallèle à la réponse spécifique anti EBV.

La recherche d'anticorps hétérophiles est encore utilisée de nos jours malgré son manque de sensibilité. En présence de symptômes de mononucléose, un test d'anticorps hétérophiles positif a une sensibilité d'environ 85% et une spécificité d'environ 94% pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse.

Les tests d'anticorps hétérophiles sont négatifs chez 25% des patients pendant la première semaine d'infection et chez 5 à 10% pendant ou après la deuxième semaine ; une fois les anticorps présents, ils peuvent persister pendant un an ou plus. De plus, on les retrouve principalement chez les 15-25 ans alors que chez les enfants de moins de 12 ans ils ne sont positifs que chez 25 à 50%.

Il faut noter que les tests d'anticorps hétérophiles sont généralement négatifs chez les patients qui ont le syndrome de mononucléose associé à une primo-infection par le cytomegalovirus (CMV), le HHV-6 ou le toxoplasme; des anticorps hétérophiles n'ont été rapportés que chez <1% des patients présentant une infection primaire par le VIH de type 1 [36,83,84].

Deux principales méthodes existent :

2.1.1. Test de Paul-Bunnell-Davidsohn

Principe : La détection des anticorps d'IgM hétérophiles agglutinant les hématies de mouton et de bœuf, et non absorbables par les cellules de rein de cobaye.

Sachant qu'en temps normal, on trouve dans le sérum humain non infecté une agglutinine anti-mouton dirigée contre l'antigène hétérophile de Forssman qui est présent à la surface des hématies de moutons, Paul et Bunnell ont prouvé qu'au cours d'un syndrome mononucléotique d'autres anticorps hétérophiles aux propriétés différentes sont développés, ils ont ainsi démontré que ces anticorps développent la capacité d'agglutiner les globules rouges de bœuf, en plus d'agglutiner les hématies de moutons. Encore plus que ça, et à la différence des anticorps de Forssman, ces anticorps ne sont pas absorbables par les cellules de rein de cobayes ou de hamsters.

Suite à cette étude, Paul et Bunnell en compagnie de Davidsohn ont mis en place la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD). Cette réaction repose sur la mise en évidence d'une agglutinine anti-globules rouges de mouton dans un premier temps, en mettant des globules de mouton en présence du sérum d'un sujet présentant un syndrome mononucléotique.

Dans un deuxième temps, après que la présence de l'agglutinine est confirmée, ils devaient le mettre en présence de globules rouges de bœuf et de rein de cobaye, afin de mettre en évidence sa nature. Dans le cas d'une mononucléose infectieuse, l'anticorps va agglutiner les globules rouges de bœuf, mais ne se fixera pas sur le rein de cobaye.

En parallèle, ces réactions sont effectuées à du sérum de sujet sain, qui lui se fixera sur le rein de cobaye et de mouton mais pas sur les globules rouges de bœuf.

Il faut noter que ce test est positif de la première semaine jusqu'à 3 mois à un an après la primo-infection. Pourtant, cette réaction prend du temps sachant que le résultat est obtenu au bout de 1 à 2 jours avec des faux négatifs retrouvés chez le jeune enfant ou chez le sujet de groupe sanguin A, et un taux de positivité compris entre 1/160 et 1/1280 [85].

Malgré sa simplicité, la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn utilise un certain nombre de tubes (ou puits) et reste donc laborieuse. C'est pour cette raison que de nombreux tests d'agglutination sur lame à lecture rapide ont vu le jour, tout en conservant globalement le principe de PBD.

2.1.2. MNI-Test

Principe : Le même principe que la réaction de PBD, le but de ce test est de chercher des anticorps hétérophiles dirigés contre les hématies de cheval fixées au formol.

C'est un test sur lame qui reste simple, et surtout rapide. Ces tests sur lames qualitatifs et utilisables en diluant le sérum combinent souvent absorption sur extrait de rein de cobaye et sur stroma de globules rouges de bœuf, et agglutination de globules rouges de cheval. On voit des agglutinats d'hématies à l'œil nu au bout de quelques minutes. Les résultats sont obtenus en 1 heure.

En règle générale, ce test est positif à partir de la deuxième semaine des signes cliniques et persiste jusqu'à 6 à 8 semaines après.

Il faut rappeler que le MNI test devra être confirmé, et ceci est dû à la spécificité de ce test qui est de mauvaise qualité : des faux négatifs ainsi que des faux positifs ont été répertoriés. Malgré qu'il tende à être remplacé par la recherche d'anticorps spécifiques, ce test continu d'être utilisé dans certains laboratoires pour sa rapidité [87].



Figure 21 : MNI-TEST[86].

2.2. Sérologie spécifique

La sérologie spécifique permet l'établissement des profils sérologiques caractéristiques d'une infection aiguë ou d'une infection ancienne, et ceci par la recherche simultanée de plusieurs marqueurs.

Ces marqueurs sont au nombre de trois dans le cadre du programme sérologique classique, et apparaissent successivement :

-les IgM anti-VCA (viral capsid antigen)

-les IgG anti-VCA

-les IgG anti-EBNA1.

Il est possible également de rechercher les Ac anti-EA (early antigen).

En pratique, la sérologie est particulièrement utile dans le diagnostic de la primo-infection EBV et aussi pour la détermination du statut immunologique lors des greffes. Par contre, cette technique auparavant utilisée dans le cadre du suivi des patients à risque de développer une lymphoprolifération EBV-induite est aujourd'hui abandonnée, elle est remplacée par les techniques de biologie moléculaire qui quantifient l'ADN de l'EBV [87,88].

Les tests sérologiques sont très sensibles et spécifiques et sont les plus fiables pour l'étude de l'exposition à l'EBV.

2.2.1. Techniques

2.2.1.1. Immunofluorescence

2.2.1.1.1. Anti-complémentaire

Les cellules infectées de manière latente n'expriment que les antigènes de latence et permettent de détecter les anticorps anti-EBNA par une technique d'immunofluorescence anti-complémentaire. C'est la lignée lymphomateuse non productrice de Raji qui est classiquement utilisée et la présence d'anticorps anti-EBNA se traduit par une fluorescence granuleuse dans les noyaux cellulaires.

2.2.1.1.2. Indirecte

Les anticorps anti-VCA dirigés contre des antigènes structuraux du virus seront recherchés sur des lignées productrices par immunofluorescence indirecte classique. C'est surtout la lignée lymphoblastoïde P3HR1 qui est utilisée et la présence d'anticorps anti-VCA se traduit par la fluorescence d'environ 5-10 % des cellules de la lignée qui sont productrices de virus.

Les anticorps anti-EA seront aussi recherchés par immunofluorescence indirecte classique mais sur des lignées non productrices. Après induction par esters de phorbol ou après surinfection par du surnageant de P3HR1 ces cellules de Raji expriment les antigènes EA. On peut distinguer deux composantes dans le complexe antigénique EA : une composante EA-R (restreint) et une composante EA-D (diffus). La fixation des lames par l'acétone permet la conservation des deux composantes, tandis que la fixation au méthanol inactive la composante EA-R, ne laissant que la composante EA-D. En immunofluorescence, la composante EA-D montre une fluorescence diffuse à l'ensemble de la cellule, alors que la composante EA-R montre une fluorescence granuleuse restreinte au cytoplasme. Ces cellules expriment le complexe antigénique EA dans une proportion d'environ 10 % [45,89].

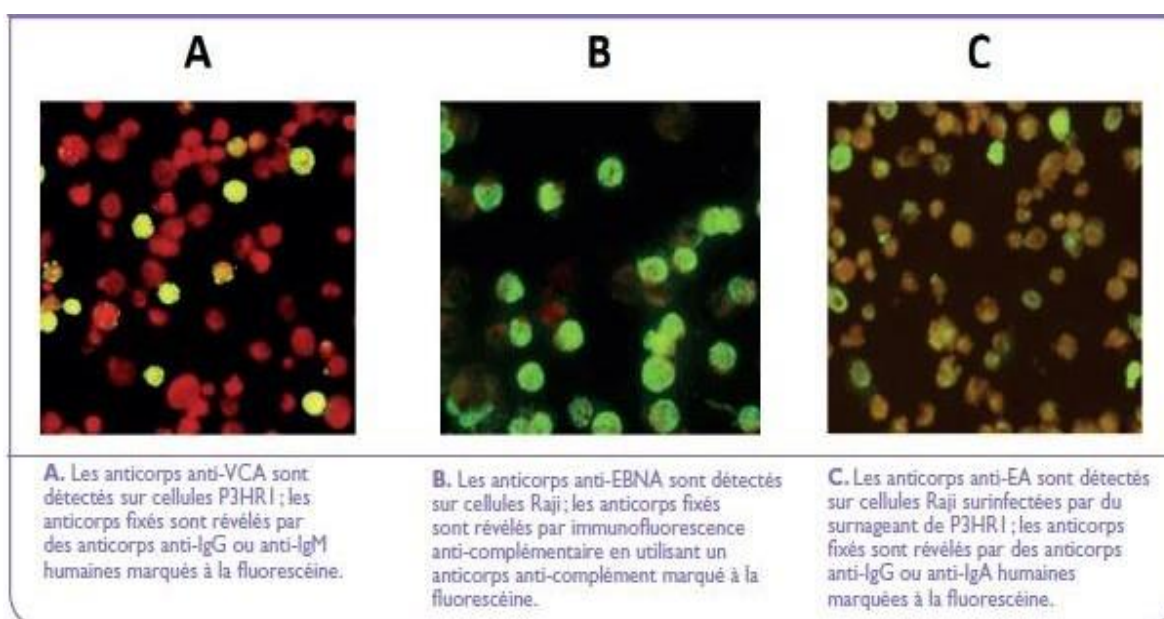


Figure 22 : Détection d'anticorps spécifiques de l'EBV par immunofluorescence [90].

Tableau VI : Quelques lignées lymphoïdes utilisées au laboratoire, en particulier pour le diagnostic sérologique par immunofluorescence [91].

Nom	Origine	Ag (ou virus) produits	Applications
B95-8	Lymphocytes de singe immortalisés par l'EBV de MNI	<ul style="list-style-type: none"> - Ag VCA dans les cellules - virions immortalisants dans le milieu de culture 	<ul style="list-style-type: none"> - détection des Ac anti-VCA - établissement de nouvelles lignées lymphoblastoïdes
P3HR-1	lymphome de Burkitt	<ul style="list-style-type: none"> - Ag VCA dans les cellules - virions nonimmortalisants dans le milieu de culture 	<ul style="list-style-type: none"> - détection des Ac anti-VCA
Raji	lymphome de Burkitt	<ul style="list-style-type: none"> - Ag EBNA dans les cellules - Ag EA après induction 	<ul style="list-style-type: none"> - détection des Ac anti-EBNA - détection des Ac anti-EA
BJAB	lymphome de Burkitt probable	Lignée EBV-négative	<ul style="list-style-type: none"> - contrôle pour réaction d'EBNA
Namalwa	lymphome de Burkitt	Infection latente 2 copies de génome EBV par cellule	Lignée la plus utilisée comme gamme étalon pour la quantification génomique

2.2.1.2. Méthodes immuno-enzymatiques

Ces techniques utilisent des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse. Les méthodes immuno-enzymatiques ; la méthode ELISA plus particulièrement, ont commencé à être appliquées à la sérologie EBV dans les années 1980. Un grand nombre de trousse immuno-enzymatiques sont commercialisées à ce jour et l'interprétation des résultats dépend de la source d'antigènes utilisée. Les performances en termes de sensibilité et spécificité peuvent varier selon les trousse utilisées mais elles sont souvent plus sensibles que l'immunofluorescence.

Ce sont les protéines/peptides reconnus comme étant les plus immunogènes qui sont utilisés dans ces trousse. La protéine EBNA 1 (p72) qui est généralement utilisée pour la détection des anticorps anti-EBNA et pour la détection des anticorps anti-VCA c'est le plus souvent la protéine p18 [90].

Par analogie avec les méthodes d'immunofluorescence mises au point plus anciennement, les trousse ELISA en microplaques ont été développées généralement pour détecter les anticorps anti-VCA, anti-EBNA et parfois anti-EA.

La configuration classique de ces trousse associe la détection des IgG anti-VCA, des IgM anti-VCA et des IgG anti-EBNA. En effet, c'est la configuration la plus utile pour établir un profil sérologique interprétable dans les principales situations cliniques de primo-infection. Il faut noter que certains réactifs permettent de détecter les IgM anti-EA.

2.2.1.3. Immunoblot

C'est un test qui utilise également des protéines recombinantes ou peptides de synthèse dérivés des antigènes VCA, et EA et EBNA immobilisés sur des bandelettes de nitrocellulose. En plus des protéines VCA (p18) et EBNA 1 d'autres antigènes tels que la protéine ZEBRA sont utilisés dans ce type de test.

Ces tests qui permettent de déterminer simultanément la présence d'anticorps contre différents antigènes de l'EBV, sont considérés actuellement comme un « gold standard » au même titre que l'immunofluorescence lorsque les techniques de routine se trouvent prises en défaut [92].

2.2.2. Cinétique des anticorps

Les anticorps anti-VCA sont présents habituellement lors de la phase symptomatique :

- les IgM anti-VCA 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.

Les anticorps anti-EBNA sont toujours absents lors de la phase symptomatique, ils apparaissent tardivement le plus souvent après le 3ème mois et persistent. Il faut noter que les anticorps anti-EBNA peuvent être indétectables chez certains sujets, en particulier les patients âgés et les patients immunodéprimés.

Les anticorps anti-EA apparaissent chez environ 80 % des individus, lors de la primo-infection. Ils disparaissent habituellement en quelques semaines, mais ils peuvent persister chez certains patients. En pratique courante, ces anticorps ont un intérêt très limité pour établir le statut immunitaire vis-à-vis de l'EBV [91].

2.2.3. Interprétation

Phase aiguë de la mononucléose : elle se caractérise par la présence d'IgM anti-VCA avec des IgG anti-VCA (elles peuvent être absentes au tout début des symptômes), mais toujours en l'absence d'IgG anti-EBNA1. Des anticorps anti-EA 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.

Convalescence : elle est définie le plus souvent par la présence d'IgG anti-VCA sans IgM anti-VCA combinée à la présence d'IgG anti-EBNA1. Les IgG anti-EA disparaissent à cette phase.

Réactivation : Les IgM réapparaissent et les IgG anti-EBNA1 sont présents dès le début au contraire de la primo-infection.

