

Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse


Urs Karrer^a, David Nadal^b

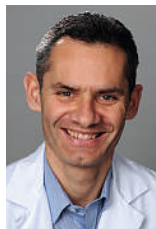
^a Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Winterthur

^b Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital Zürich

Quintessence

- La mononucléose infectieuse (MI) est un syndrome clinique aigu caractérisé par fièvre, tonsillopharyngite et lymphadénopathie cervicale bilatérale. Dans 85–90% des cas, la MI est provoquée par une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV).
- Il y a typiquement dans le sang une lymphocytose absolue et relative (>4000 lymphocytes/ml, resp. >50% des leucocytes), avec lymphocytes atypiques reflétant une réponse immunitaire antivirale excessive. C'est elle qui est la grande responsable de la symptomatologie clinique.
- Le diagnostic différentiel de la MI, en plus de l'infection aiguë à EBV, comprend notamment d'autres infections aiguës à VIH, cytomégalovirus, toxoplasmes, virus de l'herpès humain 6 et 7 et l'angine à streptocoques.
- Avec une clinique, une épidémiologie et une formule sanguine typiques, un monotest positif suffit à confirmer le diagnostic. Avec une présentation atypique ou un monotest négatif, l'étiologie doit être précisée par examens sérologiques spécifiques de l'EBV.
- Le traitement de la MI à EBV est symptomatique. Les corticostéroïdes ne doivent être envisagés que pour ses complications ou ses évolutions graves, et les antiviraux qu'en cas d'immunosuppression très marquée.

L'expression mononucléose infectieuse (MI) désigne un syndrome caractérisé par la triade clinique fièvre, tonsillopharyngite et lymphadénopathie cervicale bilatérale, de même que par une lymphocytose et des lymphocytes atypiques sur le frottis sanguin (fig. 1A–D ). Dans 85–90% des cas, la MI est provoquée par une infection aiguë par le virus d'Epstein-Barr (EBV) et correspond à la fièvre ganglionnaire de Pfeiffer typique [1]. Dans 10–15% des cas, la cause en est une infection aiguë à cytomégalovirus (CMV), à virus de l'immunodéficience humaine (VIH), et nettement plus rarement à *Toxoplasma gondii* ou aux virus de l'herpès humain (HV) 6 et 7. Du point de vue infectiologique, il est judicieux que le pathogène d'une maladie ressorte de l'expression de son diagnostic. C'est pourquoi en cas de primo-infection à EBV confirmée sérologiquement, il faudrait utiliser les expressions «infection aiguë à EBV» ou «mononucléose infectieuse à EBV». Nous allons ci-dessous traiter différents aspects de l'infection à EBV.



Urs Karrer

Les auteurs n'ont déclaré aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec leur article.

Epidémiologie de l'infection à EBV

Dans le monde entier, >95% des gens sont infectés par l'EBV une fois dans leur existence. Comme tous les autres virus herpétiques humains, l'EBV ne peut être éliminé

de l'organisme après une primo-infection et persiste à vie. La séroprévalence de l'EBV est fonction de l'âge, du status socioéconomique, de l'ethnie et du sexe. Dans les pays non industrialisés, >95% des petits enfants sont déjà infectés par l'EBV. Dans les pays industrialisés par contre, la primo-infection est nettement plus tardive depuis ces 50 dernières années. Il n'y a pas de chiffres pour la Suisse. Mais aux Etats-Unis, dans la population blanche, quelque 40% des enfants de 5 ans sont séropositifs pour l'EBV. Ce pourcentage augmente à 55% à 14 ans et à pratiquement 80% à 19 ans [2]. Une primo-infection à EBV chez les enfants de moins de 5 ans ne donne pratiquement jamais une MI. L'incidence de la MI est la plus haute chez les jeunes gens de 15 à 25 ans [3]. La séroprévalence de l'EBV est si élevée après 30 ans qu'en valeur absolue, moins d'infections aiguës à EBV peuvent provoquer une MI. Mais il peut y avoir des réactivations et réinfections pendant toute la vie, dont l'évolution clinique est généralement muette.

Transmission

L'EBV se transmet principalement par contact étroit avec la salive. Chez les petits enfants, la transmission se fait par gouttelettes de la part des parents, frères et sœurs ou camarades de jeu, et chez les adolescents et jeunes adultes typiquement par les baisers. Contrairement au CMV, il n'y a pas de transmission verticale de l'EBV pendant la grossesse. Malgré que l'EBV, tout comme le CMV, puisse être mis en évidence dans le lait maternel, la séroprévalence de l'EBV chez les nourrissons allaités est comparable à celle des enfants nourris au lait en poudre [4]. Les EBV maternels ont probablement des anticorps spécifiques qui sont transmis au nourrisson par voie transplacentaire (IgG) ou par le lait maternel (IgA), et ont ainsi une fonction protectrice. Une transmission sexuelle de l'EBV est possible, mais joue épidémiologiquement un rôle de second ordre par rapport à la transmission salivaire [5]. Indépendamment de la symptomatologie clinique, des virus infectieux sont éliminés dans la salive pendant au moins 6 mois après la primo-infection à EBV [6–7]. Dans les analyses transversales, 10–15% des adultes sains ont une excrétion oropharyngée d'EBV asymptomatique [8].

Virus et pathogénèse

L'EBV fait partie du groupe des virus herpétiques humains gamma, et après une coévolution pendant des

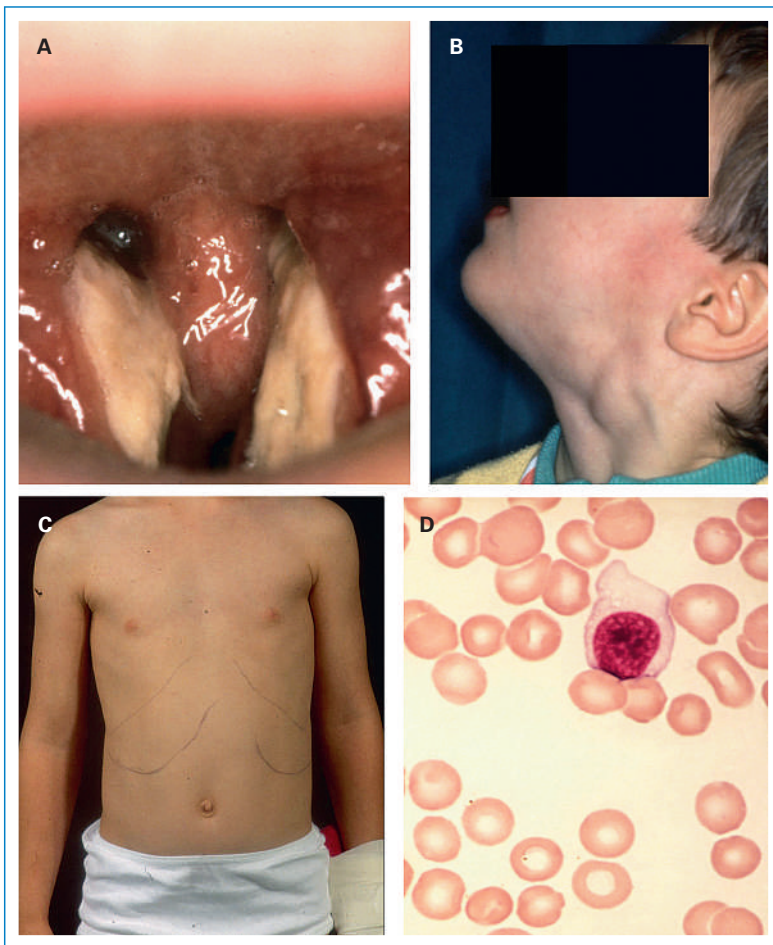




Figure 1
Découvertes typiques d'une mononucléose infectieuse à EBV.
A Amygdalite
B Lymphadénopathie cervicale
C Hépatosplénomégalie
D Lymphocytes atypiques sur le frottis sanguin

millions d'années, il est extrêmement bien adapté à son hôte humain. Ce virus a un génome ADN bilinéaire, codant pour env. 100 protéines. Les particules virales infectieuses sont composées d'ADN enrobant des protéines «core», la nucléocapside, d'une matrice amorphe (ou tégument) et d'une capsule membraneuse provenant de la membrane cellulaire et «truffée» de glycoprotéines virales. L'EBV a une spécificité d'espèce élevée et ne se réplique pratiquement que dans les cellules épithéliales oropharyngées humaines et dans les lymphocytes B. La figure 2  montre schématiquement le cours d'une infection à EBV dans des lymphocytes B, avec des périodes latentes et lytiques.

Pour infecter les cellules B, la glycoprotéine virale gp350/220 se lie au CD21 (= récepteur 2 du complément = CR2). Ensuite de quoi, l'ADN de l'EBV est incorporé dans le noyau de la cellule, où il se trouve sous forme de molécule circulaire semblable à un plasmide, mais sans s'intégrer dans l'ADN de sa cellule hôte. Il est admis qu'après la primo-infection, l'EBV provoque tout d'abord une infection latente dans les cellules B des amygdales [9]. Le génome de l'EBV y persiste sous forme d'ADN épisomal, mais aucune particule virale infectieuse n'est produite, pratiquement aucune cellule hôte n'est détruite

et seulement très peu de protéines virales sont exprimées. Il n'y a donc initialement aucune réponse immunitaire antivirale notable et aucun symptôme clinique. Les cellules B infectées par l'EBV sont protégées de l'apoptose et se différencient par réaction du centre germinatif en cellules mémoires à longue durée de vie. C'est ainsi que le virus latent se dissémine dans tout le système lymphatique et réticulo-endothélial [9]. L'EBV est en outre bien installé dans une cellule hôte à longue durée de vie, de laquelle une réactivation avec production lytique de particules virales peut en tout temps démarrer. Une réactivation n'a cependant de sens que dans l'oropharynx, vu que ce n'est qu'avec une telle infection que la transmission à un nouvel hôte peut se faire. Pendant l'infection latente, toute mitose de cellule B implique la duplication de l'ADN viral avec transmission à parts égales aux cellules filles, et ceci même lors de réponses immunitaires à d'autres antigènes. Il se produit une multiplication à la fois du réservoir d'EBV et des «fabriques» potentielles d'EBV.