En dehors de ces profils sérologiques classiques, il existe d'autres profils atypiques ou indéterminés ne permettant pas toujours de trancher entre une infection aiguë et une infection ancienne. Face à cette situation, il est important de connaître le contexte clinique (âge, symptômes), de réaliser un suivi sérologique quand il est possible, et enfin d'utiliser d'autres techniques [91].

Cinétique des anticorps au cours de la Mononucléose Infectieuse

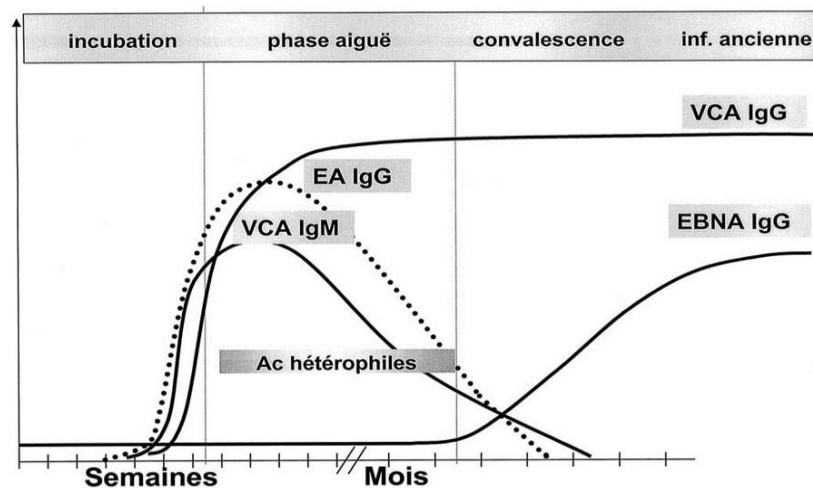


Figure 23 : Cinétique des anticorps spécifiques de l'EBV au cours de la primo-infection [93].

Tableau VII : Interprétation des différents profils sérologiques [90].

Anti-VCA IgG	Anti-EBNA IgG	Anti-VCA IgM	Interprétation
Négatif	Négatif	Négatif	Séronégatif
		Positif	Primo-infection ou faux positif IgM?
	Positif	Négatif	Profil aberrant. Faux négatif anti-VCA IgG? Faux positif anti-EBNA?
		Positif	Profil aberrant: faux positif EBNA? faux négatif VCA IgG? Faux positif VCA IgM?
Positif	Négatif	Négatif	Infection ancienne avec anti-EBNA négatif. Ne pas exclure un faux négatif IgM
		Positif	Profil de primo-infection
	Positif	Négatif	Profil d'infection ancienne
		Positif	Profil de primo-infection assez récente, mais peut correspondre à une infection ancienne avec faux positif IgM

3. Diagnostic virologique direct

La détection de l'EBV et sa quantification se basaient en premier sur les techniques de culture cellulaire. Plus tard, le génome EBV a été recherché par des techniques d'hybridation moléculaire telles que le Southern blot ou le dot blot, prenant en compte la complémentarité des bases nucléotidiques des acides nucléiques. La détection de ces acides nucléiques viraux se fait par une sonde nucléotidique marquée qui se fixe spécifiquement sur la partie de l'acide nucléique dont elle est complémentaire. Les acides nucléiques sont extraits de l'échantillon à analyser, ils sont ensuite immobilisés sur une membrane de nitrocellulose. La fixation de la sonde sur le support est révélée radioactivement dans le cas où la sonde est marquée par un isotope radioactif, ou chimiquement quand la sonde est marquée par une substance chimique. Ces techniques fastidieuses ont été abandonnées, cédant la place à d'autres techniques comme l'hybridation in situ et la PCR.

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

Tableau VIII : Les différents prélèvements utiles au diagnostic d'une infection à virus Epstein-Barr [91].

Examen	Prélèvement	Conditionnement	Volume	Acheminement	Conservation
Sérologie	Sang (sérum)	Tube sec	2 -5 mL	T° ambiante /+4 °C	-20 °C
PCR quantitative(ADN)	Sang total*	Tube EDTA	5 mL	T° ambiante	-80 °C
	LCR	Tube sec stérile	0,2-0,5 mL	+4 °C/ -20 °C	
	Salive		1 mL		
	Autres liquides biologiques		0,2-0,5 mL		
	Biopsie				
Hybridation <i>in situ</i>	Biopsie	Formaldéhyde	Fragment tissulaire	T° ambiante/+4°C selon les cas	-20°/-80°C
Immunohistochimie					

Prise minimale d'essai pour la PCR quantitative : 500 µL de sang total

Homogénéisation préalable par retournement avant l'étape de congélation

3.1. Recherche du génome viral de l'Epstein Barr virus

3.1.1. Hybridation in situ

Pendant la phase de latence du virus, deux ARN viraux non codants EBER1 et EBER2 (Epstein-Barr encoded small RNA) sont transcrits. Ces ARN transcrits sont exprimés en abondance au niveau du nucléole pendant la phase de latence. En raison de cette étonnante abondance, la technique d'hybridation in situ non radioactive sensible est suffisante pour les détecter. Cette méthode offre l'avantage de l'identification du type et du pourcentage des

cellules infectées, elle est considérée comme la « gold standard » pour la détection du virus dans des échantillons tissulaires.

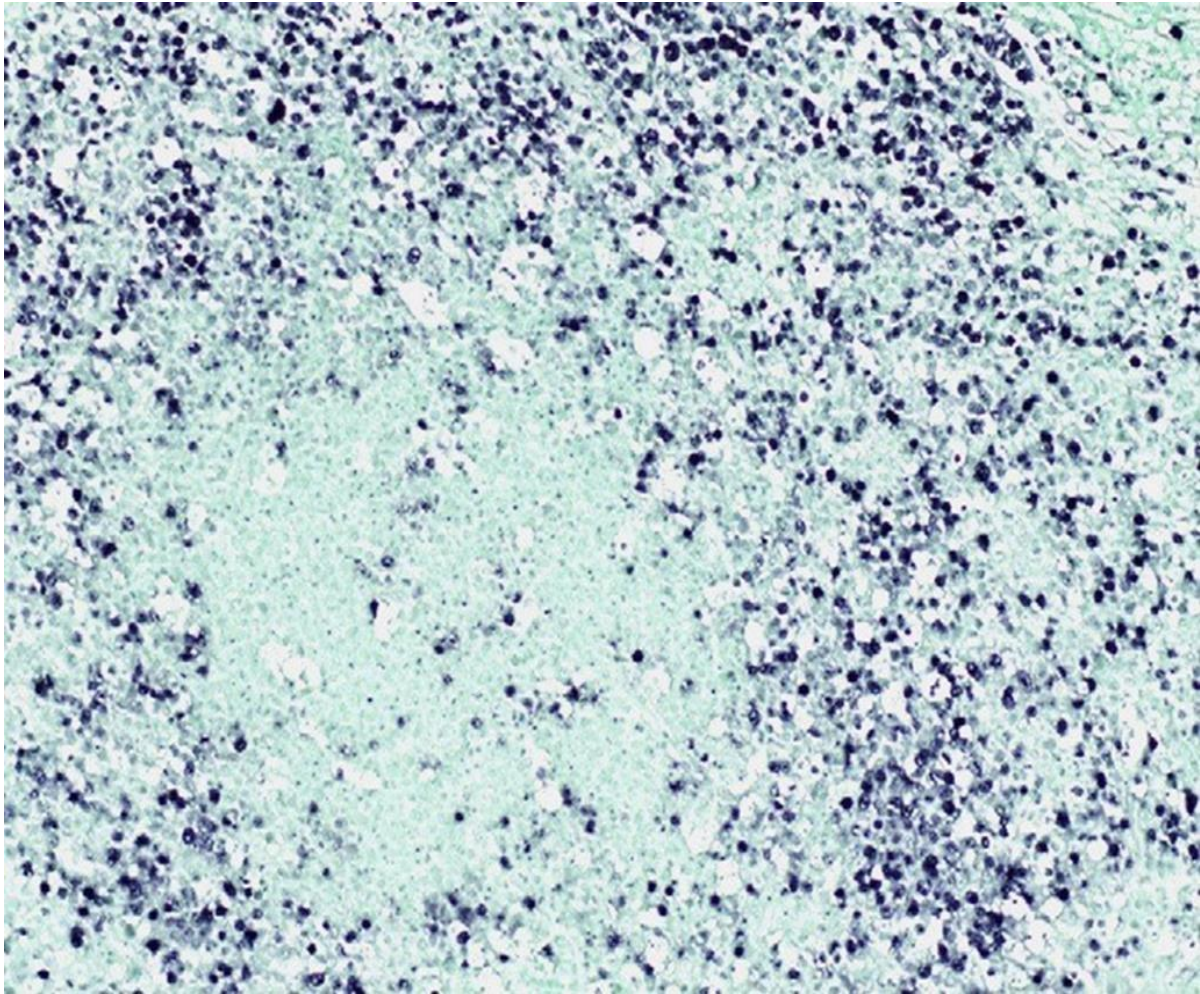


Figure 24 : Hybridation in situ avec les sondes dirigées contre les transcrits EBER du virus EBV montrant un marquage nucléaire dans les lymphocytes inter-folliculaires (HIS EBER x100) [9].

3.1.2. Polymerase Chain Reaction

Les techniques de PCR (Polymerase Chain Reaction) amplifiant le génome, sont une alternative à l'isolement viral sur culture cellulaire. On a recours à deux types de techniques de détection, la PCR qualitative et la PCR quantitative.

3.1.2.1. Qualitative

Les techniques de PCR qualitatives sont utilisées pour rechercher le virus dans des compartiments biologiques dans lesquels il n'est pas habituellement retrouvé, le liquide céphalorachidien (LCR) comme exemple. C'est la technique la plus utilisée dans la démarche diagnostique des pathologies neurologiques associées à l'EBV (encéphalites virales, lymphomes cérébraux...).

3.1.2.2. Quantitative

Cette technique est utilisée chaque fois qu'un prélèvement se situe dans un compartiment dans lequel le virus est en phase de latence. C'est le cas de la MNI où elle permet de déterminer la charge virale au niveau des lymphocytes circulants. Dans ce compartiment, la détermination de la charge virale EBV est utile pour diagnostiquer et/ou prévoir une pathologie associée à l'EBV.

Elle est principalement utilisée chez les patients immunodéprimés [45].

La PCR a été et est encore effectuée par des techniques "maison" dans plus grande partie des laboratoires de Virologie. Cependant, l'augmentation des demandes et la nécessité de standardisation des résultats entre les différents laboratoires tendent vers l'utilisation progressive des kits commercialisés.

Tableau IX : PCR quantitative en temps réel : les kits EBV commercialisés en France [91].

Dénomination	Fabricant	Sonde (s) de quantification	Contrôle interne	Appareils*
Affigene® EBV trender	Sangtec Molecular Diagnostics	NC	oui	Stratagene
EBV R-gene™ Quantification kit	Argene	Sonde d'hydrolyse type TaqMan®	oui	ABI, LC I et II, SmartCycler
RealArt™ EBV PCR kit	Artus	Sondes d'hybridation type LC	oui	ABI, LC, Rotorgene
ReSSQ® EBV assay spec	Light-Up	Sonde PNA light-up	oui	ABI, LC, Rotorgene
The LightCycler®-EBV quantification kit	Roche Diagnostics	Sondes d'hybridation type LC	oui	LC

NC : non communiqué ; LC : LightCycler

3.2. Culture cellulaire

La mise en évidence de l'EBV en culture de cellulaire repose sur sa capacité d'immortaliser les lymphocytes B et de les faire proliférer à l'infini in vitro. Le virion infectieux est présent essentiellement dans la salive, on peut donc mettre en culture cet échantillon sur des lymphocytes B humains (de cordon ombilical ou de sujet EBV- séronégatif). Au bout de 1 à 3 semaines, de petits amas de cellules infectées sont formés, et une lignée lymphoblastoïde s'établit, ce qui signifie que l'EBV est présent dans l'inoculum. Plus rarement, la mise en évidence des virions peut se faire dans d'autres prélèvements que la salive. Il faut noter que les conditions de transport des prélèvements sont capitales, puisque le virus est fragile, et perd donc rapidement son infectiosité s'il n'est pas conservé à - 80° C.

Cette méthode est très spécifique et sensible, cependant elle n'est pas réalisable en routine car elle reste une méthode lourde qui nécessite un grand savoir-faire. Elle est pratiquée aujourd'hui plutôt dans le cadre de recherches épidémiologiques, pour démontrer la transmission d'un virus infectieux par exemple [45].

3.3. Immunohistochimie

C'est une technique qui permet la détermination de protéines et donc des antigènes qui sont exprimés à partir de tissus.

On peut ainsi préciser, en fonction des antigènes exprimés dans les tissus pathologiques, la phase de latence dans laquelle se trouve le virus, si la latence est de type I, II, ou III ou si le virus se trouve en phase de cycle lytique. Elle permet alors de préciser le rôle du virus dans la pathologie tumorale.

L'immunohistochimie pourrait avoir un intérêt important dans le diagnostic, le suivi thérapeutique des lymphomes ou dans les lymphoproliférations associées à l'EBV [94].

Tableau X : Indication et interprétation des tests biologiques en fonction de la situation clinique [95].

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 √ Seuil de décision thérapeutique √ Suivi thérapeutique

III. Diagnostic positif

Le diagnostic positif repose à la fois sur la clinique et la biologie. En cas de suspicion de la mononucléose infectieuse, on procède aux examens biologiques pour confirmer le diagnostic.

Les critères de Hoagland pour le diagnostic de la mononucléose infectieuse sont les plus largement cités, ils associent :

-A l'examen clinique :

Un patient âgé de 10 à 30 ans présentant un mal de gorge, de la fièvre et une adénopathie cervicale antérieure importante, de la fatigue, une adénopathie cervicale postérieure, une adénopathie inguinale, des pétéchies palatines ou une splénomégalie.

-il convient d'obtenir chez ces patients une numération des globules blancs avec :

- Au moins 50 % de lymphocytes
- Et au moins 10 % de lymphocytes atypiques
- Associé à un test d'anticorps hétérophiles positif

Seulement la moitié environ des patients présentant des symptômes suggérant une mononucléose infectieuse et un test d'anticorps hétérophiles positif répondent à tous les critères de Hoagland.

Un test d'anticorps hétérophiles négatif ne permet pas d'exclure le diagnostic. Dans le cas d'un MNI-test négatif, ou si la clinique est atypique ou encore chez le petit enfant (< 5 ans), la confirmation doit se faire par sérologie spécifique de l'EBV [96].