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. Balfour et al., dans leur étude prospective chez des étudiants, ont montré que l'importance de la symptomatologie de la MI est en meilleure corrélation avec le nombre de cellules T CD8+ et NK circulantes qu'avec la charge virale de l'EBV [7]. A la phase aiguë de la MI, souvent plus de 80% des lymphocytes circulants sont des cellules T CD8+ spécifiques de l'EBV. Sur le frottis sanguin, ils sont visibles sous forme de lymphocytes atypiques «mononucléés», d'où dérive l'appellation mononucléose (fig. 1D). La réponse immunitaire des cellules B spécifique de l'EBV est elle aussi dirigée d'abord contre les antigènes lytiques de l'EBV, comme l'antigène de la capsid virale (VCA), ce qui est mis à profit dans le diagnostic sérologique (fig. 3 .

Malgré que les réactions virologiques et immunologiques n'aient pas encore pu être étudiées à la période d'incubation, il doit y avoir localement, dans l'oropharynx, et peut être aussi au niveau systémique, une réplication d'EBV avec production de particules virales infectieuses. Il est probable que le programme de réplication d'EBV lytiques soit activé par la différenciation plasmocytaire de cellules B avec infection latente. Sans quoi la réponse immunitaire initiale fulminante contre les protéines lytiques de l'EBV ne pourrait pas s'expliquer. Ce n'est qu'après plusieurs mois que la réponse immunitaire spécifique se dirige progressivement contre des antigènes latents d'EBV, tel l'antigène nucléaire EBNA-1 (fig. 3). Une réponse immunitaire spécifique puissante contre l'EBV est indispensable pour freiner l'infection aiguë à EBV, et faire échec à vie aux virus persistants, réactivants et réinfectants et aux cellules B avec infection latente, qui ont tendance à la transformation oncogène. En cas d'immunodéficience cellulaire, immédiatement après la primo-infection ou ultérieurement, il peut y avoir des complications potentiellement fatales et différentes néoplasies, surtout lymphatiques. Nul ne sait exactement

pourquoi la primo-infection à EBV ne se manifeste par une MI qu'après l'âge de 5 ans, mais une réponse immunitaire plus modérée est supposée chez les petits enfants. Au cours de la MI, il y a également une stimulation de cellules B polyclonales, avec production d'IgM contre de très nombreux antigènes non apparentés à l'EBV. C'est

ce qu'utilise le monostest pour le diagnostic, dans lequel ces IgM sont mises en évidence sous forme d'anticorps appelés hétérophiles, par agglutination d'érythrocytes chevalins ou bovins. Par auto-immunité, la stimulation de cellules B polyclonales peut parallèlement contribuer aux complications (hémolyse, thrombopénie, syndrome de Guillain-Barré) et donner des résultats faux positifs de certains tests sérologiques (par ex. IgM spécifiques du CMV) [10].

Présentation clinique

La triade classique de la MI à EBV comprend fièvre, tonsillopharyngite et lymphadénopathie cervicale bilatérale. A cela viennent la plupart du temps s'ajouter fatigue et épuisement. Les patients se plaignent souvent d'une très importante dysphagie, de même que de céphalées avec inappétence, sudations, frissons et toux (tab. 1) [1]. Les prodromes typiques sont une température subfébrile et une intolérance à l'effort de quelques jours à semaines. Les symptômes de refroidissement tels que rhinorrhée et éternuement parlent contre une MI aiguë.

L'examen clinique des adolescents et jeunes adultes montre presque toujours des ganglions lymphatiques cervicaux augmentés de volumes de manière symétrique, ce qui est typique (fig. 1B), puis fièvre et pharyngite avec grosses amygdales enflammées, présentant souvent des points ou membranes blanchâtres (fig. 1A). Chez env. 50% des patients maigres, une splénomégalie parfois douloureuse peut être palpée (fig. 1C). Sans antibiothérapie, il n'y a que rarement un exanthème significatif. De manière générale, plus le patient est jeune (<10 ans), plus la symptomatologie est discrète; plus il est âgé (>30 ans), plus la triade classique est incomplète. Lors d'une observation précise dans une étude clinique prospective chez des étudiants EBV-négatifs à la base, l'infection à EBV s'est manifestée par une MI typique chez 77%, 12% ont présenté des symptômes atypiques et 11% sont restés cliniquement muets [7].

Examens de laboratoire

L'anomalie la plus frappante de l'infection aiguë à EBV avec MI est la lymphocytose absolue et relative (>4000/ml et >50% des leucocytes) avec >10% de lymphocytes atypiques (fig. 1D). Il y a souvent aussi une anémie, une neutropénie et une thrombopénie discrètes. La vitesse de sédimentation (VS) et la protéine C-réactive (CRP) sont généralement (parfois nettement) augmentées, témoins de l'inflammation aiguë. Les tests hépatiques légèrement pathologiques, avec augmentation des transaminases jusqu'à 5 fois leurs normes, sont très fréquents.