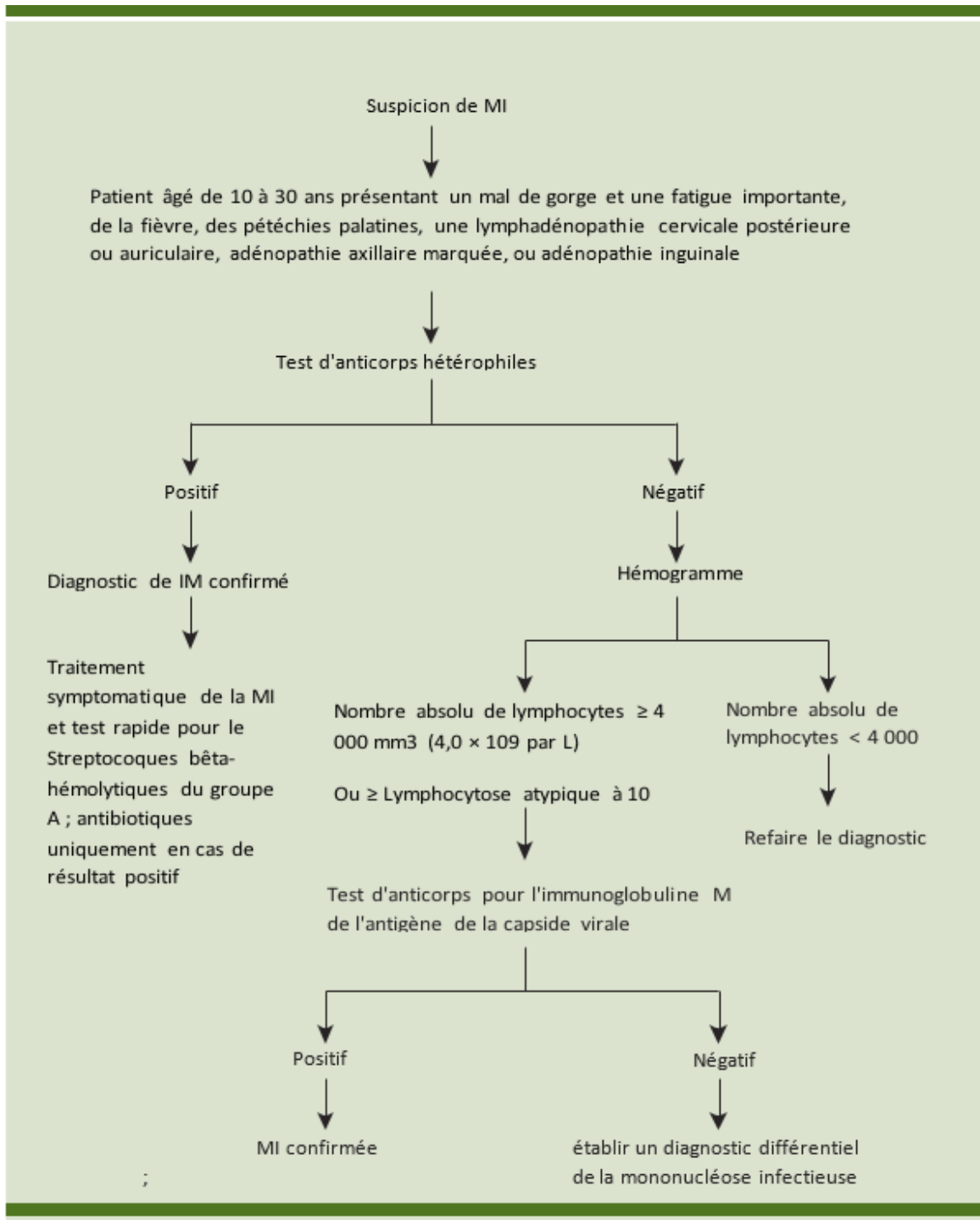


Figure 25 : Algorithme de la conduite à tenir en cas de suspicion de mononucléose infectieuse [96].

IV. Diagnostic différentiel

De nombreuses infections systémiques peuvent produire un syndrome clinique ressemblant à une MI au cours de leur phase aiguë, en particulier les infections d'origine virale. Pourtant, l'EBV reste la cause la plus commune des syndromes mononucléotiques.

Le diagnostic différentiel comporte essentiellement les infections aiguës à CMV, VIH, streptocoques du groupe A, toxoplasmes, rarement des infections à HHV-6, HHV-7, Parvovirus B19 ou Bartonella.

1. Cytomégalovirus

Le cytomégalovirus (CMV) est responsable d'environ 7 % des cas de syndrome mononucléotique, il est donc la deuxième cause après la mononucléose infectieuse [97].

C'est un virus à réservoir humain qui se transmet par contact étroit via les liquides biologiques (salive, sang, sperme...). Bien que la primo-infection soit généralement asymptomatique, le CMV peut produire un syndrome difficile à distinguer cliniquement de la MI avec un mal de gorge, la fatigue et un malaise et moins fréquemment une lymphadénopathie, un érythème pharyngé et une splénomégalie. Sur le plan biologique, et contrairement à la mononucléose infectieuse, l'élévation des transaminases est présente chez 92 % des cas, ne dépassant généralement pas 5 fois la valeur normale. Plusieurs tests biologiques sont utilisés afin de confirmer une infection à CMV, notamment la réaction en chaîne par polymérase (PCR) et la recherche de l'antigène pp65 [98,99].

2. Virus de l'immunodéficience humaine

Les symptômes cliniques se présentent classiquement par un syndrome mononucléotique, chez 75% des cas, après une période d'incubation moyenne de 3 semaines. La fièvre peut atteindre 40°C, accompagnée de pharyngite et d'adénopathies axillaire, cervicale et occipitale. L'éruption cutanée maculopapuleuse est fréquente, elle apparaît chez la moitié des cas quelques jours après le début de la fièvre, et persiste plusieurs jours. On peut trouver également des ulcères de la muqueuse buccale et génitale [100].

Le diagnostic différentiel peut se faire lors de la phase aiguë par PCR, dosage de l'antigène p24 retrouvé au moment de l'apparition des symptômes ou encore par dosage des anticorps anti-VIH mais qui sont généralement non détectables à ce moment-là [101].

3. Virus herpès humains de types 6

Virus strictement humain, ubiquitaire, qui se transmet par contact direct et surtout salivaire. L'herpèsvirus humain 6 (HHV-6) provoque une maladie aiguë fébrile généralement bénigne caractérisée par un syndrome mononucléosique et une lymphadénopathie cervicale non sensible. Il est responsable aussi d'un exanthème classique de l'enfant connu sous le nom de roséole infantile [102,103].

La culture est l'examen de référence pour le diagnostic, bien que la détection assistée par PCR soit à la fois très sensible et spécifique pour la primo-infection.[104]

4. Infection à streptocoques du groupe A

La pharyngite représente une cause fréquente de visites ambulatoires. L'infection à streptocoques du groupe A reste la cause bactérienne la plus fréquente de pharyngite, elle représente environ 10 % des cas de pharyngite chez les adultes et 15 à 30% des cas chez les enfants [105].

La distinction entre la mononucléose infectieuse et l'infection à streptocoque du groupe A présente un double intérêt, d'un côté pour réduire les complications suppuratives et prévenir le rhumatisme articulaire aigu en cas d'une infection à streptocoques du groupe A ce qui justifie un traitement antimicrobien. De l'autre côté pour éviter une éruption cutanée causée par l'administration des dérivés de la pénicilline en cas de mononucléose infectieuse.

Pour ce faire, on a recours au test rapide et/ou la mise en culture d'un échantillon prélevé dans la gorge [106].

Il faut noter que des cas d'infection streptococcique du groupe A et de mononucléose infectieuse concomitants ont été rapportés mais leur fréquence reste incertaine.

5. Toxoplasmose

Elle représente la troisième cause des syndromes mononucléotiques. Il s'agit d'une infection parasitaire dont l'agent est le protozoaire *Toxoplasma gondii*, et sa prévalence varie géographiquement entre 14 et 75%. L'ingestion de viande crue ou insuffisamment cuite contenant des kystes de *T. gondii* semble être le principal vecteur de transmission dans la majeure partie du monde [107].

L'infection primaire est asymptomatique dans 80 à 90% des cas chez les personnes immunocompétentes. Le symptôme le plus fréquent est l'adénopathie cervicale ou occipitale non douloureuse qui disparaît généralement en 4 à 6 semaines. Le syndrome mononucléotique est présent chez 20 à 30% des patients symptomatiques.

Le diagnostic de toxoplasmose repose essentiellement sur l'examen sérologique qui est l'examen de référence, par la recherche d'anticorps de type IgM ou des anticorps IgG à deux examens successifs [108].

Tableau XI : Principales pathologies pouvant imiter un syndrome mononucléosique lors de leur primo-infection [109].

Table 1 Characteristics of Infectious Mononucleosis and Mononucleosis-Like Illnesses				
Agent	Associated Condition(s)	Estimated Proportion of MLI Presentations*	Distinguishing Features	Diagnostic Test(s) for Acute Infection
Epstein-Barr Virus (EBV)	Infectious mononucleosis	50%-90%	Tender inguinal, axillary, or posterior auricular LAD Petechiae of palate Tonsillar enlargement Splenomegaly Adolescents and adults up to age 30 Higher socioeconomic status in childhood	Heterophile ("spot") test EBV anti-VCA IgM, IgG
Human Herpesvirus 6 (HHV-6)	Roseola infantum (Exanthem subitum)	9%	Bilateral, nontender, anterior and posterior LAD lasting up to 3 months	Anti-HHV-6 IgM and IgG HHV-6 PCR
Cytomegalovirus (CMV)	Mononucleosis-like illness	5%-7%	Anicteric hepatitis Prolonged fevers Mild cervical LAD Contact with children, especially younger than age 2 years	Anti-CMV IgM Spin amplified urine culture for CMV, with pp65 antigen detection CMV PCR
Herpes Simplex Virus, Type 1 (HSV-1)	Herpes labialis	6%	Gingivostomatitis, tonsillar exudates Profound odynophagia	Slide-based DFA Viral throat culture
Group A, β -hemolytic <i>Streptococcus pyogenes</i> (GABHS)	Pharyngitis Rheumatic fever	3%-4%	Abrupt onset of sore throat Tonsillopharyngeal erythema Tender, enlarged anterior cervical LAD Absence of hepatomegaly or splenomegaly Winter and early spring peak incidence	RADT Bacterial throat culture
<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis	$\leq 3\%$	Small, symmetric, nontender LAD History of ingesting undercooked meat Exposure to cats or cat droppings	Anti-Toxoplasma IgM Anti-Toxoplasma IgG ELISA and/or avidity assay
Human Immunodeficiency Virus, Type 1 (HIV-1)	Acute retroviral syndrome (ARS) AIDS	$\leq 2\%$	Abrupt onset of symptoms, lasting up to 2 weeks Painful mucocutaneous ulcerations on oral mucosa, penis, or anus Nontender axillary, cervical, and occipital LAD between 7 and 14 days Nonpruritic, macular or maculopapular exanthem generalizing from face, chest to extremities—including palms and soles Intravenous drug use, unprotected sexual intercourse, or other HIV exposure risks	ELISA with Western blot HIV-1 PVL
Adenovirus	Nonspecific upper respiratory symptoms Pharyngo-conjunctival fever Pneumonia	$\leq 1\%$	Clinically similar to GABHS Conjunctivitis may accompany pharyngitis	EIA Viral culture of conjunctivae or throat Shell vial culture of throat or nasopharyngeal secretions

AIDS = acquired immune deficiency syndrome; DFA = direct fluorescent antibody; EIA = enzyme immunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay; LAD = lymphadenopathy; PCR = polymerase chain reaction; PVL = plasma viral load; RADT = rapid antigen detection test; VCA = viral capsid antigen.
*Data from: 23, 47, 52, 60.



Complications



La mononucléose infectieuse se complique parfois par des manifestations aiguës ou chroniques graves. Schématiquement, ces complications sont dues soit à une réponse immunitaire exagérée, soit à une réponse insuffisante incapable de contrôler la prolifération des lymphocytes B infectés.

I. Complications oto-rhino-laryngologiques

L'obstruction des voies aériennes supérieures est la principale complication, elle survient dans 3,5 % des cas ; quasi exclusivement chez l'enfant, et est l'une des indications d'hospitalisation les plus communes chez les patients atteints de mononucléose infectieuse.

Cette obstruction est secondaire à une hyperplasie des tissus lymphoïdes oropharyngés : végétations, amygdales et tissus mous péri-vertébraux. Elle est le plus souvent mineure à modérée mais dans rares cas l'obstruction est sévère à caractère brutal pouvant à tout moment mettre en jeu le pronostic vital et nécessite alors une prise en charge structurée et multidisciplinaire [110].

La prise en charge de l'obstruction des voies aériennes supérieures au cours de la mononucléose infectieuse repose sur sa gravité.

En cas d'obstruction **minime à modérée** : elle nécessite uniquement une simple surveillance thérapeutique.

Alors que pour une symptomatologie obstructive **plus marquée** (voire systématiquement pour certains auteurs) : - une corticothérapie par voie systémique s'impose, associée à

- l'hydratation intraveineuse,
- l'air humidifié,
- l'élévation de la tête de lit,
- et une surveillance par oxymétrie de pouls.

Cependant, la corticothérapie doit être utilisée avec prudence en raison de son effet diminuant de la réponse immunitaire, surtout dans le cas de présence d'abcès périamygdalien et de déficit immunitaire. La mise en place d'une canule nasopharyngée est une technique peu

invasive souvent utilisée avec succès, permettant de lever l'obstruction en attendant la diminution du volume du tissu lymphoïde hyperplasié. Elle peut être envisagée, généralement pendant 48 heures, dans les cas d'obstruction sévère mais avec prudence au risque d'entraîner une hémorragie.

Dans les cas d'obstruction des voies respiratoires les plus sévères qui ne répondent pas au traitement médical une intubation trachéale est nécessaire, voire une trachéotomie [110,111].

II. Rupture de la rate

C'est une complication rare avec une incidence estimée entre 0,1 et 0,5 %, mais qui peut être fatale. En effet elle représente la première cause de mortalité de la mononucléose infectieuse estimée à 30% en cas de retard de diagnostic et d'intervention. Elle s'observe dans 90 % des cas chez des sujets jeunes et de sexe masculin [112].