Evolution et complications aiguës

L'infection aiguë dure en moyenne 12–18 jours. Après quoi la convalescence n'est souvent que lente sur 2–4 se-

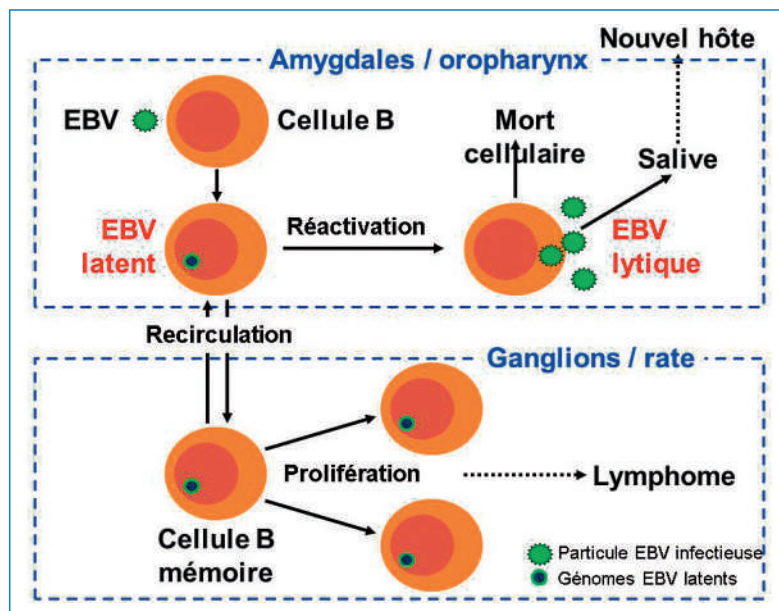


Figure 2

Infection à EBV latente et lytique des cellules B.

L'EBV infecte les lymphocytes B dans les amygdales et y établit une infection latente. Il peut y avoir une réactivation locale avec infection à EBV lytique, production et élimination de particules virales infectieuses dans la salive. L'EBV parvient dans l'ensemble du système lymphatique via les cellules B mémoires ayant une infection latente, et est également amplifié lors de chaque prolifération de ces cellules. Une recirculation de cellules B mémoires infectées dans les amygdales, avec réactivation locale de l'EBV, est en tout temps possible. Cette infection latente à EBV peut être à l'origine d'une transformation des cellules B et de lymphomes.

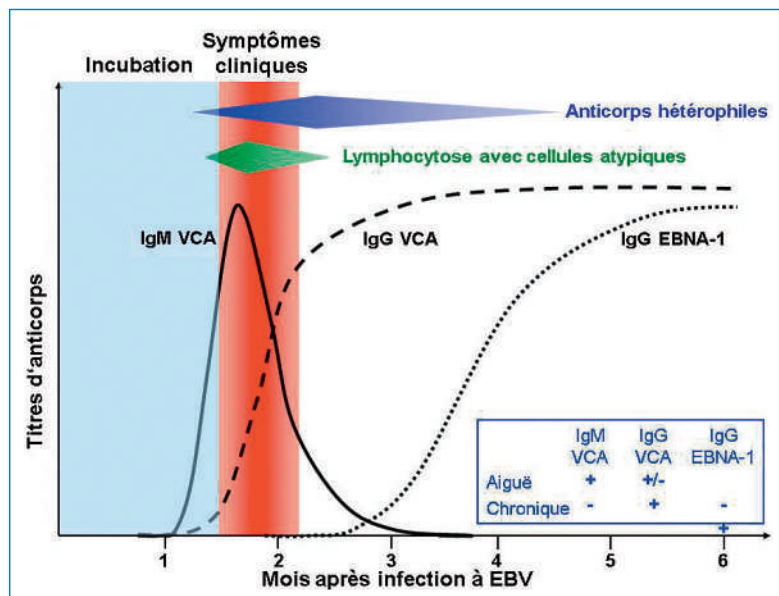


Figure 3

Evolution schématique d'une infection aiguë à EBV avec période d'incubation, symptômes cliniques de MI, lymphocytose et paramètres sérologiques (anticorps hétérophiles, IgM et IgG antiVCA et IgG antiEBNA-1). L'évolution sérologique pendant la période d'incubation est une extrapolation. L'encadré bleu montre la constellation sérologique typique d'une infection à EBV aiguë ou ancienne (= chronique).

VCA: antigène capsidique virale (lytique); EBNA: antigène nucléaire de l'EBV (latent).

Tableau 1

Symptômes, status et importants paramètres de laboratoire en cas d'infection aiguë à EBV, CMV et VIH chez les jeunes adultes (en %).

	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
Anticorps hétérophiles (monotest)	85–95	<5	<5

* Lymphocytose très rare. Dans >80% des infections à VIH aiguës, lymphopénie.

maines. Un état fébrile prolongé ou récidivant est possible pendant plusieurs semaines. Les 2/3 des patients sont asymptomatiques 1 mois après leurs premiers symptômes et retrouvent leur pleine forme 2–4 semaines plus tard. 5–10% se plaignent encore d'une fatigue significative après 6 mois, sans aucune relation avec le syndrome de fatigue chronique [11].

Complications locales

L'œdème du palais mou et des amygdales peut être marqué au point de gêner la respiration et de provoquer un stridor inspiratoire. Dans de très rares cas (0,1–0,5%), spontanément ou après traumatisme bagatelle, il peut y avoir une rupture de rate avec hémorragie intrapéritonéale. Pratiquement toutes les ruptures de rate associées à l'EBV surviennent au cours des 3 premières semaines de la maladie. La splénectomie doit être évitée dans toute la mesure du possible, en raison de ses conséquences immunologiques négatives.