Il s'agit souvent d'une complication évolutive et précoce d'une infection identifiée, avec une incidence plus élevée pendant la deuxième et la troisième semaine de la maladie. Rarement, la rupture est révélatrice de l'infection.

Elle résulterait de l'augmentation de la pression veineuse portale accompagnant une manœuvre de Valsalva avec pour conséquence une congestion splénique dans une rate déjà affaiblie, ou la compression soudaine de la rate hypertrophiée par une contraction abdominale ou diaphragmatique.

La splénomégalie secondaire à la mononucléose infectieuse expose davantage la rate aux contusions, par conséquent, les patients atteints de mononucléose infectieuse doivent être prudents de limiter leurs activités et de chercher à obtenir une assistance médicale pour toute douleur abdominale perceptible [112].

L'examen clinique permet de poser le diagnostic. Devant des douleurs abdominales, abruptes ou insidieuses, un examen complet portant notamment sur le pharynx et les aires ganglionnaires en particulier cervicales, permet d'orienter le diagnostic. Il est confirmé par imagerie. L'échographie permet un diagnostic rapide, mais la tomodensitométrie abdominale avec injection reste l'examen de choix chez les patients dont l'état hémodynamique est stable.

En revanche, chez les patients à état hémodynamique instable avec signes d'irritation péritonéale, la laparotomie reste le geste d'urgence. Elle permet de confirmer le diagnostic et de tarir l'hémorragie [113].

La chirurgie radicale (splénectomie) a été longtemps considérée comme la méthode principale dans la prise en charge de rupture de la rate lors de la mononucléose infectieuse. Cette méthode tend à diminuer de nos jours par crainte du risque d'infection fulminante post-splénectomie et de la morbidité péri-opératoire non négligeable, en faveur du traitement conservateur sous surveillance stricte en milieu hospitalier. Ce dernier consiste en une abstention chirurgicale avec repos strict au lit et surveillance en soins intensifs d'une durée moyenne de 15 jours en l'absence d'état de choc hypovolémique, ou splénothérapie avec utilisation de filets de Vicryl, résection partielle et colle hémostatique en cas de troubles hémodynamiques [114].



Figure 26 : Comparaison entre une rate normale et une rate hypertrophiée [115].

III. Complications hépatiques

L'hépatite est la principale complication hépatique. Lors de la mononucléose infectieuse une hépatite clinique et biologique peut apparaître.

Le rôle du virus EBV dans les hépatites aiguës virales varie selon les pays. En Nouvelle-Zélande à la fin des années 80, le virus à EBV était responsable de 26 % des hépatites aiguës virales, alors que pendant la même période le virus EBV était incriminé dans moins de 1 % des hépatites aiguës au Koweït ou en Malaisie [116].

Ces lésions hépatiques sont liées à la réponse immunitaire au virus EBV, elles sont dues à l'infiltration lymphocytaire du foie et la prolifération des cellules de Kupffer provoquant une cholestase intrahépatique légère mais avec maintien de l'architecture lobulaire et sans nécrose.

Cliniquement l'hépatite se manifeste généralement par :

- Des douleurs abdominales,
- Des nausées et des vomissements.

À l'examen clinique, l'hépatomégalie et la sensibilité hépatique sont présentes dans 10 à 15 % des cas.

La biologie peut révéler une élévation légère et transitoire des transaminases hépatiques pendant la deuxième à la quatrième semaine de maladie, survenant dans 50 à 80% des cas, avec des niveaux qui sont généralement jusqu'à 4 fois supérieures à la normale. La récupération est généralement complète avec seulement des soins de soutien.

Les hépatites fulminantes à EBV sont fatales dans 90% des cas mais restent très rares. On observe dans ce cas une nécrose hépatocytaire massive [111,117].

Le traitement des hépatites modérées à EBV est essentiellement symptomatique. Seules les formes sévères ou survenant chez des patients immunodéprimés doivent être traitées par acyclovir [116].

IV. Complications neurologiques

Des complications touchant le système nerveux central peuvent être rencontrées lors de la mononucléose infectieuse, avec une incidence estimée entre 1 à 5 %. Ces complications peuvent être fatales mais cela reste extrêmement rare [118].

L'atteinte du système nerveux central associée à la mononucléose infectieuse peut être révélée par une encéphalite, une méningite, une encéphalomyélite, une myéloradiculite, une cérébellite ou une atteinte du système nerveux périphérique (polyradiculonévrite). L'encéphalite reste la complication cérébrale la plus fréquemment rencontrée et est caractérisée par une altération de la conscience, parfois avec comportement combatif, les crises surviennent dans environ 30 à 40% des cas. L'EBV est responsable de 2,3 à 6 % des encéphalites chez l'enfant et de 1 à 1,5 % chez l'adulte [119,120].

Bien que la physiopathologie de l'atteinte du SNC lors de la mononucléose infectieuse n'est pas clairement établie, les réactions immunitaires locales et les inflammations secondaires sont les principaux mécanismes incriminés ainsi que l'action directe du virus sur le tissu cérébral [111].

Les complications neurologiques sont généralement présentes au moment du pic des autres symptômes ou peu après, mais peuvent parfois précéder ou suivre la résolution des symptômes classiques.

L'évolution est souvent favorable avec une résolution complète des symptômes dans 85% des cas d'après une étude menée par « Silverstein et Al » en 1972 et la plupart des symptômes neurologiques se résolvent sans séquelles en 1 semaine à 3 mois. En revanche, il existe des formes neurologiques récidivantes qui se manifestent sur plusieurs mois, parfois même de manières différentes. De plus, des séquelles peuvent persister dans quelques cas [121].

Les cas de décès sont principalement observés chez les immunodéprimés, mais sont très rares.

Plusieurs études ont permis aussi de mettre en évidence la relation entre la sclérose en plaque et la mononucléose infectieuse, cette dernière joue un rôle important dans la sensibilité à la SEP avec un risque plus de 2 fois accru [122].

En ce qui concerne le traitement, les corticostéroïdes et l'aciclovir sont recommandés pour les infections du SNC par l'EBV, bien que l'efficacité de l'aciclovir dans les infections à EBV ne soit pas établie. En revanche, il n'y a pas de posologie prédéfinie pour le traitement par l'aciclovir qui est utilisé hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) [123].

V. Complications cardiaques

Il s'agit le plus souvent de manifestations électriques isolées survenant dans environ 6 % des cas pendant les 3 premières semaines de maladie, qui traduisent l'existence d'une atteinte myocardique ou péricardique, mais qui se résolvent sans séquelles mis à part quelques observations de myocardites d'une exceptionnelle sévérité [124].

La myocardite est la principale complication cardiaque liée au virus Epstein-Barr. Cependant, cette complication reste rare avec une incidence estimée à entre 1 et 2 %. Il s'agit souvent de sujets jeunes.

Sur le plan histologique, des études histologiques ont montré avec une myocardite avec œdème interstitiel accompagné d'une infiltration de cellules lymphocytaires et au niveau des cellules myocardiques des aspects de dégénérescence du cytoplasme et de nécrose.

Sur le plan clinique, on ne retrouve des manifestations cliniques cardiaques que chez 0,7%, représentées par des douleurs thoraciques, des palpitations ou une dyspnée. Ces anomalies sont localisées lors d'un électrocardiogramme (ECG).

Si ces manifestations douloureuses thoraciques sont d'évolution favorable, les troubles du rythme sont beaucoup plus graves, citons comme exemple des malades ayant présenté une syncope liée à un bloc auriculo-ventriculaire du 3-ème degré ou encore plus des malades décédés d'une fibrillation ventriculaire irréductible [125].

Les atteintes myocardiques au cours de la MNI sont rares mais peuvent être de mauvais pronostic, ajoutons à cela que leur prise en charge reste aujourd'hui controversée. Il est donc nécessaire de rechercher par l'examen clinique et l'interrogatoire l'existence de signes cardiaques devant toute MNI [126].

VI. Complications hématologiques

1. Anémie

L'anémie hémolytique auto-immune : elle se manifeste dans environ 3 % des cas de mononucléose infectieuse, généralement pendant le début de la maladie au cours des deux premières semaines et pendant moins d'un mois [127,128].

Anémie aplasique : c'est une complication rare qui est signalée généralement environ 3 semaines après l'apparition de la maladie, avec un rétablissement en 4 à 8 jours [129]. Certains patients ont besoin d'une transplantation de moelle osseuse [130].

2. Thrombocytopénie

L'hypersplénisme et les anticorps antiplaquettaires peuvent contribuer à une thrombocytopénie.

Pendant la deuxième et troisième semaine de la maladie, une thrombocytopénie légère avec une numération plaquettaire typique de 100 000 à 150 000 plaquettes/mm³ peut être observée chez environ 25 à 50% des patients. Dans de rares cas, une thrombocytopénie grave avec moins de 20.000 plaquettes/mm³ peut se produire. Les manifestations hémorragiques sont rares incluant le purpura, l'épistaxis, des saignements gingivaux, une hématurie, une hémorragie splénique avec rupture, et plus rarement une hémorragie cérébrale [131,132].

3. Neutropénie

Une neutropénie légère et transitoire atteint 2 000 à 3 000 neutrophiles/mm³ dans 50 à 80% des cas de mononucléose infectieuse, avec un pic au cours de la troisième et quatrième semaine de maladie mais qui peut parfois persister pour une durée pouvant aller jusqu'à 8 semaines. Une neutropénie grave à moins de 1 000 neutrophiles/mm³ est observée chez environ 3 % des cas, elle dure généralement quelques jours jusqu'à 2 semaines dans quelques cas [133,134].

4. Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) peut compliquer une hémopathie ou un lupus érythémateux disséminé mais le plus souvent il est associé à une infection virale. Parmi ces virus, celui d'Epstein-Barr qui semble jouer un rôle particulier plus fréquemment chez les enfants et les adolescents mais aussi les jeunes adultes, majoritairement immunocompétents.

La physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique n'est pas totalement établie, mais les études jusqu'à l'heure actuelle montrent que l'EBV pourrait intervenir soit par induction de la production de cytokines par les lymphocytes T infectés par le virus, soit par immortalisation et prolifération d'un clone cellulaire responsable de la production de ces mêmes cytokines. Cette interleukine provoque l'hypersécrétion de TNF- α et d'INF- γ par les lymphocytes T et les cellules NK, avec pour conséquence une augmentation de leur activité cytotoxique [135].

Les critères de diagnostic du SAM associent la clinique, la biologie et l'histologie. Cliniquement on trouve une hyperthermie chez 60 à 100 % des cas en plus d'une splénomégalie et une hépatomégalie, et puis les adénopathies sont retrouvées dans la moitié des cas. On note aussi parfois la présence de rashes cutanés et des signes neurologiques (syndrome méningé, encéphalite, crises comitiales). Biologiquement l'anomalie la plus fréquente est la pancytopenie, en plus d'une hyperbilirubinémie, hyperferritinémie, hypertriglycémie et fibrinogène sérique est bas. À l'examen histologique de la moelle, du foie, de la rate et des adénopathies on constate une hémophagocytose [136].

Le syndrome d'activation macrophagique associé à une infection par EBV est rare mais peut être fatal s'il n'est pas traité. Il n'existe cependant pas d'essai thérapeutique mais l'utilisation d'un étoposide inhibiteur de la topoisomérase II (antineoplasique) ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettent de meilleurs résultats [137].

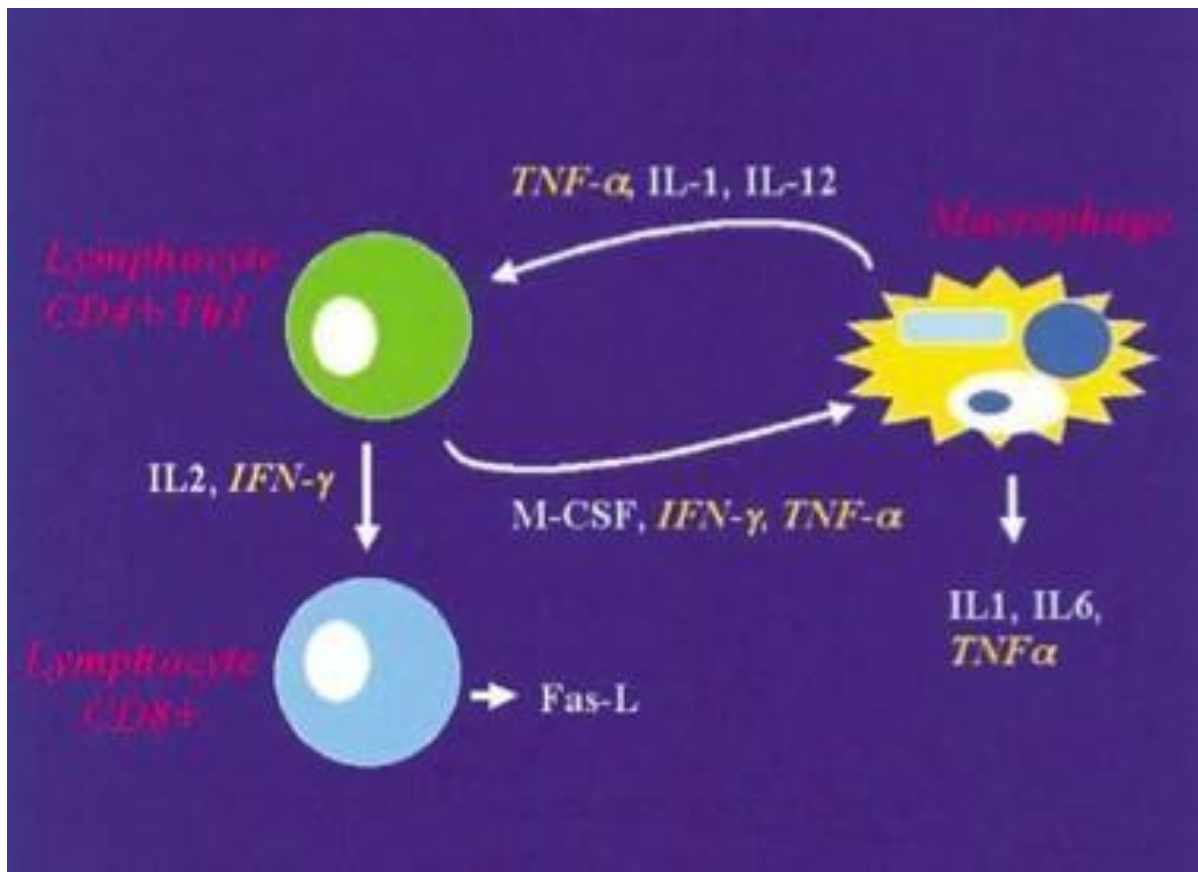


Figure 27 : Physiopathologie du syndrome d'activation macrophagique [138].



Formes particulières



I. Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X ou syndrome de Purtilo

Décrit par Purtilo en 1974, le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) est une immunodéficience primaire rare, caractérisée par une altération de l'immunosurveillance de l'EBV. Il s'agit probablement d'une prolifération polyclonale des lymphocytes B et des lymphocytes T CD8.

Cette maladie touche les jeunes garçons, elle atteint environ un garçon pour un million. Elle se manifeste généralement par une MNI typique, avec fièvre, adénopathies et hépatosplénomégalie, évoluant très rapidement vers une hépatite fulminante accompagnée d'une aplasie médullaire entraînant la mort chez 40% des cas. Le syndrome de Purtilo se manifeste aussi chez 25 % des cas d'emblée par un lymphome B non hodgkinien. Au total, 70% des garçons atteints de ce syndrome meurent avant l'âge de dix ans. Mais en dehors d'une infection par l'EBV, les enfants portants ce déficit génétique présentent une réponse immunitaire normale [139].

La cause génétique de ce déficit a été identifiée en 1998. Il s'agit d'un gène localisé au niveau du chromosome X dans la région Xq25. ce gène code pour une protéine qui intervient dans les mécanismes physiologiques d'activation lymphocytaire T. Cette protéine appelée SH2D1A (SH2 domain protein 1A) interagit avec la "SLAM" (signaling lymphocyte activation molecule) ; il en résulte une perturbation de l'immunité à médiation cellulaire contre l'EBV [140].

II. Infection chronique active à Epstein Barr virus

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 responsable dans de rares cas de récurrence symptomatique chez les sujets immunocompétents.

L'infection chronique active à EBV connue sous le nom de CAEBV (Chronic Active EBV Infection), est une affection très rare (0,01 à 0,1%) qui se définit comme une infection chronique ou une mononucléose récurrente grave avec des symptômes qui persistent plus d'un an. Elle

survient chez les sujets immunocompétents, et sa fréquence est plus élevée au Japon où elle a été décrite pour la première fois dans le monde en 1991.

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, en plus de l'absence d'autres pathologies pouvant expliquer ces manifestations chroniques.

Dans sa forme sévère, elle est associée à une mortalité élevée (43%), et peut évoluer vers un lymphome, un syndrome myélodysplasique ou une lymphohistiocytose hémophagocytaire. L'infection chronique active à EBV, du point de vue virologique, s'associe toujours à une élévation du taux d'anticorps anti-EBV (particulièrement anti-EA et anti-VCA), ce qui suggère une réplication virale active, et/ou à une charge virale EBV élevée, dans le sang périphérique et dans les tissus atteints. Contrairement à ce qui est observé de manière générale chez le sujet sain EBV-séropositif, chez qui le virus infecte principalement les lymphocytes B et persiste dans ces mêmes cellules, les patients atteints d'une CAEBV montrent une infection des lymphocytes T ou des cellules NK parfois suivie d'une prolifération monoclonale. L'analyse de tissus provenant de lymphomes T ou NK post-CAEBV a mis en évidence une expression des protéines de latence EBV de type II ou III, et la présence d'ARN messagers Zebra et BCRF- 1(vIL10) [141].

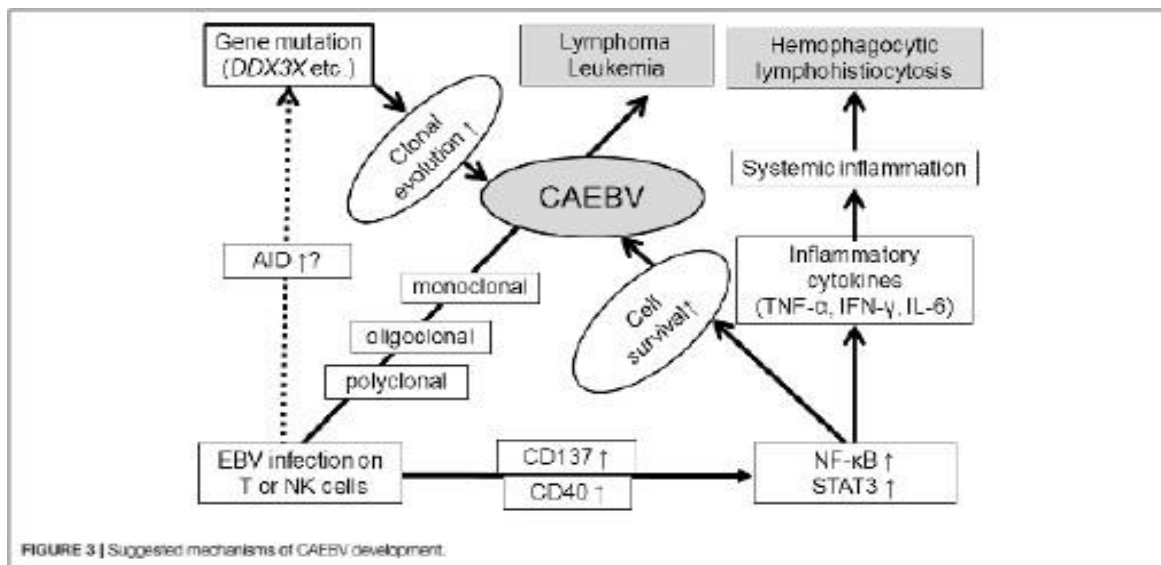


Figure 28 : Mécanismes suggérés pour le développement du CAE [142].



Traitement



La mononucléose infectieuse reste habituellement une maladie bénigne, mais qui nécessite souvent une longue convalescence du fait de l'asthénie qui persiste de plusieurs semaines à plusieurs mois. La prise en charge à l'heure actuelle repose essentiellement sur le traitement symptomatique. Les traitements antiviraux, n'ont pas démontré de bénéfice clinique incontestable sur la symptomatologie, il n'existe donc pas de traitement spécifique qui permet l'élimination totale du virus de l'Epstein-Barr qui reste latent tout au long de la vie du sujet atteint avec possibilité de réactivations.

I. Traitement symptomatique

1. Repos

Il faut conseiller aux patients d'éviter toute activité qui les exposerait à un risque de traumatisme a fortiori lorsqu'il s'agit d'un sport de contact, à cause du risque de rupture de rate qui reste une complication mortelle de la mononucléose infectieuse.

Un alitement strict ou prolongé n'est pas nécessaire, une étude qui comparait l'effet de l'activité par rapport à l'alitement imposé a montré que les patients autorisés à sortir du lit dès qu'ils se sentaient capables rapportaient un rétablissement plus rapide [37].

En général, une durée de 3 semaines après le début de la maladie est suffisante et le patient peut reprendre son activité normale à condition n'ait plus de symptômes cliniques.

2. Antipyrétiques et Antalgiques

Le paracétamol (acétaminophène) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont recommandés pour gérer la fièvre et soulager les douleurs liées à la pharyngite ou les éventuelles courbatures. La plupart des cliniciens préfèrent l'acétaminophène à l'aspirine pour contrôler la fièvre, car on craint que l'aspirine augmente le risque d'hémorragie dans la rate.

D'autres moyens thérapeutiques contre la douleur peuvent être utilisés, notamment des gargarismes d'eau salée, des pastilles anesthésiques pour la gorge, ou du chlorhydrate de lidocaïne visqueux. Le sulfate de codéine peut être prescrit pour les sujets chez qui la douleur n'est pas contrôlée par des antalgiques non opioïdes, ce qui peut provoquer une constipation, dans ce cas-là des laxatifs ou des émoullients fécaux peuvent être nécessaires sachant que l'effort

augmente le risque théorique de rupture splénique [143,144].

La fièvre disparaît généralement en une semaine, sauf dans quelques cas où la fièvre persiste jusqu'à 3 semaines [145].

3. Hydratation et nutrition

Un apport hydrique suffisant est nécessaire surtout chez les patients fébriles. Une alimentation adéquate est importante également mais peut être difficile car de nombreux patients sont anorexiques pendant la première ou les deux premières semaines de la maladie [88].

4. Corticoïdes

Il n'y a pas suffisamment de preuves de l'efficacité du traitement par corticostéroïdes pour le contrôle des symptômes chez les personnes souffrants de mononucléose non compliquée. On note également un manque d'informations concernant les effets indésirables potentiels du traitement. Cependant, une étude menée en 2005 au centre médical de Rochester, New York, sur 206 patients immunocompétents atteints de la mononucléose infectieuse a rapporté que la corticothérapie systémique a été utilisée chez 44,7 % des patients. Ainsi, l'utilisation de corticostéroïdes dans la mononucléose reste une pratique relativement courante [146,147].

Les corticostéroïdes sont généralement utilisés pour la gestion des complications telles que l'obstruction des voies aériennes, l'anémie hémolytique et la thrombocytopenie profonde.

Ils sont aussi utilisés depuis longtemps par certains cliniciens pour réduire des symptômes constitutionnels sévères, des fièvres prolongées ou des pharyngites particulièrement sévères, bien que cette pratique reste controversée [144].

La dose est de 1–2 mg de prednisonne/kg de poids corporel/jour, avec sevrage rapide.

II. Traitement antiviral

1. Aciclovir

L'aciclovir est un médicament antiviral qui inhibe l'ADN polymérase de l'EBV. Plusieurs études randomisées et contrôlées évaluant les effets de l'aciclovir administré par voie orale et intraveineuse ont été menées.

Ces études ont rapporté une réduction considérable et transitoire des sécrétions oropharyngées du virus Epstein-Barr pendant la période d'administration de l'aciclovir avec un rebond après l'arrêt du traitement [148].

En revanche, l'analyse des valeurs moyennes et du délai de résolution de la fièvre, de la lymphadénopathie, du changement de poids, de l'hépatomégalie, de la splénomégalie, des tests de la fonction hépatique, des lymphocytes atypiques, des heures de repos au lit, de la sensation de bien-être et du retour aux activités normales n'a révélé aucune différence significative, donc l'aciclovir ne semble pas affecter la gravité ou la durée de la mononucléose infectieuse. Par contre, aucune toxicité n'a été détectée chez les patients traités [149–151].

2. Valaciclovir

Le valaciclovir est un promédicament de l'aciclovir. Les études pharmacocinétiques ont montré qu'il est rapidement et largement converti en aciclovir avec une biodisponibilité orale plus élevée, d'au moins 50 % contre 10 % à 20 % pour l'aciclovir oral à forte dose. Il a donc le potentiel d'exercer une activité anti-EBV *in vivo* plus puissante [88].

Des essais réalisés chez des volontaires pendant un an de traitement au valaciclovir, ont montré la diminution du nombre de cellules B infectées par l'EBV et ont ainsi émis l'hypothèse que l'EBV pourrait être éliminé des lymphocytes B par l'administration à long terme de valaciclovir si l'hôte n'est pas réinfecté par un virus exogène. Tandis que le valaciclovir n'a aucun effet sur le nombre moyen de copies d'ADN d'EBV par cellule infectée. L'aciclovir inhibe la réplication lytique de l'EBV, qui utilise l'ADN polymérase virale dans les cellules B, mais n'a aucun effet sur la réplication de l'EBV dans les cellules B infectées de manière latente, qui utilise la polymérase de la cellule hôte. Ces études ont suggéré qu'il pourrait être

théoriquement possible d'éradiquer l'EBV de l'organisme en quelques années avec le valacyclovir à forte dose [152].

3. Ganciclovir et Valganciclovir

Le ganciclovir est actif contre EBV in vitro. Le ganciclovir ou son promédicament oral, valganciclovir, a été utilisé pour prévenir l'EBV post-transplantation. Toutefois, il n'existe pas d'essais suffisants pour soutenir un bénéfice clinique du ganciclovir pour le traitement de la mononucléose infectieuse.

4. L'association aciclovir et corticoïdes

L'association d'aciclovir 800 mg par voie orale 5 fois par jour et de prednisolone 0,7 mg/kg pendant 4 jours avec une diminution de la dose ultérieure de 0,1 mg / kg / jour sur 6 jours a également été étudiée. L'efficacité du traitement d'association a été comparée à celle de l'aciclovir en monothérapie dans un essai en double aveugle contrôlé par placebo portant sur 94 patients. Malgré que l'excrétion oropharyngée du virus Epstein-Barr a été significativement inhibée pendant la période de traitement, cet essai a montré que l'ajout de prednisolone n'avait aucun effet significatif sur la durée de la maladie générale, des maux de gorge, de la perte de poids ou de l'absence de l'école ou du travail. Ainsi que la fréquence des lymphocytes B latents infectés par l'EBV dans le sang périphérique et l'immunité cellulaire spécifique à l'EBV restreinte par HLA, mesurée 6 mois après le début de la maladie, n'a pas été affectée par le traitement [150].

Tableau XII : Médicaments et leurs posologies pour le traitement de la mononucléose infectieuse [153].

Medication	Possible Dosages
Antivirals	
Acyclovir	600-800 mg po 5 times/day × 7-10 days 10 mg/kg IV q8h × 7 days
Valacyclovir	3 g/day × 14 days 20 mg/kg tid × 14 days
Corticosteroids	
Prednisone	60 mg po daily followed by 10-day taper
Prednisolone	0.7 mg/kg po × 4 days, followed by tapered dose
Dexamethasone	0.3 mg/kg × 1 dose
<i>Source: References 12-18.</i>	

III. Epstein Barr virus et sport

En raison de son incidence élevée chez les jeunes entre 15 et 25 ans, la mononucléose infectieuse touche très souvent les sportifs amateurs ou de pointe. On a souvent parlé de grands sportifs ayant reculé dans leur carrière sportive après une MI.

Chez les sportifs qui présentent des symptômes compatibles avec une mononucléose infectieuse, il faut rechercher EBV, CMV et VIH, en tenant compte du risque de rupture de rate et de fatigue chronique. Généralement, l'interdiction absolue de sport est indiquée tant que le patient est fébrile, pour un sujet chez qui l'infection aiguë à EBV est confirmée.

Après l'arrêt du traitement symptomatique et après un repos de 3 semaines généralement, si le patient se sent prêt à revenir à son activité, une reprise progressive d'un entraînement aérobique prudent inférieur au seuil de performance habituel est possible, avec une augmentation journalière de durée d'entraînement, dans la mesure où la durée de récupération complète après une unité d'entraînement n'augmente pas.