Complications neurologiques

Au décours d'une infection aiguë à EBV, il peut se produire un syndrome de Guillain-Barré, des parésies des nerfs crâniens (du facial surtout), une méningite, méningoencéphalite et myélite, de même qu'une névrite ou radiculite. Ces complications neurologiques sont entièrement réversibles dans la plupart des cas.

Complications hématologiques

A la phase aiguë de l'infection à EBV, il y a souvent une anémie, une neutropénie et une thrombopénie transitoires, ou une activation de la coagulation. Les cytopénies graves et prolongées sont rares et peuvent se manifester

par une anémie aplastique ou hémolytique, de même que par une immunothrombopénie ou un purpura thrombotique-thrombocytopénique. Une coagulation intravasculaire disséminée ou un syndrome hémophagocytotique acquis avec inflammation systémique incontrôlée ont été décrits dans des cas isolés. Une MI peut simuler une leucémie lymphatique aiguë, avec tout ce qu'implique un tel diagnostic et parfois même mise en route d'une chimiothérapie.

Deux syndromes potentiellement dangereux, surtout chez les enfants, ont une base génétique bien précise: l'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) et le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP). Dans la HLH, à transmission autosomale récessive, les cellules B infectées par l'EBV ne peuvent être éliminées par les cellules T cytotoxiques et NK en raison d'une machinerie cytotoxique défectueuse. Il se produit une «tempête de cytokines» inflammatoires avec activation des macrophages et hémophagocytose [12]. Dans le XLP, en raison d'une déficience dans l'apoptose, la prolifération des cellules B et la réaction immunologique induites par l'EBV ne peuvent plus être abaissées ni freinées, et ces enfants présentent une immunopathologie et une lymphoprolifération rapidement progressives [13].

Autres complications

De légères ascensions des transaminases (jusqu'à 5 fois leurs normes) sont très fréquentes dans une infection aiguë à EBV, mais une hépatite symptomatique avec ictère est rare. Des cas isolés de néphrite interstitielle, de grave pneumonie imposant une ventilation mécanique, de périmyocardite et d'autres complications organiques ont été publiés ces 50 dernières années, mais avec une séroprévalence >95% ils doivent être considérés comme des raretés médicales.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel de la MI, à part l'infection aiguë à EBV, comporte en premier lieu des infections aiguës à CMV, VIH, streptocoques du groupe A, toxoplasmes, de même que de très rares infections à HHV-6, HHV-7, Parvovirus B19 ou Bartonella [1]. Il est impossible de distinguer une infection aiguë à EBV d'une infection aiguë à CMV ou VIH (tab. 1).

Entrent également dans le diagnostic différentiel des infections virales aspécifiques à rhino-, corona-, adéno- ou (para)influenza-virus. En plus du caractère saisonnier parfois marqué, absent avec l'EBV, les symptômes de refroidissement typiques dominant avec les rhino-, corona- et adénovirus. Avec les virus (para)influenza, les myalgies/arthralgies à début brusque et la fièvre sont au premier plan, mais sans la lymphadénopathie, et la tonsillopharyngite est plutôt discrète.

Diagnostic

La figure 3 montre l'évolution de la symptomatologie clinique, de la lymphocytose et des paramètres sérologiques au cours d'une MI à EBV. En plus de l'examen

clinique permettant d'objectiver la fièvre, la tonsillopharyngite, la lymphadénopathie et l'hépatosplénomégalie, les examens de laboratoire de routine suivants sont indiqués chez des patients par ailleurs en bonne santé: formule sanguine avec répartition, transaminases (ALT meilleure que AST) et CRP.

Avec une clinique typique et une lymphocytose nette à la formule sanguine, un monostest positif des anticorps hétérophiles peut suffire pour poser le diagnostic de MI aiguë à EBV (fig. 4, zone bleue). Dans une telle situation, la spécificité du monostest est d'env. 95%. Un monostest négatif par contre ne permet pas d'exclure une infection aiguë à EBV, surtout à la phase précoce (sensibilité chez l'adulte ~75%; nettement plus faible chez les petits enfants). Chez les enfants, et si la clinique est atypique ou le monostest négatif, la confirmation doit se faire par sérologie spécifique de l'EBV.

Le programme sérologique complet comprend les IgM et IgG antiVCA, de même que les IgG antiEBNA-1 et atteint chez les immunocompétents une sensibilité de 95–100% et une spécificité de 90–95% pour le diagnostic d'infection aiguë à EBV [14]. Dans une MI aiguë à EBV, les IgM antiVCA sont pratiquement toujours positives, de même que les IgG antiVCA en raison de la

longue période d'incubation. Les IgG spécifiques antiEBNA-1 par contre sont encore négatives à la phase aiguë (fig. 3). La présence d'IgG antiEBNA-1 exclut une infection aiguë à EBV avec une très grande probabilité, au cas où la prise de sang a été faite dans les 4–6 semaines suivant le début des symptômes (valeur prédictive négative 96–100%) [15]. Chez les adultes, le dosage des IgG antiEBNA-1 peut être demandé comme «Rule-out-Test» initial dans un algorithme par étapes économique (fig. 4 [a], zone noire).