Un arrêt de compétition est nécessaire pour les sportifs de haut niveau, avec une reprise après 6 à 12 semaines en fonction du type de sport et de la gravité clinique de la maladie. Mais pour retrouver leur niveau de performance habituel, il se peut que les sportifs doivent attendre de 6 jusqu'à 12 mois.

En ce qui concerne les sports à risque de traumatisme abdominal (combat et sports de contact ...), le risque de rupture de la rate est significativement accru. L'interdiction dans ce cas-là est absolue pour une période de 3-4 semaines après le début des symptômes de la mononucléose infectieuse. Un examen échographique de la rate est vivement conseillé après 4 semaines. En cas de splénomégalie significative ($\geq 1,5$ fois la taille normale), la durée du repos doit être prolongée de 4 semaines jusqu'à normalisation [154].

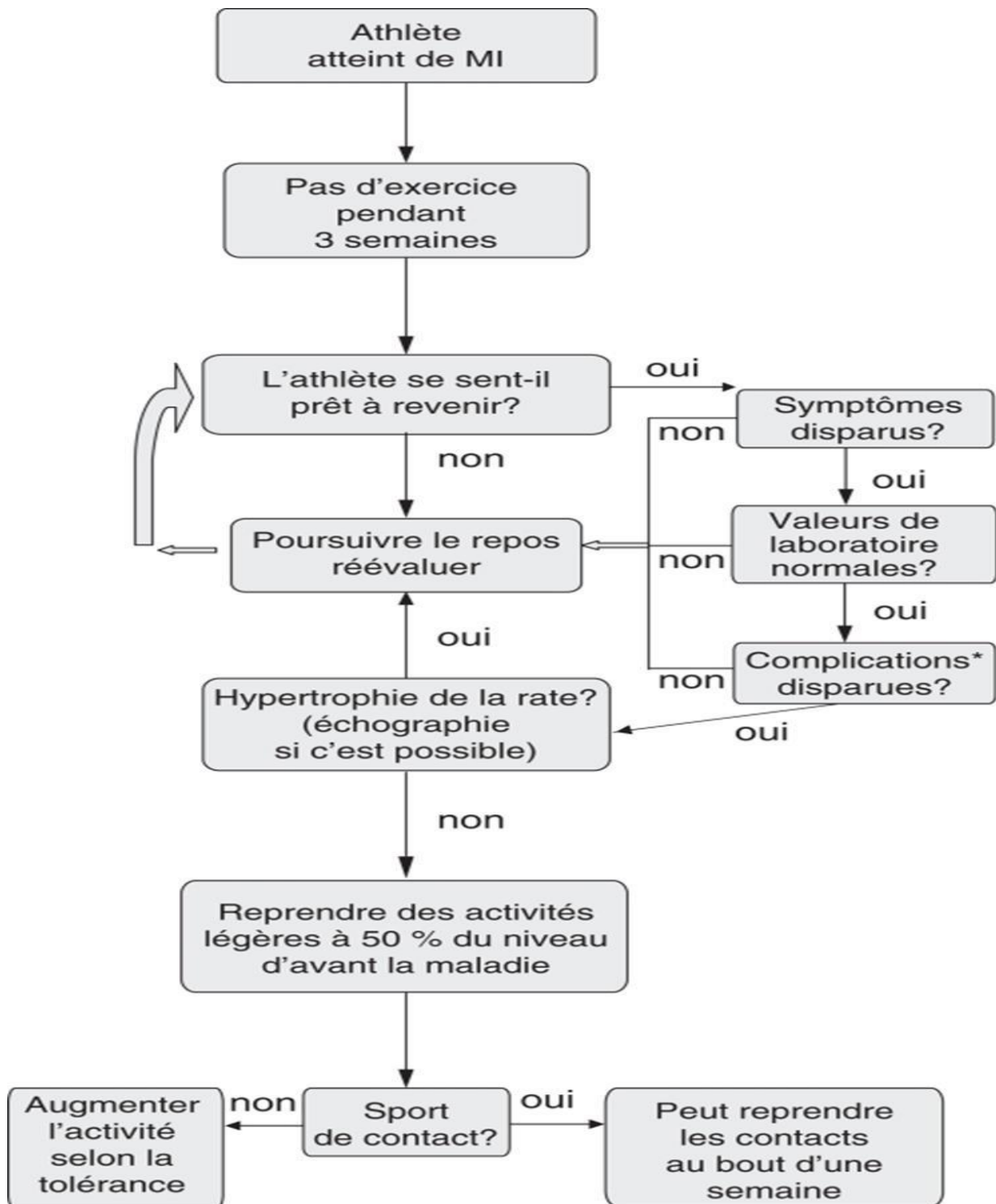


Figure 29 : Algorithme de prise en charge d'un athlète atteint de MI [154].



Prévention



I. Epstein Barr virus et vaccin

Étant donné la charge de morbidité associée aux maladies EBV aiguës et chroniques, le développement d'un vaccin contre l'EBV est depuis longtemps une priorité pour les chercheurs dans ce domaine.

L'Institut national du cancer a recommandé que davantage d'essais cliniques soient menés pour tester la sécurité et l'efficacité d'un vaccin pour prévenir la mononucléose infectieuse et les cancers causés par l'EBV.

Bien que le premier essai de phase 1 pour un vaccin prophylactique contre l'EBV est apparu il y a plus de vingt ans, il y a eu relativement peu de progrès. Au total, trois vaccins prophylactiques ont été testés chez l'homme, et bien qu'ils se soient tous révélés au moins modérément immunogènes, aucun ne prévoyait d'immunité stérilisante. Cependant, la stérilisation n'est probablement pas nécessaire pour avoir un impact sur les maladies symptomatiques causées par l'infection primaire à EBV. Par exemple, un essai de phase 2 en Belgique a montré que la vaccination avec un vaccin à adjuvant de la sous-unité gp350 pourrait réduire le nombre de cas de mononucléose infectieuse. Pourtant, la question qui reste est de savoir si un vaccin ciblant exclusivement la gp350 est suffisant ou non pour prévenir la maladie liée à l'EBV [155,156].

II. Mesures d'hygiène

Le virus de l'EBV persiste plusieurs mois dans la salive, jusqu'à 6 mois après l'apparition des symptômes. Ainsi, il est important de faire quelques rappels au patient :

- Bon lavage des mains au moment des repas, après avoir toussé ou s'être mouché ou encore avant de cuisiner.
- Utilisation des mouchoirs jetables et les jeter après chaque utilisation.
- Eviter d'embrasser ses proches.
- Eviter le partage des vêtements ou linges de toilettes.

- Séparation des brosses à dents.
- Nettoyage des objets le plus souvent utilisés.
- Aération de la maison au moins une fois par jour.
- L'utilisation de spray assainissant [9].



Conclusion



La mononucléose infectieuse est due essentiellement à une infection par le virus d'Epstein-Barr, un virus ubiquitaire qui infecte 95% de la population mondiale à un moment donné de la vie.

C'est une pathologie de l'adolescent et l'adulte jeune provoquée en grande partie par la réponse immunitaire, généralement bénigne dont les symptômes disparaissent en quelques semaines, mais pouvant comporter de nombreuses complications. La mononucléose infectieuse doit être évoquée devant la triade classique de signes cliniques : pharyngite, fièvre et adénopathies cervicales, associée à un syndrome mononucléosique à la biologie. Un tableau clinique typique avec un test d'anticorps hétérophiles positif est généralement suffisant pour établir le diagnostic.

Le soulagement symptomatique reste le pilier du traitement. Une corticothérapie est parfois discutée pour certaines complications de la maladie. Les antiviraux n'ont pas d'indication actuellement en raison de leurs effets minimes sur la durée et la gravité de la maladie. Il faut noter que la survenue d'une éruption cutanée après administration d'une antibiothérapie telle que l'amoxicilline (souvent prescrite après un diagnostic erroné d'angine bactérienne non confirmée par TDR) ne doit pas constituer une contre-indication à sa prescription ultérieure.



Résumes



RESUME

Titre : La mononucléose infectieuse : épidémiologie, diagnostic biologique et prise en charge.

Auteur : Youness BOUTLAGH

Rapporteur : Pr. Yassine SEKHSOKH

Mots-clés : Mononucléose infectieuse, Epstein-Barr Virus, Epidémiologie, Diagnostic, Test hétérophile.

La mononucléose infectieuse est un syndrome clinique le plus souvent associé à une infection primaire par le virus d'Epstein-Barr (EBV). L'EBV est un herpèsvirus gamma qui infecte au moins 90% de la population mondiale à un moment donné de la vie et se transmet essentiellement par la salive. La mononucléose infectieuse est le plus souvent observée chez les adolescents et les jeunes adultes avec une incidence plus élevée dans le groupe d'âge de 15 à 24 ans.

La mononucléose est caractérisée par la présence d'une triade classique de signes cliniques : pharyngite, fièvre et adénopathies cervicales, associée à un syndrome mononucléosique à la biologie. Un tableau clinique typique associé un test hétérophile positif est généralement suffisant pour poser le diagnostic de la MI, mais dans certains cas, des preuves sérologiques d'anticorps spécifiques de l'EBV produits contre des antigènes liés au virus sont nécessaires pour confirmer l'infection.

La mononucléose est une maladie généralement bénigne et spontanément régressive après quelques semaines avec une asthénie qui peut persister plusieurs mois, mais elle peut entraîner des complications graves notamment la rupture de la rate qui est potentiellement la complication mortelle la plus courante, les complications hépatiques et les complications neurologiques.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la MI, la prise en charge à l'heure actuelle repose essentiellement sur le traitement symptomatique, à moins qu'une maladie plus grave impliquant d'autres systèmes organiques ne survienne. Les futurs objectifs de recherche restent la compréhension des facteurs de risque de gravité de la maladie, la découverte de médicaments anti-EBV pour traiter la mononucléose infectieuse et le développement d'un vaccin contre l'EBV.

ABSTRACT

Title: Infectious mononucleosis: epidemiology, biological diagnosis and management.

Author: BOUTLAGH Youness

Supervisor: Pr. Yassine SEKHSOKH

Keywords: Infectious mononucleosis, Epstein - Barr virus, Epidemiology, Diagnosis, Heterophile test.

Infectious mononucleosis is a clinical syndrome most commonly associated with primary Epstein-Barr virus (EBV) infection. EBV is a gamma herpes virus that infects at least 90% of the world's population at some point in their lives and is transmitted primarily through saliva. Infectious mononucleosis is most commonly seen in adolescents and young adults with a higher incidence in the 15-24 age group.

Mononucleosis is characterized by the presence of a classic triad of clinical signs: pharyngitis, fever and cervical adenopathies, associated with a mononucleosis syndrome in biology. A typical clinical picture associated with a positive heterophilic test is usually sufficient to make the diagnosis of IM, but in some cases serological evidence of EBV-specific antibodies produced against virus-related antigens is required to confirm infection.

Mononucleosis is a generally benign disease that spontaneously regresses after a few weeks with asthenia that may persist for several months, but can lead to serious complications including rupture of the spleen, which is potentially the most common fatal complication, liver complications and neurological complications.

There is no specific treatment for IM, a management at present relies primarily on symptomatic treatment unless a more serious disease involving other organ systems occurs. Future research goals remain the understanding of risk factors for disease severity, the discovery of anti-EBV drugs to treat infectious mononucleosis, and the development of a vaccine against EBV.

ملخص

العنوان: كثرة الوحيدات العدائية: الدراسة الوبائية، التشخيص البيولوجي و العلاج

المؤلف: بوتلاغ يونس

المقرر: الأستاذ الدكتور السخسوخ ياسين

الكلمات المفتاحية: كثرة الوحيدات العدائية، فيروس إبشتاين-بار، علم الأوبئة، تشخيص، اختبار وجود الأجسام المضادة الغيوية

كثرة الوحيدات العدائية هي متلازمة سريرية ترتبط بشكل شائع بالعدوى الأولية بفيروس إبشتاين بار (EBV). فيروس إبشتاين بار هو فيروس يصيب ما لا يقل عن 90% من سكان العالم في مرحلة ما من حياتهم وينتقل في المقام الأول عن طريق اللعاب. ويلاحظ كثرة الوحيدات العدائية في معظم الأحيان في المراهقين والشباب بحيث تزيد نسبة حدوثه عند الفئة العمرية بين 15 و 24 سنة. وتتميز كثرة الوحيدات العدائية بوجود ثلاثية كلاسيكية من العلامات السريرية: التهاب الحلق، الحمى و تضخم العقد اللمفاوية، إضافة إلى متلازمة أحادية النواة خلال الاختبارات البيولوجية. وعادة ما تكون العلامات السريرية النموذجية إضافة إلى اختبار وجود الأجسام المضادة الغيوية كافية للتشخيص، ولكن في بعض الحالات تكون الأدلة المصلية للأجسام المضادة الخاصة بالفيروس التي تنتج ضد أنتيجينات الفيروس مطلوبة لتأكيد العدوى.

مرض كثرة الوحيدات العدائية هو مرض حميد بشكل عام، و يتراجع تلقائيا بعد بضعة أسابيع مع استمرار التعب العام في بعض الحالات لعدة أشهر، ولكن يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات خطيرة بما في ذلك تمزق الطحال، الذي يمكن أن يكون أكثر المضاعفات المؤدية إلى الموت شيوعا، ومضاعفات الكبد والمضاعفات العصبية.

لا يوجد علاج محدد لهذا المرض ، ويستند علاجه في الوقت الراهن إلى علاج الأعراض في المقام الأول ، ما لم يحدث مضاعفات أكثر خطورة . ولا تزال أهداف البحوث المستقبلية تتمثل في فهم عوامل الخطر المتعلقة بحدة المرض ، واكتشاف أدوية مضادة فيروس إبشتاين بار من أجل علاج مرض كثرة الوحيدات العدائية ، وتطوير لقاح ضد فيروس إبشتاين بار.