Les sérologies de l'EBV avec uniquement IgM antiVCA positives doivent être interprétées avec une grande prudence, car il peut s'agir de réactions croisées aspécifiques lors de pathologies inflammatoires d'autres étiologies [15]. Dans de tels cas, une sérologie de contrôle doit être demandée 2–4 semaines plus tard, pour confirmer une séroconversion des IgG antiVCA. Il faut en outre rechercher activement d'autres diagnostics cliniquement envisageables. Il peut y avoir des IgM antiVCA positives en même temps que des IgG antiEBNA-1 positives: une telle constellation parle contre une infection aiguë à EBV, et ne témoigne pas nécessairement d'une réactivation ou d'une réinfection; elle est la plupart du temps aspécifique.

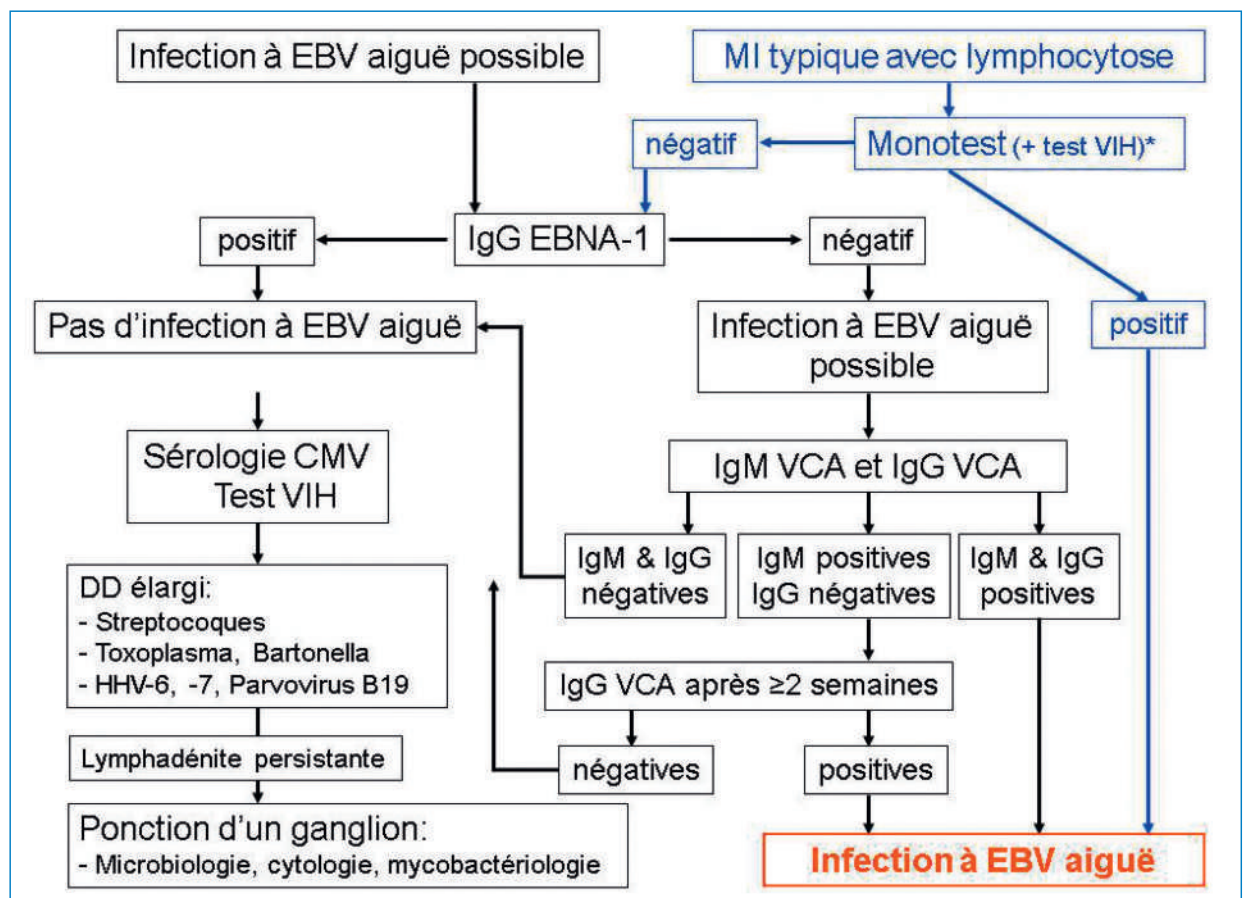


Figure 4

Algorithme diagnostique pour une infection à EBV chez les adultes.

Avec une clinique de MI typique et une lymphocytose à la formule sanguine (= haute probabilité prétest d'infection aiguë à EBV), une infection aiguë à EBV peut être directement diagnostiquée par un monostest positif (bleu).

* Est en outre recommandé un test VIH chez une personne sexuellement active.

Avec une probabilité prétest clinique très faible d'infection à EBV aiguë et/ou un monostest négatif, la présence d'IgG antiEBNA-1 permet d'exclure une infection aiguë à EBV (noir). Les examens suivants sont fonction du résultat des IgG antiEBNA-1.