Bibliographie



- [1]. Tests for infectious mononucleosis. *BMJ*. 10 mai 1980;280(6224):1153-4.
- [2]. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol*. 27 févr 2015;4(2):e33.
- [3]. Downey H. ACUTE LYMPHADENOSIS COMPARED WITH ACUTE LYMPHATIC LEUKEMIA. *Arch Intern Med*. 1 juill 1923;32(1):82.
- [4]. Burkitt D. A sarcoma involving the jaws in african children. *Br J Surg*. nov 1958;46(197):218-23.
- [5]. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S; LYMPHOMA. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 1964;1(7335):702-3.
- [6]. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-ytpe virus to infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. janv 1968;59(1):94-101.
- [7]. Epstein-Barr virus -PukiWiki [Internet]. [cité 2 févr 2021]. Disponible sur: **Erreur ! Référence de lien hypertexte non valide.** Barr%20virus
- [8]. Roizman B, Carmichael LE, Deinhardt F, de-The G, Nahmias AJ, Plowright W, et al. Herpesviridae. Definition, provisional nomenclature, and taxonomy. The Herpesvirus Study Group, the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Intervirology*. 1981;16(4):201-17.
- [9]. Andrieux M. Le virus Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse: rôle du pharmacien d'officine. :133.
- [10]. Masson E. Le virus epstein-barr: structure et cycle biologique [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/188999/le-virus-epstein-barr- structure-et-cycle-biologiqu>

- [11]. Abid S. Analyse de la charge virale Epstein Barr chez les patients atteints de parodontite chronique : traitement parodontal et réponse virale [Internet]. undefined. 2017 [cité 14 janv 2021]. Disponible sur:/paper/Analyse-de-la-charge-virale-Epstein-Barr-chez-les-%3A- Abid/a64d82b80248eece933cbb05a4d5b7460641646d
- [12]. Germe R, Baccard M, Seigneurin J-M, Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. EMC - Mal Infect. janv 2011;8(4):1-14.
- [13]. Miller G, Shope T, Lisco H, Stitt D, Lipman M. Epstein-Barr Virus: Transformation, Cytopathic Changes, and Viral Antigens in Squirrel Monkey and Marmoset Leukocytes. Proc Natl Acad Sci. 1 févr 1972;69(2):383-7.
- [14]. Dambaugh T, Beisel C, Hummel M, King W, Fennewald S, Cheung A, et al. Epstein-Barr virus (B95-8) DNA VII: molecular cloning and detailed mapping. Proc Natl Acad Sci U S A. mai 1980;77(5):2999-3003.
- [15]. Bahri R. Séquençage du génome complet du virus d'Epstein-Barr dans des prélèvements issus de lymphomes T angio- immunoblastiques. :222.
- [16]. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. Nat Rev Cancer. oct 2004;4(10):757-68.
- [17]. Hammerschmidt W, Sugden B. Identification and characterization of oriLyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein-Barr virus. Cell. nov 1988;55(3):427-33.
- [18]. Adams A, Lindahl T. Epstein-Barr virus genomes with properties of circular DNA molecules in carrier cells. Proc Natl Acad Sci. 1 avr 1975;72(4):1477-81.
- [19]. Iwakiri D, Takada K. Role of EBERs in the pathogenesis of EBV infection. Adv Cancer Res. 2010;107:119-36.
- [20]. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: from latent genes to tumours. Oncogene. 11 août 2003;22(33):5108-21.

- [21]. Zimber U, Adldinger HK, Lenoir GM, Vuillaume M, Knebel- Doeberitz MV, Laux G, et al. Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus. *Virology*. 15 oct 1986;154(1):56-66.
- [22]. Pizzo PA, Magrath IT, Chattopadhyay SK, Biggar RJ, Gerber P. A new tumour-derived transforming strain of Epstein–Barr virus. *Nature*. avr 1978;272(5654):629-31.
- [23]. Rowe M, Young LS, Cadwallader K, Petti L, Kieff E, Rickinson AB. Distinction between Epstein-Barr virus type A (EBNA 2A) and type B (EBNA 2B) isolates extends to the EBNA 3 family of nuclear proteins. *J Virol*. mars 1989;63(3):1031-9.
- [24]. Rickinson AB, Young LS, Rowe M. Influence of the Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA 2 on the growth phenotype of virus- transformed B cells. *J Virol*. mai 1987;61(5):1310-7.
- [25]. Sixbey JW, Shirley P, Chesney PJ, Buntin DM, Resnick L. Detection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus. *Lancet Lond Engl*. 30 sept 1989;2(8666):761-5.
- [26]. Karrer U, Nadal D. Virus d’Epstein-Barr et mononucléose infectieuse. *Forum Méd Suisse – Swiss Med Forum* [Internet]. 11 mars 2014 [cité 12 sept 2020];14(11). Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2014.01831>
- [27]. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion J, Pavese P, Baccard M, Germi R, et al. Long-Term Shedding of Infectious Epstein-Barr Virus after Infectious Mononucleosis. *J Infect Dis*. 15 mars 2005;191(6):985-9.
- [28]. Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, Thomas R, McAulay K, Williams H, et al. A Cohort Study among University Students: Identification of Risk Factors for Epstein-Barr Virus Seroconversion and Infectious Mononucleosis. *Clin Infect Dis*. août 2006;43(3):276-82.
- [29]. Israele V, Shirley P, Sixbey JW. Excretion of the Epstein-Barr virus from the genital tract of men. *J Infect Dis*. juin 1991;163(6):1341-3.

- [30]. Sixbey JohnW, Lemon StanleyM, Pagano JosephS. A SECOND SITE FOR EPSTEIN-BARR VIRUS SHEDDING: THE UTERINE CERVIX. *The Lancet*. 15 nov 1986;328(8516):1122-4.
- [31]. Junker AK, Thomas EE, Radcliffe A, Forsyth RB, Davidson AG, Rymo L. Epstein-Barr virus shedding in breast milk. *Am J Med Sci*. oct 1991;302(4):220-3.
- [32]. Kusuhara K, Takabayashi A, Ueda K, Hidaka Y, Minamishima I, Take H, et al. Breast Milk Is Not a Significant Source for Early Epstein-Barr Virus or Human Herpesvirus 6 Infection in Infants: A Seroepidemiologic Study in 2 Endemic Areas of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type I in Japan. *Microbiol Immunol*. avr 1997;41(4):309-12.
- [33]. Wagner HJ, Klüter H, Kruse A, Bucsky P, Hornef M, Kirchner H. Determination of the number of Epstein-Barr virus genomes in whole blood and red cell concentrates. *Transfus Med Oxf Engl*. déc 1995;5(4):297-302.
- [34]. Paya CV, Fung JJ, Nalesnik MA, Kieff E, Green M, Gores G, et al. Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. ASTS/ASTP EBV-PTLD Task Force and The Mayo Clinic Organized International Consensus Development Meeting. *Transplantation*. 27 nov 1999;68(10):1517-25.
- [35]. Israël BF. Mononucléose infectieuse. In: *Médecine interne de Netter* [Internet]. Elsevier; 2011 [cité 25 sept 2020]. p. 764-9. Disponible sur: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229470951700099_2
- [36]. Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. *N Engl J Med*. 27 mai 2010;362(21):1993-2000.
- [37]. Candy B, Chalder T, Cleare AJ, Wessely S, White PD, Hotopf M. Recovery from infectious mononucleosis: a case for more than symptomatic therapy? A systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. oct 2002;52(483):844-51.

- [38]. Williams Harmon YJ, Jason LA. Incidence of Infectious Mononucleosis in Universities and U.S. Military Settings. *J Diagn Tech Biomed Anal* [Internet]. 2016 [cité 19 janv 2021];5(1). Disponible sur: http://www.scitechnol.com/peer-review/incidence-of-infectious-mononucleosis-in-universities-and-us-military-settings-y2QN.php?article_id=4302
- [39]. Morris MC, Edmunds WJ. The Changing Epidemiology of Infectious Mononucleosis? *J Infect*. août 2002;45(2):107-9.
- [40]. Infectious Mononucleosis (IM) in Emergency Medicine: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 24 avr 2020 [cité 25 janv 2021]; Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/784513-overview#a6>
- [41]. Kuri A, Jacobs BM, Vickaryous N, Pakpoor J, Middeldorp J, Giovannoni G, et al. Epidemiology of Epstein-Barr virus infection and infectious mononucleosis in the United Kingdom. *BMC Public Health*. 12 juin 2020;20(1):912.
- [42]. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, et al. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. nov 2012;140(11):2089-95.
- [43]. Babcock GJ, Hochberg D, Thorley-Lawson DA. The Expression Pattern of Epstein-Barr Virus Latent Genes In Vivo Is Dependent upon the Differentiation Stage of the Infected B Cell. *Immunity*. oct 2000;13(4):497-506.
- [44]. Miller G, El-Guindy A, Countryman J, Ye J, Gradoville L. Lytic Cycle Switches of Oncogenic Human Gammaherpesviruses 1. In: *Advances in Cancer Research* [Internet]. Elsevier; 2007 [cité 5 oct 2020]. p. 81-109. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065230X06970043>
- [45]. Le Goff J, Piolot T, Nicolas J-C. Diagnostic des pathologies liées au virus Epstein-Barr. *Rev Fr Lab*. nov 2001;2001(337):47-51.
- [46]. Cohen JI. Epstein-Barr Virus Infection. *N Engl J Med*. 2000;12.

- [47]. Page not found [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: https://dematice.org/ressources/PCEM2/microbiologie/P2_microb_003/co/%20Cycle_multiplication_virus_8.html
- [48]. Aubry V. Étude de la régulation de l'expression des gènes tardifs du virus d'Epstein-Barr. :224.
- [49]. Pfeiffer S, Sewer A, Lagos-Quintana M, Sheridan R, Sander C, Grässer FA, et al. Identification of microRNAs of the herpesvirus family. *Nat Methods*. avr 2005;2(4):269-76.
- [50]. Manet E. EBV genes and B cell proliferation. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 1998;28(2):129-37.
- [51]. Amiel C. Le virus Epstein-Barr (EBV): physiopathogénèse et diagnostic. *Rev Francoph Lab*. nov2013;2013(456):47-55.
- [52]. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Curr Opin Virol*. juin 2013;3(3):227-32.
- [53]. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus—just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol*. août 2005;116(2):251-61.
- [54]. Quan TE, Roman RM, Rudenga BJ, Holers VM, Craft JE. Epstein-Barr virus promotes interferon-alpha production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthritis Rheum*. juin 2010;62(6):1693-701.
- [55]. Foss HD, Herbst H, Hummel M, Araujo I, Latza U, Rancsò C, et al. Patterns of cytokine gene expression in infectious mononucleosis. *Blood*. 1 févr 1994;83(3):707-12.
- [56]. Williams H, McAulay K, Macsween KF, Gallacher NJ, Higgins CD, Harrison N, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells. *Br J Haematol*. avr 2005;129(2):266-74.

- [57]. Orange JS. Human natural killer cell deficiencies and susceptibility to infection. *Microbes Infect.* déc2002;4(15):1545-58.
- [58]. Raphaël M, Baran-Marszak F, Besson C. Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr. *EMC - Hématologie.* janv 2006;1(1):1-10.
- [59]. Rea TD, Ashley RL, Russo JE, Buchwald DS. A systematic study of Epstein-Barr virus serologic assays following acute infection. *Am J Clin Pathol.* janv 2002;117(1):156-61.
- [60]. Hess RD. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. *J Clin Microbiol.* août 2004;42(8):3381-7.
- [61]. Moutschen M, Léonard P, Sokal EM, Smets F, Haumont M, Mazzu P, et al. Phase I/II studies to evaluate safety and immunogenicity of a recombinant gp350 Epstein-Barr virus vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 11 juin 2007;25(24):4697-705.
- [62]. Rees L, Tizard EJ, Morgan AJ, Cubitt WD, Finerty S, Oyewole-Eletu TA, et al. A phase I trial of epstein-barr virus gp350 vaccine for children with chronic kidney disease awaiting transplantation. *Transplantation.* 27 oct 2009;88(8):1025-9.
- [63]. Laboratoire guide des analyses [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.ch-beauvais.fr/guideanalyse/serovir.html>
- [64]. Rickinson AB, Moss DJ. Human cytotoxic T lymphocyte responses to Epstein-Barr virus infection. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:405-31.
- [65]. Precopio ML, Sullivan JL, Willard C, Somasundaran M, Luzuriaga K. Differential Kinetics and Specificity of EBV-Specific CD4+ and CD8+ T Cells During Primary Infection. *J Immunol.* 1 mars 2003;170(5):2590-8.
- [66]. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular responses to viral infection in humans: lessons from Epstein-Barr virus. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:587-617.

- [67]. Silins SL, Sherritt MA, Silleri JM, Cross SM, Elliott SL, Bharadwaj M, et al. Asymptomatic primary Epstein-Barr virus infection occurs in the absence of blood T-cell repertoire perturbations despite high levels of systemic viral load. *Blood*. 15 déc 2001;98(13):3739-44.
- [68]. 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*. juill 2004;190(1):63-71.
- [69]. Macsween K, Higgins C, Mcaulay K, Williams H, Harrison N, Swerdlow A, et al. Infectious Mononucleosis in University Students in the United Kingdom: Evaluation of the Clinical Features and Consequences of the Disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2010;50:699-706.
- [70]. Thorley-Lawson DA. Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol*. oct 2001;1(1):75-82.
- [71]. Clute SC, Watkin LB, Cornberg M, Naumov YN, Sullivan JL, Luzuriaga K, et al. Cross-reactive influenza virus-specific CD8+ T cells contribute to lymphoproliferation in Epstein-Barr virus-associated infectious mononucleosis. *J Clin Invest*. déc 2005;115(12):3602-12.
- [72]. Crawford DH, Swerdlow AJ, Higgins C, McAulay K, Harrison N, Williams H, et al. Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 15 sept 2002;186(6):731-6.
- [73]. Angines (77a) - Corpus Médical de la Faculté de Médecine de Grenoble [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/orl/pharynglaryng/77a/lecon_77a.htm
- [74]. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE CJ. FMPMC---PS --- Virologie --- DCEM1 [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/viro.pdf>

- [75]. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. In: Münz C, éditeur. Epstein Barr Virus Volume 1 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 13 févr 2021]. p. 211-40. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 390). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-22822-8_9
- [76]. Imagerie – Cancer ORL [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013 [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://palli-science.com/imagerie-cancer-ork>
- [77]. Mononucléose infectieuse - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/21652977-Mononucleose-infectieuse.html>
- [78]. Rea TD, Russo JE, Katon W, Ashley RL, Buchwald DS. Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *J Am Board Fam Pract.* août 2001;14(4):234-42.
- [79]. White PD, Thomas JM, Sullivan PF, Buchwald D. The nosology of sub-acute and chronic fatigue syndromes that follow infectious mononucleosis. *Psychol Med.* avr 2004;34(3):499-507.
- [80]. Vernon SD, Whistler T, Cameron B, Hickie IB, Reeves WC, Lloyd Preliminary evidence of mitochondrial dysfunction associated with post-infective fatigue after acute infection with Epstein Barr Virus. *BMC Infect Dis.* déc 2006;6(1):15.
- [81]. Hall LD, Eminger LA, Hesterman KS, Heymann WR. Epstein–Barr virus: Dermatologic associations and implications. *J Am Acad Dermatol.* janv 2015;72(1):1-19.
- [82]. Laboratoire d’Hématologie Cellulaire du CHU d’Angers [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/120-syndromes-mononucleosiques>