HHV: virus herpétique humain, VCA: antigène capsidale virale, EBNA: antigène nucléaire de l'EBV.

Lors de toute infection aiguë confirmée par monostest ou sérologie EBV, un test VIH doit être demandé en plus chez les adolescents et jeunes adultes. En fonction de la présentation clinique, d'autres examens susceptibles d'être indiqués pour le diagnostic, le traitement et le pronostic évolutif (par ex. rassurer le patient), sont la sérologie CMV (IgM et IgG), le frottis de gorge rapide pour streptocoques et éventuellement les sérologies pour toxoplasmose, HHV-6, HHV-7, Parvovirus B19 ou Bartonella. En cas de lymphadénite cervicale prolongée et/ou marquée (≥ 4 semaines, ≥ 2 cm), une ponction à l'aiguille fine doit être envisagée chez l'adulte, pour cytologie, bactériologie et mycobactériologie.

Traitement

Le traitement de l'infection aiguë à EBV est purement symptomatique avec liquides, paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, contre la fièvre et les douleurs. Les antiviraux tels qu'aciclovir ou valaciclovir ne doivent pas être utilisés chez les patients immunocompétents. Ils diminuent certes la réplication d'EBV lytiques dans l'oropharynx, de manière transitoire, mais n'ont aucun effet sur la gravité ni sur l'évolution de la maladie aiguë, pas plus que sur l'incidence et le type des complications tardives [1].

Les corticostéroïdes ne doivent pas non plus être utilisés dans une MI sans complication. Ils ne doivent être envisagés qu'en cas de graves réactions inflammatoires systémiques, de cytopénie significative ou de complications locales telles que stridor ou (menace de) rupture de rate; la dose est de 1–2 mg de prednisone/kg de poids corporel/jour, avec sevrage rapide. Même si l'efficacité des stéroïdes n'est qu'insuffisamment confirmée dans la littérature scientifique, la plupart des experts les utilisent dans des cas isolés. Il n'y a pour l'heure aucune preuve certaine que dans la MI, les corticostéroïdes augmentent l'incidence des lymphomes à EBV ou d'autres complications tardives.

EBV et sport

En raison de son incidence élevée chez les jeunes de 15 à 25 ans, la MI touche très souvent des sportifs amateurs ou de pointe. Les médias parlent toujours de grands sportifs ayant reculé dans leur carrière sportive après une MI. Avec le risque de rupture de rate et de fatigue chronique, il faut rechercher EBV, CMV et VIH chez un sportif ayant des symptômes compatibles avec une MI. Si une infection aiguë à EBV ou CMV est confirmée, une interdiction absolue de sport est généralement indiquée tant que le patient est fébrile. Dès que les problèmes s'atténuent et que le traitement symptomatique est interrompu, il peut reprendre un entraînement aérobique prudent, nettement inférieur à son seuil de performance habituel (hometraining, petit jogging, etc.). La durée d'entraînement peut être augmentée jour après jour, pour autant que la durée de récupération complète après une unité d'entraînement n'augmente pas.

Dans la prévention d'une fatigue chronique, pour ce qui est de l'intensité de l'entraînement, il est capital de respecter les limites physiques en partie nettement réduites.

En fonction du sport et de la gravité clinique de la MI, les sportifs de haut niveau doivent absolument faire une pause de compétition de 6–12 semaines. Mais il se peut qu'ils doivent attendre 6(–12) mois avant de retrouver leur niveau de performance précédent [16]. Pour les sports à risque de traumatisme abdominal (combat et sports de contact, football, ski, cyclisme, etc.), l'interdiction est absolue dans les 3–4 semaines suivant le début des symptômes de MI à EBV, car selon la littérature il y a un risque significativement accru de rupture de rate [17]. Pour les sports de contact et à risque, un examen échographique de la rate est vivement conseillé après 4 semaines. En cas de splénomégalie significative ($\geq 1,5$ fois la taille normale), le patient doit renoncer pendant 4 semaines encore à pratiquer tout sport de contact et à risque.

EBV et lymphomes

L'EBV est un virus oncogène qui joue un rôle pathogénétique déterminant dans le carcinome nasopharyngé et différentes néoplasies lymphatiques [18]. En raison de l'incidence variable et des entités lymphomateuses, il est judicieux de faire la distinction entre le rôle de l'EBV dans la genèse des lymphomes chez les immunocompétents et celui chez les immunosupprimés.

Chez les immunocompétents, l'association EBV et lymphome de Burkitt (BL) endémique est la mieux connue, car Epstein, Achong et Barr ont pu démontrer pour la première fois en 1964 la présence de ce virus dans des cultures de biopsies de BL par microscopie électronique [19]. Le BL endémique est pratiquement 100% EBV-positif sous les tropiques, et le sporadique 10–30%. L'EBV est en outre présent dans env. 10% des lymphomes diffus à cellules B géantes. Env. 40% des lymphomes de Hodgkin (HL) sont associés à l'EBV. Il s'agit surtout de formes se manifestant à un âge avancé, de très mauvais pronostic. Fait intéressant, l'EBV est également présent dans le lymphome angio-immunoblastique T.

Chez les patients souffrant d'une immunodéficience immunitaire cellulaire, les lymphomes sont nettement plus fréquents; 70–100% sont EBV-positifs. Ce fait souligne bien qu'un suivi immunologique à vie de l'EBV est nécessaire pour faire échec aux cellules B infectées par l'EBV et prévenir leur transformation maligne. Tous les lymphomes cérébraux des immunodéficients sont EBV-positifs. Les patients VIH non traités ont un risque 60–200 fois plus élevé de développer un lymphome. Ce risque n'est que partiellement réduit par un traitement anti-rétroviral efficace [20].

Après transplantations d'organes, selon l'organe et le degré d'immunosuppression, le risque de Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD), dû à env. 80% à l'EBV, est significatif. Le plus élevé, de 15–20%, est présent après transplantation pulmonaire ou si un receveur EBV-négatif reçoit un organe d'un donneur EBV-positif. Le risque de lymphome à EBV est multiplié par 2–4 chez les patients souffrant de maladies auto-immunes tels qu'arthrite rhumatoïde (AR), syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé (LED) ou sarcoïdose. Mais nul ne peut affirmer que ce risque est soit dû à ces maladies (par ex. par hyperactivité inflammatoire avec stimulation de cellules B), soit secondaire au traitement immunosuppresseur.

EBV et maladies auto-immunes (sclérodémie généralisée, lupus érythémateux disséminé, arthrite rhumatoïde)

L'EBV a été associé à différentes maladies auto-immunes à plusieurs reprises depuis les années 70 [21]. Pour la sclérodémie généralisée (SG) et le LED, il y a une évidence séro-épidémiologique d'une association, plus marquée chez les jeunes en raison de la prévalence généralement plus faible de l'EBV. James et al., dans leur étude de contrôle de cas chez des enfants et jeunes adultes ayant un LED, ont trouvé une séroprévalence EBV de 99% (116/117), alors que 70% (107/153) seulement des témoins étaient EBV-positifs (OR 50; $p < 10^{-11}$) [22]. Ces chiffres sont semblables pour la SG chez les enfants, mais les collectifs et la signification sont inférieurs: 83% de séropositivité EBV chez les patients, 42% chez les témoins ($p < 0,001$) [23]. Ces différences sont moins marquées chez les adultes, vu que même chez les témoins non malades, la séroprévalence EBV atteint >90%. Certains auteurs doutent même qu'il existe des patients ayant une SG confirmée et qui soient vraiment EBV-séronégatifs [24]. Les personnes ayant fait une MI symptomatique à EBV ont en outre un risque 2 fois plus élevé d'avoir plus tard une SG [25]. Ces associations épidémiologiques sont absentes dans l'AR.

Il y a par contre dans l'AR, le LED et la SG, de très nombreuses études virologiques et immunologiques qui montrent chez ces patients une activité nettement plus marquée de l'EBV, avec plus de cellules B ayant une infection latente. Une réponse immunitaire spécifique contre l'EBV, cellulaire et humorale, parfois supprimée, parfois accentuée est décrite, et ceci indépendamment du traitement immunomodulateur [21]. Il n'a pas encore pu être exclu que l'hyperactivité inflammatoire dans ces différentes maladies auto-immunes soit responsable de l'hyperactivité de l'EBV, ni de la défense immunitaire pathologique contre l'EBV. La question cruciale de ce que sont l'étiologie et l'effet n'a donc pas encore trouvé sa réponse définitive.

EBV et syndrome de fatigue chronique contre infection à EBV active

L'ancienne hypothèse qu'une MI à EBV, ou une infection à EBV persistante, pourrait être responsable du syndrome de fatigue chronique, a été réfutée il y a 25 ans déjà par des études sérologiques et épidémiologiques [26]. Il y a par contre, en Asie surtout, des patients extrêmement rares qui, après une infection aiguë à EBV, ne sont pas en mesure de mettre fin à la réplication de virus lytiques systémiques, et développent une infection à EBV active chronique [27]. Même 6 mois après leur infection aiguë, ils ont, en plus de symptômes cliniques aspécifiques, une infection chronique (fièvre intermittente, perte pondérale, fatigue, intolérance à l'effort), des signes histologiques d'atteinte organique significative, dans le sens de pneumonie, hépatite, hémophagocytose, uvéite et/ou lymphadénite, avec présence marquée d'ADN, ARN ou protéines d'EBV dans ces tissus. Leur réponse immunitaire humorale et cellulaire contre les antigènes lytiques de l'EBV reste en outre fortement stimulée. La plupart des patients ayant une telle infection à EBV active chronique ont un mauvais pronostic et meurent quelques années plus tard d'une pancytopenie avec hypogammaglobulinémie ou lymphomes. La pathogenèse n'est pas encore définitivement précisée, une défectuosité ou dysrégulation immunitaire est suspectée. Les traitements antiviraux à long terme ne présentent aucun avantage certain, quelques patients ont pu être traités efficacement par immunothérapie adoptive ou transplantation de moelle.

Correspondance:

Dr Urs Karrer
Kantonsspital Winterthur
Brauerstrasse 15
CH-8401 Winterthur
[urs.karrer\[at\]ksw.ch](mailto:urs.karrer[at]ksw.ch)

Références

Vous trouverez la liste complète des références sous www.medicalforum.ch.