- [83]. Fisher BAC, Bhalara S. False-Positive Result Provided by Rapid Heterophile Antibody Test in a Case of Acute Infection with Hepatitis E Virus. *J Clin Microbiol.* 1 sept 2004;42(9):4411-4411.
- [84]. Horwitz CA, Henle W, Henle G, Penn G, Hoffman N, Ward PCJ. Persistent Falsely Positive Rapid Tests for Infectious Mononucleosis: Report of Five Cases with Four–Six-year Follow-up Data. *Am J Clin Pathol.* 1 nov 1979;72(5):807-11.
- [85]. Paul JR, Bunnell WW. THE PRESENCE OF HETEROPHILE ANTIBODIES IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS: *Am J Med Sci.* mars 1974;267(3):178-88.
- [86]. Axxpress Mononucleose [Internet]. Sobioda. [cité 28 nov 2020]. Disponible sur: https://www.sobioda.com/detection-de-virus-et-bacteries/299-axpress-mononucleose-20-tests.html?search_query=mononucleose&results=1
- [87]. Bruu A-L, Hjetland R, Holter E, Mortensen L, Natås O, Petterson W, et al. Evaluation of 12 Commercial Tests for Detection of Epstein- Barr Virus-Specific and Heterophile Antibodies. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1 mai 2000;7(3):451-6.
- [88]. Odumade OA, Hogquist KA, Jr B. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. *CLIN MICROBIOL REV.* :18.
- [89]. Henle G, Henle W, Klein G. Demonstration of two distinct components in the early antigen complex of epstein-barr virus- infected cells. *Int J Cancer.* 15 sept 1971;8(2):272-82.
- [90]. Segondy M. Sérodiagnostic des infections à virus Epstein-Barr et difficultés d'interprétation. *Rev Francoph Lab.* mars 2019;2019(510):36-43.
- [91]. 2006-Bioforma-36-Le virus Epstein-Barr.pdf [Internet]. [cité 23 janv 2021]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2006-Bioforma-36-Le%20virus%20Epstein-Barr.pdf>

- [92]. Paramita DK, Fachiroh J, Haryana SM, Middeldorp JM. Evaluation of commercial EBV RecombLine assay for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Virol.* août 2008;42(4):343-52.
- [93]. Seigneurin JM. Apport du laboratoire dans l'infection à virus Epstein-Barr Laboratory diagnosis of Epstein-Barr virus infections. 2002;7.
- [94]. Gulley ML. Molecular Diagnosis of Epstein-Barr Virus-Related Diseases. *J Mol Diagn.* févr 2001;3(1):1-10.
- [95]. SB143_41-44.pdf [Internet]. [cité 5 déc 2020]. Disponible sur: http://www.spectrabiologie.fr/wp-content/uploads/2012/05/SB143_41-44.pdf
- [96]. Womack J, Jimenez M. Common Questions About Infectious Mononucleosis. 2015;91(6):5.
- [97]. Evans AS. Infectious mononucleosis and related syndromes. *Am J Med Sci.* déc 1978;276(3):325-39.
- [98]. Jordan MC. Spontaneous Cytomegalovirus Mononucleosis: Clinical and Laboratory Observations in Nine Cases. *Ann Intern Med.* 1 août 1973;79(2):153.
- [99]. Horwitz CA, Henle W, Henle G. Diagnostic aspects of the cytomegalovirus mononucleosis syndrome in previously healthy persons. *Postgrad Med.* juill 1979;66(1):153-8.
- [100]. Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO, Lundbeg P. Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ.* 26 nov 1988;297(6660):1363-8.
- [101]. von Sydow M, Gaines H, Sonnerborg A, Forsgren M, Pehrson PO, Strannegard O. Antigen detection in primary HIV infection. *BMJ.* 23 janv 1988;296(6617):238-40.

- [102]. Niederman JC, Liu CR, Kaplan MH, Brown NA. Clinical and serological features of human herpesvirus-6 infection in three adults. *Lancet Lond Engl.* 8 oct 1988;2(8615):817-9.
- [103]. Hall CB, Long CE, Schnabel KC, Caserta MT, McIntyre KM, Costanzo MA, et al. Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N Engl J Med.* 18 août 1994;331(7):432-8.
- [104]. Suga S, Yoshikawa T, Asano Y, Nakashima T, Yazaki T, Fukuda M, et al. IgM Neutralizing Antibody Responses to Human Herpesvirus- 6 in Patients with Exanthem Subitum or Organ Transplantation. *Microbiol Immunol.* 1992;36(5):495-506.
- [105]. Sykes EA, Wu V, Beyea MM, Simpson MTW, Beyea JA. Pharyngite. *Can Fam Physician.* avr 2020;66(4):e119-26.
- [106]. Netgen. Diagnostic et prise en charge de la pharyngite de l'adulte [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 26 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-96/31989>
- [107]. Tenter AM, Heckerroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol.* nov 2000;30(12-13):1217-58.
- [108]. Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet.* juin 2004;363(9425):1965-76.
- [109]. Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am J Med.* oct 2007;120(10):911.e1-911.e8.
- [110]. Salazard B, Paut O, Nicollas R, Zandotti C, Chrestian MA, Thuret I, et al. L'obstruction sévère des voies aériennes supérieures au cours de la mononucléose infectieuse: une urgence vitale. :5.
- [111]. Jenson HB. Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: *Curr Opin Pediatr.* juin 2000;12(3):263-8.

- [112]. Nouri M, Nohra R, Nouri M. Rupture spontanée de la rate et mononucléose infectieuse. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 1 janv 1997;16(1):53-4.
- [113]. Lymer L, Maisonneuve A, Farine J-F, Fenides A, Coche R. Rupture de rate spontanée au cours d'une mononucléose infectieuse. *J Eur Urgences*. oct 2004;17(4):208-10.
- [114]. Rapp C. Ruptures de rate au cours des maladies infectieuses: splénectomie ou traitement conservateur? À propos de trois cas. *Rev Med Interne* [Internet]. [cité 10 déc 2020]; Disponible sur: https://www.academia.edu/20186732/Ruptures_de_rate_au_cours_des_maladies_infectieuses_spl%C3%A9nectomie_ou_traitement_conservateur_%C3%80_propos_de_trois_cas
- [115]. qbizzar. Splénomégalie [usmf] [Internet]. MedClub.eu. 2012 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <http://medclub.eu/load/pediatrie/520-splenomegalie-usmf/>
- [116]. Hépatites virales non alphabétiques [Internet]. FMC-HGE. 2004[cité 24 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/hepatites-virales-non-alphabetiques/>
- [117]. White NJ, Juel-Jensen BE. Infectious mononucleosis hepatitis. *Semin Liver Dis*. nov 1984;4(4):301-6.
- [118]. Bray PF, Culp KW, McFarlin DE, Panitch HS, Torkelson RD, Schlight JP. Demyelinating disease after neurologically complicated primary Epstein-Barr virus infection. *Neurology*. 1 févr 1992;42(2):278-278.
- [119]. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, Morgan D, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *Lancet Infect Dis*. déc 2010;10(12):835-44.
- [120]. Mailles A, Stahl J. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study. *Clin Infect Dis*. 15 déc 2009;49(12):1838-47.

- [121]. Silverstein A. Nervous System Involvement in Infectious Mononucleosis: The Herald and/or Major Manifestation. Arch Neurol. 1 avr 1972;26(4):353.
- [122]. Nielsen TR, Rostgaard K, Nielsen NM, Koch-Henriksen N, Haahr S, Sørensen PS, et al. Multiple Sclerosis After Infectious Mononucleosis. Arch Neurol. 1 janv 2007;64(1):72-5.
- [123]. Fujimoto H, Asaoka K, Imaizumi T, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr Virus Infections of the Central Nervous System. Intern Med. 2003;42(1):33-40.
- [124]. Bourrillon A. infections EBV chez l'enfant. :5.
- [125]. Blanc PL, Pachoud P, Marc JM, Bedock B. MYOCARDITE AU COURS D'UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE. :3.
- [126]. 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. juill 2000;7(7):752-5.
- [127]. Whitelaw F, Brook MG, Kennedy N, Weir WR. Haemolytic anaemia complicating Epstein-Barr virus infection. Br J Clin Pract. août 1995;49(4):212-3.
- [128]. Gelati G, Verucchi G, Chiodo F, Romeo M. Hemolytic anemia as a complication of Epstein-Barr virus infection: a report of two cases. J Exp Pathol. 1987;3(4):485-9.
- [129]. Lazarus KH, Baehner RL. Aplastic anemia complicating infectious mononucleosis: a case report and review of the literature. Pediatrics. juin 1981;67(6):907-10.
- [130]. Levy M, Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to history of infectious mononucleosis: a report from the international agranulocytosis and aplastic anemia study. Ann Hematol. oct 1993;67(4):187-90.
- [131]. Carter RL. PLATELET LEVELS IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. Blood. mai 1965;25:817-21.

- [132]. Pipp ML, Means ND, Sixbey JW, Morris KL, Gue CL, Baddour LM. Acute Epstein-Barr virus infection complicated by severe thrombocytopenia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 1997;25(5):1237-9.
- [133]. Carter RL. Granulocyte changes in infectious mononucleosis. *J Clin Pathol.* mai 1966;19(3):279-83.
- [134]. Cantow EF, Kostinas JE. Studies on infectious mononucleosis. IV. Changes in the granulocytic series. *Am J Clin Pathol.* juill 1966;46(1):43-7.
- [135]. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis.* déc 2000;6(6):601-8.
- [136]. Henter JI, Elinder G, Ost A. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. The FHL Study Group of the Histiocyte Society. *Semin Oncol.* févr 1991;18(1):29-33.
- [137]. Imashuku S, Hibi S, Kuriyama K, Tabata Y, Hashida T, Iwai A, et al. Management of severe neutropenia with cyclosporin during initial treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma.* janv 2000;36(34):339-46.
- [138]. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. *Rev Médecine Interne.* sept 2002;23(9):768-78.
- [139]. Purtilo DavidT, Yang JamesPS, Cassel ChristineK, Harper R, Stephenson StephenR, Landing BenjaminH, et al. X-LINKED RECESSIVE PROGRESSIVE COMBINED VARIABLE IMMUNODEFICIENCY (DUNCAN'S DISEASE). *The Lancet.* avr 1975;305(7913):935-41.
- [140]. Sayos J, Wu C, Morra M, Wang N, Zhang X, Allen D, et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature.* oct 1998;395(6701):462-9.

- [141]. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein- Barr virus infection. *Blood*. 15 juill 2001;98(2):280-6.
- [142]. M2552020.pdf [Internet]. [cité 23 févr 2021]. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/bitstream/handle/123456789/18104/M2552020.pdf?sequence=3&isAllowed=y>
- [143]. Eichner ER. Infectious Mononucleosis: Recognizing the Condition, ‘Reactivating’ the Patient. *Phys Sportsmed*. avr 1996;24(4):49-54.
- [144]. Auwaerter PG. Infectious mononucleosis: return to play. *Clin Sports Med*. juill 2004;23(3):485-97.
- [145]. Hoagland RJ. The clinical manifestations of infectious mononucleosis: a report of two hundred cases. *Am J Med Sci*. juill 1960;240:55-63.
- [146]. Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS. Infectious Mononucleosis and Corticosteroids: Management Practices and Outcomes. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 oct 2005;131(10):900.
- [147]. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, Aboujaib MF, AlKheder MA, Al Hammad MF. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 8 nov 2015 [cité 20 déc 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004402.pub3>
- [148]. Andersson J, Sköldenberg B, Henle W, Giesecke J, Örtqvist A, Julander I, et al. Acyclovir treatment in infectious mononucleosis: A clinical and virological study. *Infection*. janv 1987;15(S1):S14-20.
- [149]. Pagano JS, Sixbey JW, Lin JC. Acyclovir and Epstein-Barr virus infection. *J Antimicrob Chemother*. sept 1983;12 Suppl B:113-21.

- [150]. Tynell E, Aurelius E, Brandell A, Julander I, Wood M, Yao QY, et al. Acyclovir and prednisolone treatment of acute infectious mononucleosis: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* août 1996;174(2):324-31.
- [151]. C van der H, J J, G A, N G, G S, M G, et al. Lack of effect of peroral acyclovir for the treatment of acute infectious mononucleosis [Internet]. Vol. 164, *The Journal of infectious diseases.* *J Infect Dis*; 1991 [cité 21 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1654364/>
- [152]. Long-Term Administration of Valacyclovir Reduces the Number of Epstein-Barr Virus (EBV)-Infected B Cells but Not the Number of EBV DNA Copies per B Cell in Healthy Volunteers | *Journal of Virology* [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://jvi.asm.org/content/83/22/11857>
- [153]. Dakota TH PharmD, BCPS Assistant Professor of Pharmacy Practice South Dakota State University College of Pharmacy Clinical Pharmacist, Sanford USD Medical Center Sioux Falls, South Dakota Kaitlyn Jude, PharmD Candidate South Dakota State University College of Pharmacy Brookings, South Dakota Brittney Meyer, PharmD Assistant Professor of Pharmacy Practice South Dakota State University College of Pharmacy Brookings, South. Management Options for Infectious Mononucleosis [Internet]. [cité 10 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.uspharmacist.com/article/management-options-for-infectious-mononucleosis>
- [154]. L'exercice et les maladies fébriles. *Paediatr Child Health.* déc 2007;12(10):889-92.
- [155]. Balfour HH. Progress, Prospects, and Problems in Epstein - Barr virus Vaccine Development. *Curr Opin Virol.* juin 2014;0:1-5.
- [156]. Recombinant gp350 vaccine for infectious mononucleosis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety, immunogenicity, and efficacy of an Epstein-Barr virus vaccine in healthy young adults - PubMed [Internet]. [cité 11 févr 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18190254/>

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 179

سنة : 2021

كثرة الوحيدات العدائية: الدراسة الوبائية، التشخيص البيولوجي والعلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيد يونس بوتلاف

المزاد في 15 فبراير 1995 بالخميسات

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: كثرة الوحيدات العدائية، فيروس إيبشتاين-بار، علم الأوبئة، تشخيص، اختبار وجود الأجسام المضادة الغيروية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد غوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة مريم الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة