

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB - BLIDA 1-



FACULTE DE MEDECINE.
DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

**Les infections à *Cytomégalo*virus et à *Epstein-Barr* virus
au niveau du CHU Frantz Fanon – Blida.**

(Mai 2015 - Décembre 2018) :

Aspects épidémiologiques et diagnostiques.

Mémoire de fin d'études (Session: Juillet 2019)

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en pharmacie.

Présenté par :

- TELITEL Samira

Devant le jury :

- **Pr BENMOUSSA. F** : Maître de conférences hospitalo-universitaire enPrésidente.
Psychiatrie – EHS Psychiatrie - BLIDA.
- **Dr CHIALI. N** : Maître-assistant hospitalo-universitaire en.....Examineur.
Médecine interne - CHU Douera - ALGER.
- **Dr FOUATHIA. A** : Maître-assistant hospitalo-universitaire en.....Examineur.
Microbiologie - EHS Militaire - STAOUELI.
- **Dr MAHFOUD. M** : Maître-assistant hospitalo-universitaire en.....Promoteur.
Microbiologie - CHU Frantz Fanon - BLIDA.

Année universitaire : 2018-2019.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, Je remercie **ALLAH** de m'avoir donné la santé, le courage, la patience de poursuivre mes études, et d'accomplir ce modeste travail.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements avec un grand respect à mon promoteur **Docteur MAHFOUD. M**, pour sa disponibilité, sa compréhension, ses conseils judicieux, son savoir-faire et pour tout effort fait afin de m'aider à avancer dans mon travail.

❖ **A Professeur BENMOUSSA. F:**

Je tiens à vous remercier tout d'abord de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et d'avoir accepté de lire et de juger ce travail.

Je vous pris de croire à mon sincère respect et mes considérations les plus profondes.

❖ **A Docteur CHIALI. N et Docteur FOUATHIA. A:**

Merci d'avoir accepté de faire membre de ce jury et de juger ce travail .Veuillez recevoir mes sincères remerciements et ma profonde gratitude.

❖ **A Dr BENILHA .S :** maître- assistant en épidémiologie et médecine préventive pour son aide et son support qu'elle m'a offert à d'accomplir mon travail, son temps et sa disponibilité.

Je tiens à remercier **Pr ABDI. S** chef du service du laboratoire central de biologie du CHU Frantz Fanon Blida et le personnel d'unité de microbiologie pour m'avoir aidé à accomplir ce travail.

Je tiens à remercier infiniment **Dr HARIKIS. N** chef du service de pharmacie centrale du CHU Douera ainsi que leur personnel pour leur compréhension et leur soutien moral.

Au final, Je remercie également tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Dédicaces

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à :

A MA CHÈRE MÈRE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que t'ai consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je te remercie pour tous le soutien et l'amour que tu m'as porté depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Ce modeste travail soit le fruit de tes innombrables sacrifices. Puisse ALLAH, le très haut, t'accorder santé, bonheur et longue vie.

A MON CHÈRE PÈRE

Qui m'a fourni tous ses efforts, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études. Tes douas m'ont toujours accompagné et m'ont éclairé le chemin. Puisse ALLAH, le tout puissant, vous garder la couronne de ma vie.

*Une spéciale dédicace à **MON MARI MOHAMED** pour son encouragement durant tous ces années, d'être toujours là pour m'écouter, m'aider et me guider à retrouver le bon chemin.*

***A MES CHÈRES SOEURS Nour el houda** et **Khadija**, le secret de mon réussite et mon soutien moral.*

***A MA PETITE FILLE, Ayah** la source de ma joie, je t'aime de tout mon cœur.*

***A TOUS MES AMIES** surtout **HAFSA, SOUMIA** et **HAFSA** même si nos vies ont pris des chemins différents, ne nous permettent plus de nous voir très souvent, c'est toujours un plaisir de vous retrouver.*

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : Synthèse bibliographique.

I. Infection à *Cytomégalo*virus

I. 1.Historique.....	01
I. 2.Classification	01
I. 3.Carte d'identité.....	02
I. 4.Structure de CMV	03
I. 4.1.Enveloppe	03
I. 4.2. Tégument	04
I. 4.3. Capside	04
I. 4. 4. Génome	04
I. 5. Multiplication de virus	05
I. 5. 1. Attachement et la pénétration du virus	06
I.5. 2. Cycle productif	06
A. Phase très précoce IE	06
B. Phase précoce E	07
C. Phase tardive L	07
I. 5. 3. Libération des nouveaux virions	07
I. 6.Epidémiologie	08
I. 6. 1. Modes de transmission	08
A. Transmission horizontale	08
B. Transmission nosocomiale	09
C. Transmission verticale	09
I. 6. 2. Facteurs du risque	09
I. 6. 3. Situation épidémiologique.....	10
A. Situation dans le monde	10
B. Situation aux Etats unis	12
C. Situation dans l'Europe	12
D. Situation en Afrique.....	12
E. Dans le monde Arabe	13
I.7. Physiopathologie d'infection à cytomégalo	14
I. 7. 1. Définition de l'infection à CMV.....	14
I. 7. 2. Primo-infection à cytomégalo	14
I.7. 3. Tropisme cellulaire	15
I. 7. 4. Dissémination sanguine	16
I.7.5. Latence et réactivation	17
I.7. 6. Réponse immunitaire et le mécanisme d'échappement	20
A. Réponse immune	20
a. Réponse immunitaire innée	20
b. Réponse immunitaire adaptative	21

B. Mécanisme d'échappement au système immunitaire	23
I .8. Clinique des infections à Cytomégalovirus	24
I .8.1. Chez l'immunocompétent	24
I .8.2. Chez l'immunodéprimé	25
A. Infection à CMV chez les personnes vivantes avec le VIH	25
B. Infection à CMV chez les transplantées des organes solides	25
C. Infection à CMV chez les personnes transplantées des cellules souches hématopoïétiques	26
D. Infection materno-fœtale et périnatale	28
I.9. Diagnostic	30
I .9. 1. Indications	30
I .9. 2. Prélèvements.....	30
I .9. 3. Diagnostic clinique	31
I .9.4. Diagnostic para-clinique	31
A. Hémogramme	31
B. Frottis sanguin	32
C. Examen cytologique des tissus	33
D. Radiographie thoracique	33
E. Examen fond d'œil (FO).....	34
F. Examen échographique	35
I .9.5. Diagnostic proprement dit (Diagnostic de certitude)	37
A. Diagnostic direct	37
a. Culture viral	37
b. Détection des antigènes viraux	38
b. 1. Antigénémie pp 65	38
b. 2. Détection des Ag de réplication	39
c. Amplification génique (polymerase chain reaction PCR)	39
B. Diagnostic indirect (Diagnostic sérologique)	40
I .10. Attitude thérapeutique	43
I .10 .1. Molécules utilisées	43
I .10 .2. Stratégies thérapeutiques selon le cas d'infection	43
A. Cas d'infection congénitale	43
B. Cas d'un nouveau-né infecté	44
C. Cas d'immunodéprimé	44
I .11. Prophylaxie	45
A. Vaccination.....	45
a. Cas d'infection congénital	45
b. Cas des greffes.....	45
B. Prévention	46

II. Infection à Epstein – Barr virus

II. 1. Historique	47
II. 2. Classification	47
II. 3. Carte d'identité	48
II. 4. Structure	49
II. 4.1. Enveloppe	49
II. 4.2. Capside	49
II. 4.3. Génome	50
II. 4.4. Gènes et protéines	51
II. 5. Multiplication du virus	52
II. 5. 1. Attachement	52
II. 5. 2. Pénétration	52
II. 5. 3. Cycle productif	52
A. Phase très précoce	52
B. Phase précoce	53
C. Phase tardive	53
II. 5. 4. Libération des virions	53
II. 6. Epidémiologie	53
II. 6. 1. Mode de transmission	53
II. 6. 2. Facteur du risque	54
II. 6.3 Situation épidémiologique	55
A. Situation dans le monde	55
B. Situation aux Etats unis	56
C. Situation en Afrique du nord	56
II. 7. Physiopathologie	57
II. 7. 1. Tropisme cellulaire	57
II. 7. 2. Cycle biologique et latence virale	58
II. 7. 3. Réactivation virale	60
II. 7. 4. Réponse immunitaire	60
A. Immunité humorale	60
a. Anti corps anti VCA	60
b. Anti corps anti EA	61
c. Anti corps anti EBNA	61
B. Immunité à médiation cellulaire	61
a. Cellules NK	61
b. Lymphocytes T	62
II. 7. 5. Echappement de système immunitaire	62
II. 8. Clinique	63
II. 8.1. Mononucléose infectieuse (primo-infection de l'EBV)	63
II. 8. 2. Manifestation clinique chez les immunodéprimés	64
A. Syndrome de Purtilo	64
B. Manifestation clinique en cas d'un transplanté (LPTD)	65
C. Manifestation clinique chez les personnes atteints par le VIH	65

a. Leucoplasie chevelue de la langue	65
b. Maladie de Hodgkin	66
c. Lymphomes non Hodgkiniens	66
II. 8. 3. Manifestations malignes associées à l'EBV	66
A. Lymphome de Burkitt.....	66
B. Carcinome du nasopharynx	67
II.9. Diagnostic	69
II.9.1. Indications.....	69
II.9.2. Prélèvement	69
II.9.3. Diagnostic clinique	70
II.9.4. Diagnostic para-clinique	72
A. Formule de numération sanguine	72
B. Biochimie.....	72
C. Frottis sanguin	73
II.9.5. Diagnostic proprement dit (diagnostic de certitude).....	73
A. Diagnostic direct	74
a. Isolement du virus en culture cellulaire	74
b. Immunohistochimie	74
c. Biologie moléculaire.....	75
c. 1. Hybridation in situ	75
c. 2. PCR.....	75
B. Diagnostic indirect (Diagnostic sérologique)	76
a. Diagnostic non spécifique.....	76
b. Diagnostic spécifique	77
b. 1. Immunofluorescence (IF)	78
b. 2. Techniques immuno-enzymatiques (ELISA)	78
II. 10. Attitude thérapeutique	79
II. 11. Prophylaxie	79

CHAPITRE II : MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type et période d'étude.....	80
II. Lieu d'étude.....	80
III. Population d'étude.....	80
III.1. Critères d'inclusion.....	80
III.2. Critères d'exclusion.....	80
IV. Taille d'échantillon.....	80
V. Collecte des données.....	81
VI. Méthode de dosage.....	81
VI.1. Principe d'ELISA.....	81
VI.2. Matériels.....	82
VI.2. A. Matériels non biologiques.....	82
VI.2. B. Matériels biologiques.....	82
VI.3. Protocole d'ELISA indirect.....	83
VI.4. Calculs et interprétation.....	84

VI.4. A. Dosage des anticorps anti CMV.....	84
VI.4. B. Dosage des anticorps anti EBV.....	85
VII. Analyse statistique.....	86
VIII. Considérations éthiques.....	86

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION.

I .Résultats

I. 1. Distribution des patients selon l'année de dépistage.....	87
I. 2. Distribution des patients dépistés selon le sexe	88
I. 3. Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché.....	89
I. 4. Distribution des patients dépisté selon le service	90
I. 5. Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le sexe.....	91
I.6. Distribution des patients dépistés selon le service et le sexe.....	92
I. 7. Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le service	93
I. 8. Interprétation les résultats du dépistage de CMV.....	95
I. 8. A. Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR.....	95
I. 8. B. Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR.....	96
I. 8. C. Distribution des patients à ISR Ig M anti CMV positif selon le sexe et le service	97
I. 8. D. Répartition des patients dépistés à ISR Ig G anti CMV positif en fonction de sexe et de service	98
I. 8. E. Répartition des patients selon le type d'infection à CMV.....	99
I. 9. Interprétation des résultats du dépistage d'EBV.....	100
I. 9. A. Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR.....	100
I. 9. B. Interprétation des IgG anti EBV en fonction des ISR	101
I. 9. C. Répartition des patients à ISR IgM anti EBV positif selon le sexe et le service	102
I. 9. D. Répartition des patients à ISR IgG anti EBV positif selon le sexe et le service	103
I. 9. E. Répartition des patients selon le type d'infection à EBV.....	104
II. Discussions	105

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

RESUME

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Structure de CytomégaloVirus.....	03
Figure 02 : Organisation schématique de génome de CMV.....	05
Figure 03 : Mécanisme d'entrée du HCMV par fusion membranaire.....	06
Figure 04 : Cycle viral lytique de CytomégaloVirus	08
Figure 05 : Séroprévalence mondiale de CMV.....	10
Figure 06 : Infection congénital mondiale.....	11
Figure 07 : Régulation de la latence du CMV par remodelage du MIEP.....	18
Figure 08 : Réponse immunitaire anti CMV.....	22
Figure 09 : Stratégies d'échappement du HCMV à la lyse par les CTL CD8 ⁺ et les cellules NK et à la réponse proliférative des lymphocytes CD4 ⁺	24
Figure 10 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique.....	32
Figure 11 : Cellule infectée par CMV à l'inclusion en œil de hibou.....	33
Figure 12 : Pneumonie interstitielle lobaire inférieure droite.....	34
Figure 13 : Fond d'œil normal à gauche, rétinite à CMV à droite	35
Figure 14 : Signes échographiques cérébraux chez un fœtus infecté par CMV.....	36
Figure 15 : Détection de CMV par culture rapide sur MRC5.....	37
Figure 16 : Résultat positive d'une antigénémie pp65 du CMV.....	38
Figure 17 : Modalité thérapeutique de l'infection à CMV chez les transplantées.....	44
Figure 18 : Structure du virus en microscope électronique	49
Figure 19 : ADN de l'EBV.....	50
Figure 20 : Tropisme d'EBV est déterminé par la présence de la protéine Gp 42.....	57
Figure 21 : Cycle lytique et latence virale	59
Figure 22 : Cinétique des anticorps anti EBV.....	61
Figure 23 : Découvertes typiques d'une mononucléose infectieuse à EBV.....	71
Figure 24 : Lymphomes du Burkitt à différentes localisation.....	71
Figure 25 : Carcinome du nasopharynx.....	72
Figure 26 : Leucoplasie chevelue de la langue.....	72
Figure 27 : Frottis sanguin en cas de MNI présentant lymphocyte T activé.....	73
Figure 28 : Protéine LMP de l'Epstein-Barr virus mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules d'un lymphome.....	74
Figure 29 : Mise en évidence d'un ARN viral dans les noyaux des cellules d'un lymphome par HIS.....	75
Figure 30 : MNI TEST	77
Figure 31 : Répartition des patients selon l'année de dépistage.....	87
Figure 32 : Répartition des patients dépistés selon le sexe.....	88
Figure 33 : Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché.....	89
Figure 34 : Répartition des patients dépistés selon le service.....	90
Figure 35 : Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et du sexe.....	91
Figure 36 : Répartition des patients dépistés selon le service et le sexe.....	92
Figure 37 : Distribution des patients dépistés en fonction de virus et recherché et du service.....	94

<u>Figure 38</u> : Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR.....	95
<u>Figure 39</u> : Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR.....	96
<u>Figure 40</u> : Distribution des patients à IgM anti CMV positif selon le sexe et le service.....	97
<u>Figure 41</u> : Répartition des patients dépistés à Ig G anti CMV positif selon le sexe et le service.....	98
<u>Figure 42</u> : Répartition des patients selon le type d'infection à CMV.....	99
<u>Figure 43</u> : Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR.....	100
<u>Figure 44</u> : Interprétation des Ig G anti EBV en fonction des ISR.....	101
<u>Figure 45</u> : Répartition des patients à Ig M anti EBV positif selon le sexe et le service.....	102
<u>Figure 46</u> : Répartition des patients à Ig G anti EBV positif selon le sexe et le service.....	103
<u>Figure 47</u> : Répartition des patients selon le type d'infection à EBV.....	104

LISTE DES TABLEAUX

<u>Tableau 01</u> : Taxonomie de CMV.....	01
<u>Tableau 02</u> : Carte d'identité de CMV.....	02
<u>Tableau 03</u> : Glycoprotéines d'enveloppe de CMV	04
<u>Tableau 04</u> : Manifestation clinique des organes transplanté infectées par le CMV....	25
<u>Tableau 05</u> : Risques de réinfection et la réactivation de CMV chez les transfusées.....	26
<u>Tableau 06</u> : Taxonomie d'EBV	47
<u>Tableau 07</u> : Carte d'identité d'EBV.....	48
<u>Tableau 08</u> : Nomenclature des protéines de latence de l'EBV et leurs principales fonctions.....	51
<u>Tableau 09</u> : Différents types de prélèvement pour le diagnostic d'infection à EBV.....	69
<u>Tableau 10</u> : Manifestation cliniques associées à l'EBV.....	70
<u>Tableau 11</u> : Indication et interprétation des testes biologiques en fonction de la situation clinique.....	73
<u>Tableau 12</u> : Pathologies et profil sérologique.....	79
<u>Tableau 13</u> : Interprétation des ISR pour déduire les résultats Ig M anti EBV.....	85
<u>Tableau 14</u> : Interprétation des ISR pour déduire les résultats des Ig G anti EBV.....	86
<u>Tableau 15</u> : Répartition des patients selon l'année du dépistage.....	87
<u>Tableau 16</u> : Répartition des patients dépistés selon le sexe.....	88
<u>Tableau 17</u> : Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché.....	89
<u>Tableau 18</u> : Répartition des patients dépistés selon le service	90
<u>Tableau 19</u> : Distribution des patients dépistés en fonction du virus recherché et du sexe.....	91
<u>Tableau 20</u> : Répartition des patients dépistés selon le service et le sexe.....	92
<u>Tableau 21</u> : Distribution des patients dépistés en fonction du virus recherché et du service.....	93
<u>Tableau 22</u> : Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR.....	95
<u>Tableau 23</u> : Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR.....	96
<u>Tableau 24</u> : Distribution des patients à Ig M anti CMV positif selon le sexe et le service.....	97
<u>Tableau 25</u> : Répartition des patients dépistés à Ig G anti CMV positif en fonction de sexe et de service.....	98
<u>Tableau 26</u> : Répartition des patients selon le type d'infection à CMV.....	99
<u>Tableau 27</u> : Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR.....	100
<u>Tableau 28</u> : Interprétation des Ig G anti EBV en fonction des ISR.....	101
<u>Tableau 29</u> : Répartition des patients à Ig M anti EBV positif selon le sexe et le service.....	102
<u>Tableau 30</u> : Répartition des patients à Ig G anti EBV positif selon le sexe et le service.....	103
<u>Tableau 31</u> : Répartition des patients selon le type d'infection à EBV.....	104

SCHEMAS

<u>Schémas 01:</u> Dissémination de l'infection du CMV humain chez l'homme.....	16
<u>Schémas 02:</u> Physiopathologie de l'infection à Cytomégalovirus.....	18
<u>Schémas 03:</u> Conséquences de l'infection à CMV après allogreffe de CSH.....	27
<u>Schémas 04:</u> Transmission materno-fœtale du CMV.....	29
<u>Schémas 05:</u> Interprétation de la sérologie CMV.....	42
<u>Schémas 06:</u> Physiopathologie d'EBV selon le stade de latence.....	68

LISTE DES ACRONYMES

ACV : Aciclovir .

ADN : Acide Désoxyribonucléique .

ALAT : Alanine-Aminotransférase.

ARN : Acide Ribonucléique .

ASAT : Aspartate Aminotransférase.

CHU : Centre Hospitalo-universitaire .

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.

CMV : Cytomégalovirus .

CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques .

CO : Cut Off.

DC-SIGN: Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin.

DNase : Désoxyribonucléase.

DO : Densité Optique.

E: Early.

EBER's: Epstein Barr Encoded Small RNAs.

EBV: Epstein Barr Virus.

EBNA: Epstein Barr Nuclear Antigen.

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique.

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor.

ELISA :Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.

FO : Fond d'Oeil.

GCV: Ganciclovir .

GP :Glycoprotéine.

GVHD : Graft Versus Host Disease (Maladie du greffon contre l'hôte).

HDAC : Histone Déacétylase.

HIS: Hybridation In Situ .

HIV : Humain Immunodéficience Virus.

HLA: Human Leukocyte Antigen.

I: Immediate .

IE: Immediate Early.

IF: Immuno Fluorescence.

IgG : Immunoglobulines de type G.

IL : Inter Leukin .

INF α : Interféron α .

IRS: Internal Repeat Short.

IRL: Internal Repeat Long.

ISR: International Standard Ratio.

IP: Immune Peroxydase.

IV: Intra Vineuse .

Kb: Kilo Base.

kDa: Kilo Dalton.

L: Late.

LAL : Leucémie Aigue Lymphoblastique.

LBA : Liquide Broncho Alveolaire .

LCR : Liquide Céphalorachidien.

LDH: Lactate Dehydrogenase.

LHH : Lympho Histiocytose Hémophagocytaire .

LMA: Late Membrane Antigen .

LMP: Latent Membrane Protein .

LNH: Lymphome Non Hodgkinien.

LOC: Leucoplasie Orale Chevelue.

LT: Lymphocyte T.

LPTD: Lymphoproliferatif Post Transplant Disorder

MGG: May Grünwald Giemsa .

MNI: Mononucléose Infectieuse.

MCP: Major Capsid Protein .

MnCP: Minor Capsid Protein .

MIEP: Major Immediate Early Promoter.

MO: Moelle Ousseuse .

MPP: Minor Capsid Binding Protein .

NKT : Naturel killer T.

NPC: Nasopharynx Carcinoma.

OMS : Organisation Mondial De Santé.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

PDGFR: Platelet Derived Growth Factor Receptor.

PP: PhosphoProtein.

RE : Réticulum Endoplasmique.

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique .

SAP: Signalling Lymphocyte Activation molecule ,SLAM associated protein .

SCP: Smallest Capsid Protein .

SMN: Syndrome Mononucleosique .

SNC : Systeme Nerveux Central .

TCR: T Cell Receptor.

TLR: Toll Like Receptor.

TR: Terminal Repeat .

UI : Unité Internationale.

UL: Unit Long.

US: Unit Short.

VADS : Voie Aero Digestive Supérieure.

VAL : Valaciclovir .

VCA: Viral Capsid Antigen.

VS : Valeur Seuil.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les infections à *Cytomégalo*virus et *Epstein_Barr virus* sont endémiques sans recrudescence saisonnière. La séroprévalence mondiale est entre 40% et quasiment 100%, et 90% à 95% pour le CMV et l'EBV respectivement. Ces deux agents pathogènes appartiennent à la famille des *Herpesviridae*. La primo-infection causée par ces deux virus est le plus souvent inaperçue chez le sujet immunocompétent passant par le syndrome mononucléosique.

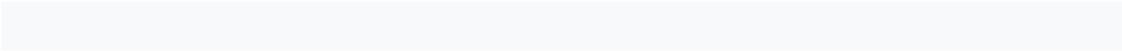
Il existe une grande variabilité d'expression d'infection fœtale à CMV pendant la grossesse qui n'entraîne aucune conséquence, comme être l'origine des séquelles neurosensorielles graves. A ce jour, plus des nouveaux nés infectés pauci et asymptomatiques (90% des cas) ne sont pas détectés en pré ou postnatal.

Le CMV et EBV demeurent sous forme latente et peuvent donner lieu à des réactivations ou à excrétion asymptomatique de virus, ils sont des pathogènes opportunistes chez l'immunodéprimés, patients au stade SIDA ou greffés d'organe ou des cellules souches hématopoïétiques. L'infection à CMV et à EBV pose un problème chez les greffés à cause d'utilisation des immunosuppresseurs. Le pouvoir oncogène d'EBV est associé au lymphome de Burkitt et syndrome lymphoprolifératif post transplantation. Donc le dépistage de CMV et EBV est l'une des stratégies de prévention chez les patients à risque de développer une maladie sévère.

Pour diagnostiquer les infections à CMV et EBV des tests sérologiques sont effectués pour détecter les anticorps dirigés contre VCA, EBNA et EA pour les infections associées à l'EBV et les anticorps dirigés contre la particule virale de CMV. La technique d'ELISA indirecte est utilisée au niveau des postes du travail de virologie d'unité de microbiologie au niveau de laboratoire central de biologie du CHU Frantz Fanon Blida pour révéler le statut immunitaire des patients dépistés en recherchant les Ig M anti EBV VCA, les Ig G anti EBV VCA, les Ig M anti CMV et les Ig G anti CMV.

En Algérie, à notre connaissance, il n'y a pas des chiffres publiés concernant la prévalence de l'infection à CMV et EBV dans la population nationale et régionale.

Le principal enjeu de notre travail consiste d'estimer une séroprévalence globale des deux virus étudiés au CHU Frantz Fanon Blida, évaluer l'incidence des infections à CMV et/ou à EBV chez la population pédiatrique, les transplantés rénaux et les cancéreux et décrire le profil sérologique (Ig M, Ig G) des infections associées aux deux virus chez les patients dépistés au niveau d'établissement.



**CHAPITRE I : SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Infection à Cytomégalovirus

I. 1. Historique :

En 1904, Ribbert, Jesionek et Kiolemenoglou décrivent pour la première fois la présence des grandes cellules à inclusion intranucléaire dans le foie, les poumons, les reins et dans les parotides de fœtus et d'enfants mort-nés. [45]

Le terme cytomégalie (ou maladie des inclusions cytomégaliqes) a été introduit en 1920, et 30 ans plus tard, la microscopie électronique a montré les particules virales dans les cellules à inclusions, mettant en évidence l'étiologie virale de la maladie. [120]

En 1932, Farber a démontré que 12% des enfants morts de pathologie variées possèdent des inclusions cytomégaliqes dans leur glande salivaire, donc le virus a été nommé par « virus des glandes salivaires » [45]. En 1956, Smith a réussi d'isoler le CMV dans des fibroblastes cultivés in vitro du fœtus atteint. [18]

En 1960, Le terme « cytomégalovirus » est donné par Weller et Al en raison de la morphologie des cellules infectées. [45]

I. 2. Classification :

Groupe	Groupe I (ADN à double brin)
Ordre	<i>Herpesvirales</i>
Famille	<i>Herpesviridae</i>
Sous famille	<i>Bétaherpesvirinae</i>
Genre	<i>Cytomégalovirus</i>
Espèce	<i>Cytomégalovirus humain</i>

Tableau 01 : Taxonomie de CMV [139].

I. 3. Carte d'identité :

Nomination	CytomégaloVirus humain
Nomination taxonomique	Herpès virus humain 5 « HH-V5 »
Taille	150 - 200 nm de diamètre
Génome	ADN à double brin, linéaire 230-250 kbp
Réplication	Dans le noyau
Capside	Icosaédrique, de diamètre de 100 nm, 162 capsomères
Tropisme cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cellules endothéliales ✓ Cellules épithéliales ✓ Cellules dendritiques ✓ Macrophage ✓ Fibroblaste ✓ Cellules nerveuses ✓ Cellules musculaires lisses ✓ Hépatocytes
Enveloppe	Elle contient des glycoprotéines <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gp B ✓ Gp H ✓ Gp L ✓ Gp M ✓ Gp N ✓ Gp O
Tégument	Entre l'enveloppe lipidique et les protéines du capsid
Résistance et sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Résistant à -80 c° ✓ La chaleur (50c°-60c°), les PH faibles, les UV et les cycles de congélation et décongélation le détériorent. ✓ Fragile à température ambiante (survie qlq heures à 7 jours) ✓ Sensible à Hypochlorite de sodium 0.5%, glutaraldéhyde, au formaldéhyde, à l'éthanol et le savon.

Tableau 02 : Carte d'identité de CytomégaloVirus [59, 98, 11]

I. 4. Structure de CMV : Comme la plupart des virus, le cytomégalovirus est constitué de différents éléments :

- ✓ L'enveloppe.
- ✓ Le tégument.
- ✓ La capside.
- ✓ Le génome.

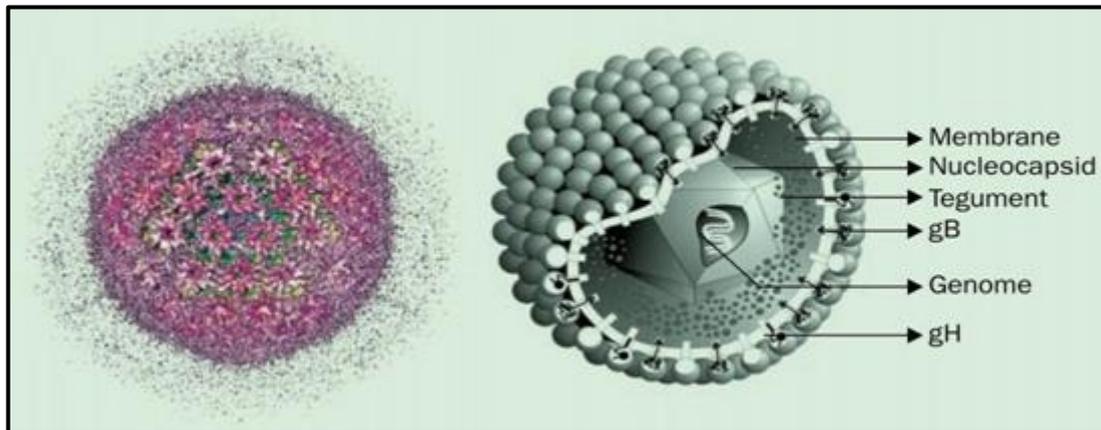


Figure 01 : Structure de Cytomégalovirus [51].

I. 4. 1. Enveloppe :

Elle est composée de bicouche lipidique cellulaire, Elle contient des glycoprotéines transmembranaires exprimées à la surface du virion, notamment: Gp L, Gp O, Gp B, Gp H, Gp M et Gp N. Les quatre dernières sont essentielles pour la production de particules virales infectieuses.

Glycoprotéines		Fonctions
Glycoprotéine B :		<ul style="list-style-type: none"> • Protéine de fusion. • Capable de lier l'héparine • Nécessaire à l'adhésion sur les héparines-sulfates lors de la phase d'adhésion du virus.
Glycoprotéines M et N	Gp M	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La glycoprotéine la plus abondante à la surface virale ➤ Gp M forme un complexe avec la protéine Gp N dans le RE.

	Gp N	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La structure et la variabilité de séquence de Gp N sont spécifiques du HCMV. ➤ La variabilité de sa séquence en acides aminés résulte d'une sélection positive permettant l'échappement à la réponse anticorps. ➤ Gp N permet aussi une interaction avec les héparines-sulfates (7)
Le complexe Gp H/Gp L/GpO	Gp H	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Une cible pour les anticorps neutralisants. ➤ Assurer la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire. ➤ Nécessite la co-expression avec Gp L pour le transport intracellulaire.
	Gp L	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Gp L sert de chaperonne pour la bonne localisation de Gp H.
	Gp O	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Permettre également l'incorporation du complexe Gp H/Gp L dans l'enveloppe.

Tableau 03 : Glycoprotéines d'enveloppe de CMV [99, 100].

I. 4. 2. Tégument :

Le tégument se définit comme l'espace entre l'enveloppe lipidique et les protéines de capsid. Il est amorphe et non structuré. Le tégument comprend un grand nombre de protéines (71 sur les 192 observées dans les virions infectieux). [65]

La majorité des protéines sont phosphorylées. Les principales phosphoprotéines sont : ppUL32 (pp150), qui constitue 20% des protéines de virion, ppUL83 (pp65), ppUL82 (pp71) et ppUL99 (pp28) [59].

I. 4. 3. Capside :

La capsid composée de 162 capsomères présente une structure icosaédrique et mesure environ 100 nanomètres de diamètre [83]. Elle se compose de 12 pentons, 150 hexons et 320 triplexes [59] et cinq protéines forment la capsid codées par cinq séquences :

- *UL86* code pour la protéine **MCP**, c'est la protéine la plus abondante de la capsid (960 copies), elle forme les pentons et hexons.
- *UL85* code pour **MnCP**.
- *UL46* pour **MPP**.

(2 copies **MCP** + 1e copie **MPP** forment des trimères et viennent se positionner entre les pentons et les hexons)

- *UL48-49* codent pour **SCP**, nécessaire à l'assemblage des particules virales infectieuses.
- *UL80* pour des protéines d'assemblage [20].

I. 4. 4. Génome :

Le génome du HCMV est une molécule linéaire bicaténaire, enroulée autour d'un noyau des protéines. Il comporte 230 – 250 kbp. C'est le plus grand génome des *Herpèsvirus* humain. Le génome se divise en 2 séquences uniques : une séquence courte unique (US) et une séquence longue unique (UL).

La région UL est encadrée par des séquences répétées *TRL* et *IRL*, alors que les séquences *TRS* et *IRS* entourent la région US. Les séquences répétées terminales sont toujours présentes [107].

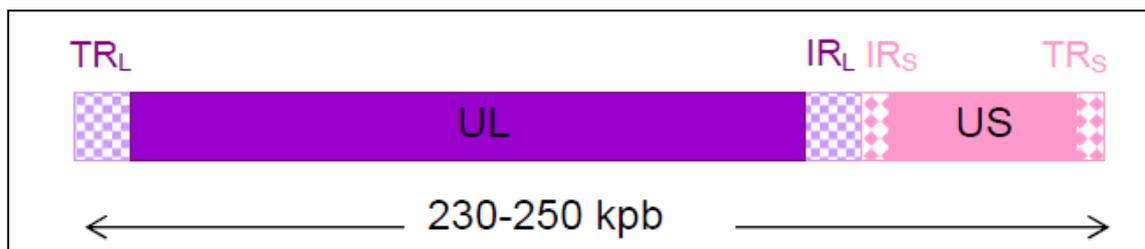


Figure 02 : Organisation schématique de génome de CMV.

De nombreuses protéines de CMV ont des homologues chez les autres *Herpesviridae*, alors que l'homologie de séquence nucléotidique est faible. Les gènes essentiels pour la réplication virale sont associés en blocs dont l'organisation interne diffère entre les *Herpesviridae* [59].

I. 5. Multiplication de virus :

Lors de la réplication, le virus de CMV se fixe à la cellule hôte grâce à ses protéines, et fait intervenir plusieurs composants cellulaires comme des récepteurs qui ne sont pas spécifiques (**EGFR**, **PDGFR**) [114].

Son cycle est constitué de trois principales étapes séquentielles permettant sa reproduction et la synthèse de ses protéines de structure, ces étapes sont :

- La phase très précoce IE.
- La phase précoce E.
- La phase tardive L.

La durée du cycle viral en fonction du type cellulaire (48-72 h dans des fibroblastes contre 7 jours dans des cellules souches neurales) [73].

I. 5. 1. Attachement et la pénétration du virus :

La fixation et la pénétration du virus dans la cellule hôte sont un processus très rapide. Elle implique la participation d'un grand nombre des récepteurs cellulaires encore mal connus.

Le mécanisme d'entrée (endocytose dépend du type cellulaire infecté) [44]. Les glycoprotéines Gp M, Gp N et Gp B interagissent avec les molécules d'Héparine Sulfate (HSPG) pour assurer l'attachement de virion donc la fusion est faite et les protéines de tégument sont libérés dans le cytoplasme cellulaire, la nucléocapside est immédiatement transporté vers le noyau et l'ADN viral est libéré au niveau des pores nucléaires [59].

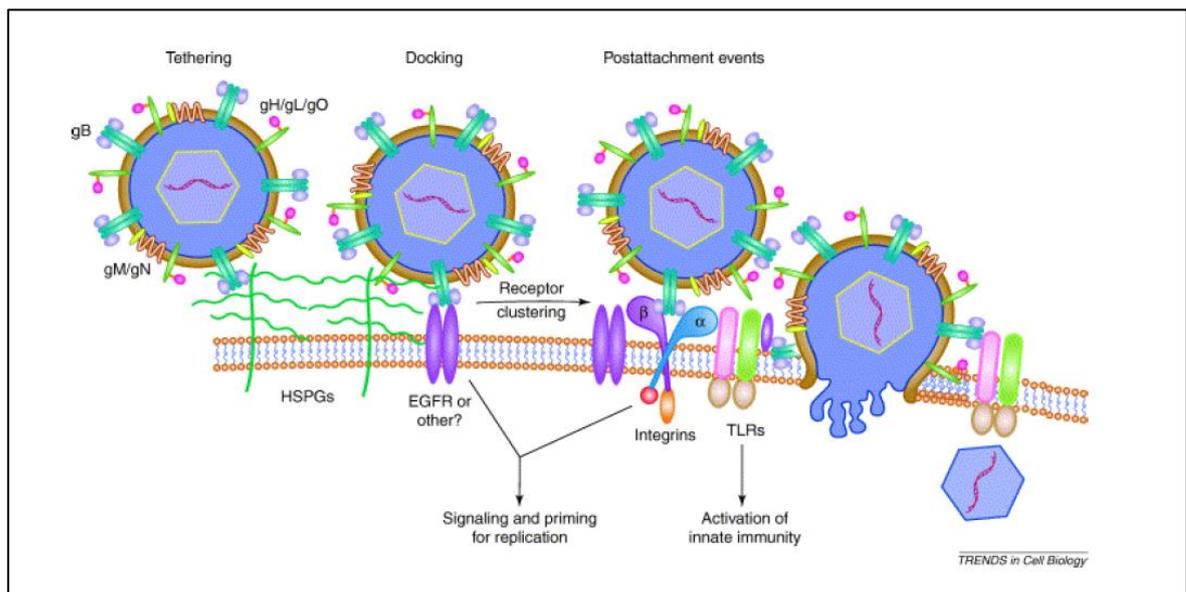


Figure 03 : Mécanisme d'entrée du HCMV par fusion membranaire [28].

I. 5. 2. Cycle productif :

I. 5. 2. 1. Phase très précoce IE : [durée : 2h à 4h]

Elle débute en absence de synthèse de novo de protéine viral. Les gènes très précoces majeurs IE 1 et IE 2, sont sous la dépendance du promoteur activateur très précoce majeur (Major Immediat Early Promoter). Ce dernier est activé par des protéines cellulaires et virales telle que la protéine du tégument pp UL 82 (pp71). Cette phosphoprotéine virale stimule aussi la transcription des gènes IE [78].

Les protéines très précoce majeurs sont impliquées dans l'activation et répression des gènes viraux et cellulaires, et régulent leur propre expression [59]. Leur expression permet le détournement du métabolisme cellulaire au profit de la réplication virale, l'inhibition de l'ADN cellulaire et le déclenchement de la phase précoce [1].

I. 5. 2. 2. Phase précoce E : [durée : 12 h à 24 h]

La phase précoce débute après l'expression des protéines très précoces [78]. L'expression des gènes E permet la production des protéines impliquées dans la réplication de l'ADN viral notamment l'ADN polymérase (UL54) et sa protéine accessoire de processivité (UL44), une hélicase et une ADNase. La synthèse de l'ADN viral se fait selon le modèle du cercle roulant, à partir de l'origine de réplication unique.

L'ADN viral est circularisé et répliqué en une multitude de copies assemblées bout à bout formant une longue molécule d'ADN double brin, nommée concatémère. Chaque unité de génome est flanquée de séquences répétées et inversées, riches en bases AT⁽¹⁾. Les génomes sont empaquetés dans le noyau [59].

I. 5. 2. 3. Phase tardive L :

Les gènes L commencent à être exprimés 24 h après la rentrée de virus [46]. La phase L est caractérisée par la production des protéines de structure permettant ainsi la production de nouveaux virions [16].

Les gènes L sont transcrits en protéines de structure du virion. La réplication de l'ADN viral se prolonge durant la phase tardive, puis a lieu sa maturation, son encapsidation dans les capsides néoformées puis la tégmentation des virions. Les protéines du tégment sont acquises dans le cytoplasme, l'enveloppe définitive et les protéines virales d'enveloppe sont acquises au niveau de l'ergastoplasme, et /ou l'appareil de Golgi, où a lieu la glycosylation de la membrane virale

Le virus peut être observé sous plusieurs formes dans la cellule :

- ✓ Le virion complet
- ✓ Les corps denses, résultant d'une production excessive de protéines virales, constitués uniquement de capsides et de tégment.
- ✓ Les particules enveloppées non infectieuses (sans ADN) [59]

I. 5. 3. Libération des nouveaux virions :

Les particules enveloppées sortent de la cellule par fusion des vésicules golgiennes avec la membrane plasmique [1]. La libération des virions matures s'accompagne de la mort de la cellule hôte. Dans certaines cellules, le virus peut se maintenir à l'état latent.

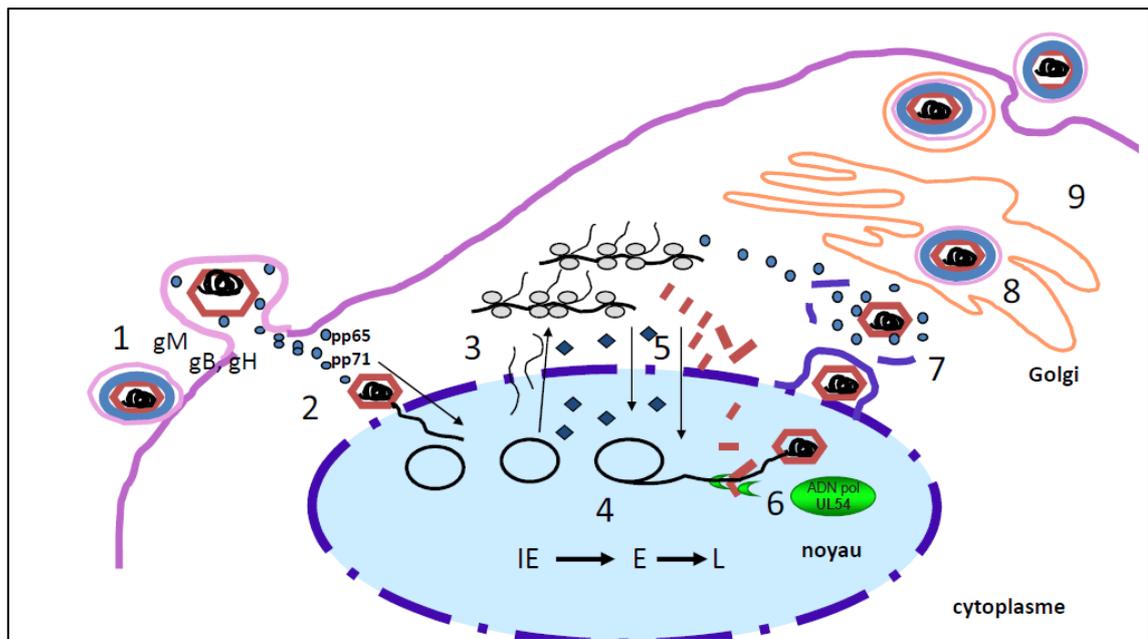


Figure 04 : Cycle viral productif de Cytomégalovirus [37]

1. Pénétration de virus par endocytose et libération des protéines de tégment.
2. Décapsidation au niveau de la membrane nucléaire et circularisation du génome.
3. Transcription et traduction. (Phase IE, E et L).
4. Réplication de l'ADN selon le modèle cercle roulant
5. Transcription et traduction des protéines de structure.
6. Clivage des concatémères et encapsidation dans le noyau.
7. En quittant le noyau la nucléocapside acquiert une première enveloppe qu'elle perd pour se recouvrir d'une substance amorphe cytoplasmique riche en protéines virales, le tégment.
8. Acquisition de l'enveloppe définitive et glycoprotéines d'enveloppe dans l'ergastoplasme et/ ou le golgi.
9. Sortie des virions par exocytose.

I. 6. Epidémiologie :

I. 6. 1. Modes de transmission :

Le CMV est un virus enveloppé donc fragile. Il est transmis par différents modes, alors on distingue :

A. Transmission horizontale :

Le virus se transmet par tous les fluides corporels : sang, urine, salive, sécrétions sexuelles.

La transmission nécessite d'être directement au contact du matériel infectieux. Après une première acquisition du virus, le virus reste présent dans les urines et/ou la salive et/ou les larmes et/ou le sperme et les sécrétions vaginales durant plusieurs mois, voire des années.

Les principales sources de l'infection sont l'activité sexuelle et le contact avec les enfants.

B. Transmission nosocomiale :

La transfusion sanguine et la transplantation d'organe sont des sources d'infection lorsque le donneur est séropositif [99].

C. Transmission verticale :

Le CMV est le seul herpès virus qui se transmet de la mère au fœtus ou au nouveau-né. Il existe trois voies d'infection : Intrapartum, la voie transplacentaire et l'allaitement.

- **La transmission intrapartum:**

Concerne les femmes qui ont une infection CMV productive et qui produisent des virus infectieux au niveau du vagin et du col de l'utérus au moment de l'accouchement. Si le virus est présent dans le tractus génital au moment de l'accouchement, la probabilité d'infection de l'enfant est d'environ 50%, les nouveau-nés contaminés durant l'accouchement ont une virémie négative pendant les trois premières semaines de vie et commencent à excréter du virus à partir de six semaines.

- **La transmission transplacentaire :**

Les infections transplacentaires concernent aussi bien les primo-infections (deux tiers des cas) que les réactivations ou les réinfections (un tiers des cas). Dans les autres cas, le système immunitaire maternel assure une protection contre la transmission intra-utérine. La transmission au fœtus survient dans environ 30 % à 40 % des cas de primo-infection maternelle et dans environ 2 % des cas lors d'une infection récurrente.

L'infection du fœtus requiert l'infection du placenta, qui sert à la fois de porte d'entrée et de site de réplication virale. Ce mode d'infection est responsable de la majorité des séquelles observées chez les nouveau-nés. Un grand nombre de facteurs influencent la transmission materno-fœtale :

- ✓ Le trimestre d'exposition au virus.
- ✓ L'âge maternel.
- ✓ L'immunité maternelle.
- ✓ La charge virale [45].

- **La transmission par allaitement.**

I. 6. 2. Facteurs du risque :

- Le sexe féminin.
- Statut sérologique receveur séronégatif avant greffe de donneur séropositif .En l'absence de prévention :
 - Receveur séronégatif (40% des patients) : Virémie 60% => Maladie à CMV 30 à 50%
 - Receveur séropositif (60% des patients) : Virémie 50% => Maladie à CMV 25%
- Augmentation de la charge virale circulante.

- Immunosuppression et pathologies associées :
 - Intensité de l'immunosuppression
 - Anticorps anti-lymphocytaires
 - Rejets aigus
- Organe transplanté : Transplantation pulmonaire +++++, rein-pancréas : +++++, Foie : +++++, tractus digestif: ++, cardiaque +.
- Impact possible des immunosuppresseurs sur le risque CMV : corticothérapie
- Les conditions socio-économiques et l'éducation des parents [2].

I. 6. 3. Situation épidémiologique :

A. Situation dans le monde :

Les infections à CMV sont endémiques et surviennent tout au long de l'année sans recrudescence saisonnière. Elles sont favorisées par des conditions socio-économiques précaires.

Le pourcentage d'adultes ayant des anticorps vis-à-vis du CMV atteint 90% à 100% dans certaines régions du monde (pays en voie de développement d'Afrique et l'Asie) et inférieur à 50% en France.

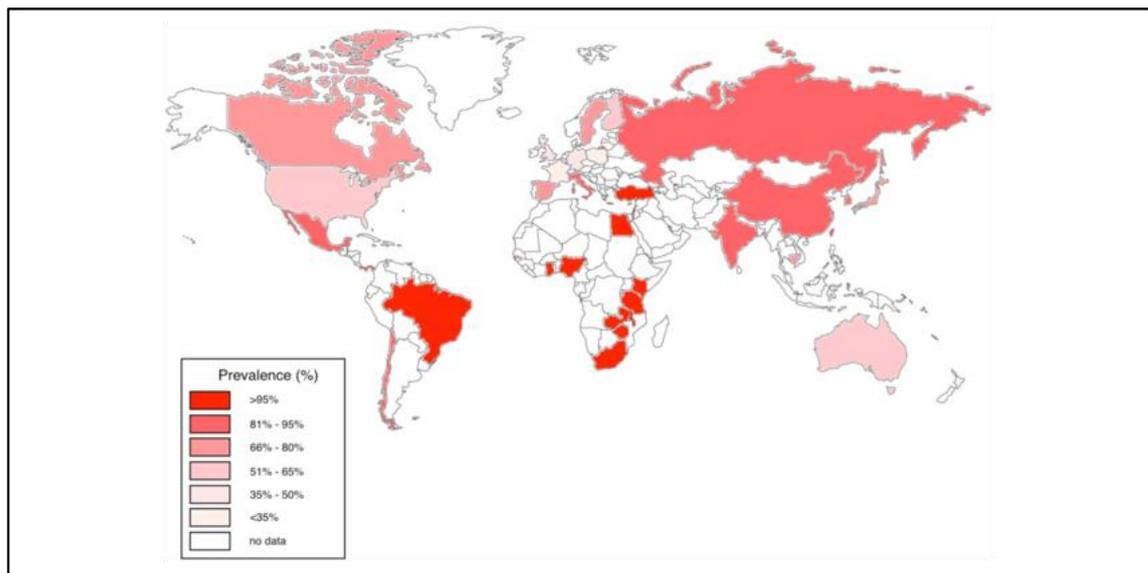


Figure 05 : Séroprévalence mondiale de CMV. [59]

Soixante-quinze pour cent des receveurs d'organe solide et 50% des receveurs de greffe de moelle développent une infection à CMV.

En dehors de transmissions verticale et de l'infection des receveurs de greffe, l'infection est préférentiellement acquise à deux périodes de la vie, la petite enfance et le début de l'âge adulte. L'infection survient tôt dans les collectivités d'enfants comme les crèches, et la prévalence des anticorps s'élève jusqu'à l'entrée à l'école. La transmission sexuelle de l'infection est objectivée par un pic de séroconversion chez l'adolescent et l'adulte jeune. [59]

Des études plus récentes montrent un taux de transmission plus faibles en début de grossesse (par rapport à la fin de la grossesse), la primo-infection maternelle entraînant une infection dans 30 à 35% chez le fœtus et une infection non primaire avec un taux de transmission de 1,40% de la population à l'étude provient principalement des pays industrialisés. Des données indiquent que, si seulement un nouveau-né sur 10 infecté dans l'utérus présente des signes cliniques évidents d'infection congénitale, 10% à 15% de ceux qui n'ont pas de signes cliniques développent des séquelles neurologiques à long terme. Plus précisément, une perte auditive neurosensorielle survient dans environ 35% des cas, des déficits cognitifs dans près des deux tiers et la mort chez environ 4% des enfants présentant une infection symptomatique. Une déficience visuelle se produit chez 22 à 58% des nourrissons symptomatiques.

Des taux beaucoup plus faibles de séquelles sensorielles et cognitives ont été rapportés chez les enfants asymptomatiques. Des déficiences auditives ont été rapportées chez 7 à 10% de ces nourrissons, alors que le risque de déficits cognitifs n'a pas été étudié de manière systématique et que le risque de déficience visuelle semble être négligeable. Dans les pays développés, le CMV congénital représente respectivement 21% et 24% des cas de perte auditive à la naissance et à 4 ans. Sans détection précoce et rééducation rapide, cela entraîne des troubles de la parole, du langage et sociaux chez un nombre important d'enfants et le déploiement de ressources de soins médicaux continus.

Étant donné que le dépistage auditif chez le nouveau-né peut entraîner une perte auditive ou une sous-estimation de cette perte et que la perte auditive est fréquemment progressive (50%), à long terme, une surveillance est nécessaire. L'impact de la perte d'audition sur la santé publique peut être encore plus important dans les environnements à forte séroprévalence où les taux de natalités ont considérablement plus élevés. [105]

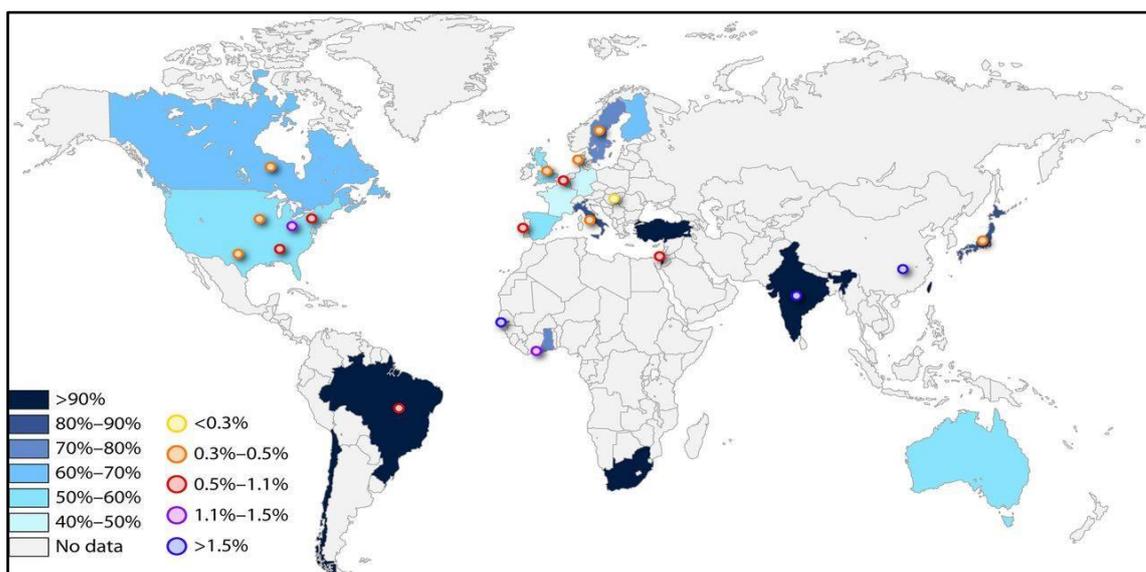


Figure 06 : Infection congénitale à CMV mondiale. [105]

B. Situation aux Etats Unis :

Parmi la population américaine âgée de 12 à 49 ans, la fréquence d'infection était de 1,6 infection pour 100 personnes sensibles par an. Le taux de reproduction associé de 1,7 indique que, en moyenne, une personne infectée transmet le CMV à près de deux personnes susceptibles. L'âge moyen d'infection par le CMV était de 28,6 ans. La prévalence de l'infection était significativement plus élevée chez les Noirs non hispaniques et les Mexicains américains que chez les Blancs non hispaniques. Sur la base de ces estimations de l'incidence du CMV, environ 27 000 nouvelles infections à CMV se produisent chaque année chez les femmes enceintes séronégatives aux États-Unis. ^[49]

C. Situation dans l'Europe :

- **En France :**

Estimation ponctuelle globale de la séroprévalence de l'infection à CMV chez les individus âgés de 15 à 49 ans était de 41,90%. Les estimations étaient plus élevées chez les femmes que chez les hommes (respectivement 45,60% et 39,30%) et les personnes nées dans un pays non occidental étaient plus susceptibles d'être séropositives au CMV que celles nées en France ou dans un autre pays occidental (93,70% contre 37,70%). Nos résultats ont montré qu'un pourcentage substantiel de femmes en âge de procréer en France sont séronégatives au CMV et donc exposées au risque d'une primo-infection par le CMV pendant la grossesse. ^[7]

- **En Allemagne :**

La séroprévalence globale du CMV était de 56,70% avec une séroprévalence plus élevée chez les femmes (62,30%) que chez les hommes (51%). La séroprévalence augmentait avec l'âge: de 31,80% à 63,70% chez les hommes et de 44,10% à 77,60% chez les femmes en comparant le groupe d'âge des 18 à 29 ans avec celui des 70 à 79 ans, respectivement. La séroprévalence du CMV chez les femmes en âge de procréer (18-45 ans) était de 51,70%. Les facteurs significativement associés à la séropositivité au CMV étaient l'âge, le pays de naissance, le tabagisme. ^[69]

D. Situation en Afrique :

Trente-trois études présentant des données sur la séroprévalence du CMV provenant de donneurs de sang en bonne santé et de groupes de patients en Afrique. La prévalence combinée des Ig G anti-CMV chez les adultes séronégatifs était de 81,80% (intervalle de 55 à 97%).

Une étude réalisée sur 2 032 nouveau-nés vivant en Côte d'Ivoire dans le HCMV cultivé à partir d'urine et ont montré une infection congénitale par le HCMV dans 1,40% des naissances.

Une étude de la Zambie, les anticorps Ig M anti-HCMV étaient détectés chez 24% des 99 nouveau-nés ayant eu une jaunisse, sont décédés quelques jours après la naissance ou ont présenté des anomalies congénitales graves. L'excrétion cervicale du HCMV est très courante chez les femmes infectées par le VIH et est facilement détecté dans le liquide amniotique collecté en césarienne.

Une étude gambienne a révélé que la prévalence du CMV congénital chez les nouveau-nés en bonne santé était 5,4%, au moins 2 fois plus que dans les pays industrialisés. [14]

Pour les adultes infectés par le VIH, la séroprévalence des Ig G CMV regroupées était plus faible chez les personnes atteintes du sida cliniquement défini (81,90%, intervalle de 59 à 100%) que chez les adultes asymptomatiques infectés par le VIH (94,80%, intervalle de 71 à 100%). Des réponses humorales plus faibles associées à la progression du SIDA. Il est également possible que certains adultes non infectés par le VIH soient infectés mais ne manifestent pas de réponse Ig G mesurable. Dans une revue systématique des personnes infectées par le VIH en Afrique, la prévalence de la rétinite à CMV était de 2,20%, significativement inférieure à celle de l'Asie.

En Afrique, une immunité préexistante généralisée contre le CMV dès la petite enfance peut contribuer à une prévalence différente de la rétinite à CMV chez les adultes africains par rapport aux adultes provenant de milieux de séroprévalence à faible CMV. On ignore s'il existe des facteurs génétiques susceptibles d'influencer différents niveaux de rétinite à CMV.

Les résultats longitudinaux de l'infection congénitale à CMV, en Afrique n'ont pas fait l'objet d'études approfondies, mais des cas de perte auditive neurosensorielle et de mort subite du nourrisson ont été documentés. La plupart des enfants africains sont infectés par le CMV tôt dans l'enfance, indépendamment de l'infection ou de l'exposition au VIH.

Le CMV est également une cause probable de méningite et d'infection gastro-intestinale chez les enfants africains, avec ou sans infection bactérienne associée, mais le diagnostic et le traitement de routine sont largement indisponibles. [41]

E. Dans le monde Arabe :

- **En Égypte :**

À grande échelle, 95,60% des 720 sérums de la population générale du Caire étaient séropositifs à l'âge de 5 ans,. L'analyse d'échantillons d'urine par culture de virus a montré que l'infection congénitale par le HCMV était plus fréquente au Caire (1,28%). Les échantillons d'urine prélevés chez 8,60% des enfants égyptiens âgés de 2 semaines à 5 ans étaient positifs pour le HCMV par culture, contre 3,60% âgés de 6 à 10 ans et 5,80% entre 11 et 15 ans. [38]

- **Moyen-Orient**

En 1999, il a été signalé que 12,30% d'infection par le HCMV chez des enfants nés vivants symptomatiques à Mossoul, en Iraq. Des résultats plus faibles ont été signalés pour l'Ig M anti CMV positive 11,70%, chez les enfants en Palestine et 1,60% pour les nourrissons symptomatiques en Iran. ^[3]

- **En Arabie Saoudite :**

La séroprévalence du CMV dans la population testée à Djeddah était de 80,70%. Dans la population entière, les femmes (86,80%) étaient plus susceptibles que les hommes (75%).

Des Ig G anti-CMV ont été détectés chez 78,70% Egyptiens, 76,70% des sujets yéménites, 87,80% sujets soudanais, 82,70% Pakistanais, 66,70 % sujets indiens, 83,60% les Bangladais et 88,90% Ethiopien sujets. ^[87]

I. 7. Physiopathologie de l'infection à cytomégalovirus :

I. 7. 1. Définition de l'infection à CMV :

L'infection à CMV est une affection virale normalement inoffensive, mais qui peut être grave pour les personnes immunodéprimées. En règle générale, le CMV est virus responsable de peu de symptômes chez les individus dont le système immunitaire est efficace. ^[27]

Cette infection compte parmi les infections qui peuvent apparaître chez les personnes vivant avec le VIH. Ces infections, qu'on appelle infections opportunistes, ne peuvent survenir que chez les personnes dont le système immunitaire est passablement affaibli, ce qui fait que l'organisme devient vulnérable à des infections qui ne seraient pas contractées en d'autres circonstances.

La plupart des adultes sont porteurs du CMV à leur insu, parce que le virus n'entraîne aucun symptôme. Les symptômes de l'infection à CMV peuvent être confondus avec ceux d'une mononucléose chez les personnes dont le système immunitaire est gravement affaibli. ^[67]

Le CMV peut causer une maladie grave touchant différentes parties de l'organisme. Il est responsable de fatigue ou autre symptômes faibles et peu caractéristiques telles des douleurs ou de la fièvre. ^[27]

I. 7. 2. La primo-infection à cytomégalovirus :

En cas d'un immunocompétent ; la primo-infection a rarement une expression clinique, et 50 à 80 % des adultes de 40 ans ont des anti-corps anti-CMV ^[62] Il n'existe pas d'information précise sur la période d'incubation définie par le délai entre l'infection et l'apparition des signes. Après une transfusion sanguine avec du sang CMV positive, les symptômes apparaissent avec un délai de 3 à 8 semaines. Les

infections acquises à la naissance sont diagnostiquées 3 à 12 semaines après l'accouchement. [43]

La primo-infection est à 90% inapparente et inaperçue en passant sous forme des symptômes banale et bénigne (pseudo grippale) non diagnostiquée. Parmi les formes classiques de la primo-infection on distingue : le syndrome mononucléosique qui se caractérise cliniquement par fièvre, altération de l'état générale et sur le plan diagnostique par hyper lymphocytose et lymphocytes atypiques. On peut observer des formes compliquées rares et formes sévères exceptionnelles lors de la primo infection, selon l'état immunitaire du sujet [6]

I. 7. 3.Tropisme cellulaire :

L'homme est le seul réservoir connu de CMV humain, il n'a de cycle complet de réplication que dans des cellules d'origine humain. Divers types de cellules sont permissifs [59] ce qui contribue à la diversité des atteintes cliniques.

Les fibroblastes apparaissent comme une cible majeure de l'infection dans de nombreux organes, ils permettent la production de virion à titre très élevé.

Le CMV attient les cellules stromales de la moelle osseuse ce qui va aboutir à l'inhibition de synthèse des cellules hématopoïétiques (macrophages et monocytes).

Le cytomégalovirus a aussi un tropisme cellulaire vers des cellules endothéliales, épithéliales, dendritiques, cellules nerveuses, cellules musculaires lisses et hépatocytes. [78]

I. 7. 4. Dissémination sanguine :

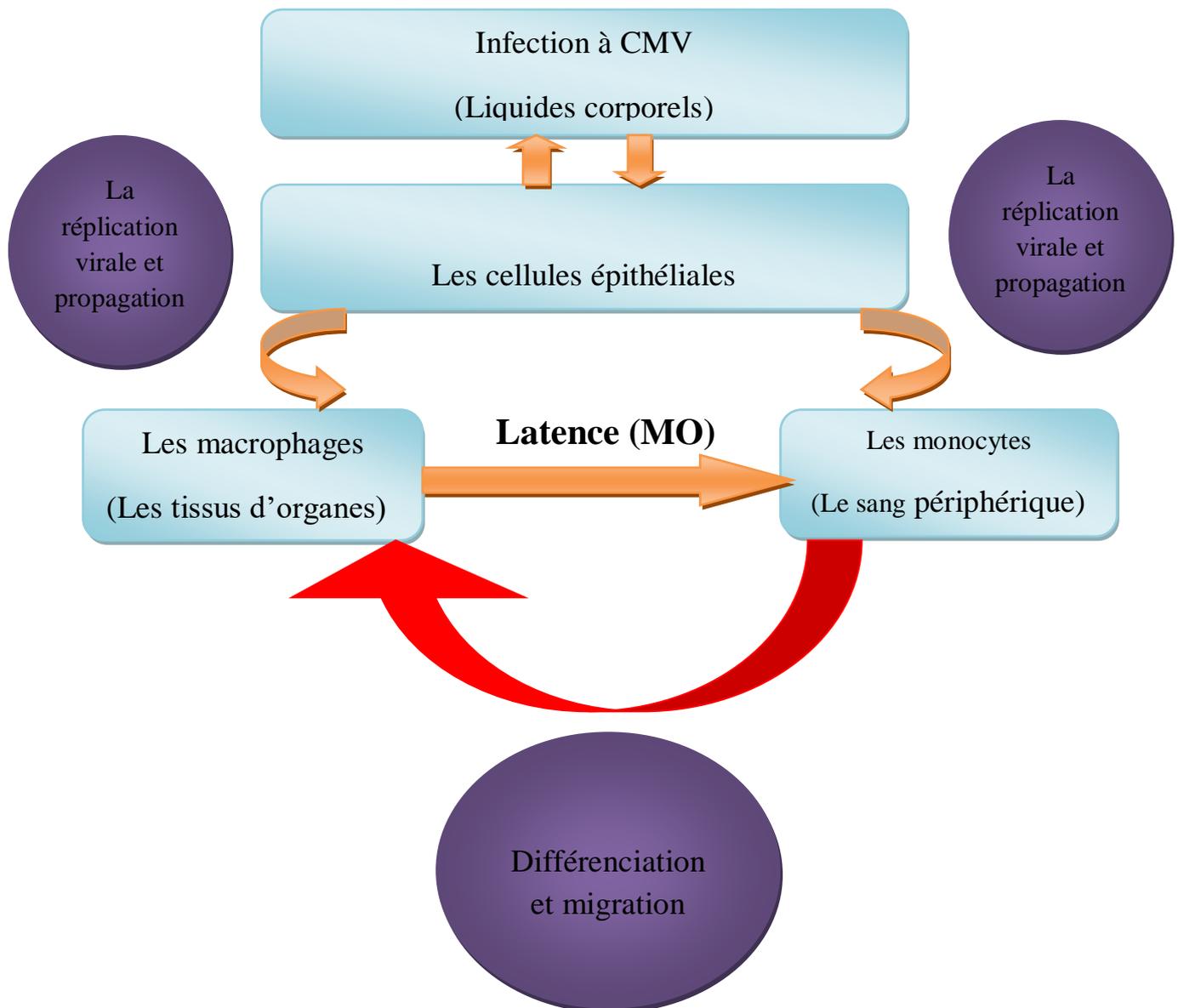


Schéma 01 : Dissémination de l'infection du CMV humain chez l'homme. ^[22]

Les cellules épithéliales de l'hôte sont infectées par le CMV contenu dans les fluides corporels. Le CMV se réplique ensuite et infecte les monocytes du sang périphérique par un mécanisme inconnu. L'infection primaire des monocytes induit leur différenciation en macrophages permissifs à la réplication virale. Ces macrophages peuvent devenir des sites d'infection persistante dans les tissus de l'hôte. Il est également suggéré que les macrophages induits par le CMV peuvent migrer dans la moelle osseuse et y infecter des cellules pro génitrices myéloïdes, qui sont considérées comme des sites de latence du HCMV. ^[22]

I. 7. 5. Latence et réactivation :

Le virus CMV se dissémine par la voie sanguine (une virémie), associé aux leucocytes et atteint les organes cibles. Le sujet immunocompétent élimine les cellules infectées productrices de virions, le virus reste latent et un équilibre s'instaure entre le CMV et le système immunitaire de l'hôte [4]. La propagation du CMV dans le sang à charge virale élevées produit des manifestations cliniques. [91]

Les sites de latence sont multiples et mal connus, les monocytes du sang périphérique constituent un de ces sites. Les réactivations sont favorisées par un déficit de l'immunité cellulaire, par des réactions allogéniques. La présence d'anticorps n'empêche pas les réinfections par de nouvelles souches de CMV. [4]

Les mécanismes qui permettent le maintien en latence et la réactivation du virus ne sont pas tous bien compris. Des études montrent que les progéniteuses hématopoïétiques CD34+, les progéniteurs macrophage-granulocytes CD33+ sont les cellules cibles majeures pour la latence du CMV. [95]

Le virus rentre dans ces cellules, mais le cycle répliatif est ensuite rapidement interrompu et il n'y a pas d'expression des gènes précoces et tardifs. Un homologue viral de l'IL-10 cellulaire (vIL-10) est exprimé, qui permet au virus d'échapper à la réponse immune cellulaire en créant un microenvironnement immunosuppresseur.

D'autres transcrits de latence ont été identifiés, comme UL81, mais leurs fonctions ne sont pas bien connues. Le gène UL133-UL138, qui code notamment pour les protéines pUL133 et pUL138, est nécessaire au maintien de la latence dans les cellules CD34+. L'expression des gènes viraux est étroitement régulée durant la latence, en particulier au niveau du promoteur MIEP, qui contrôle l'expression des gènes majeurs IE. Le MIEP est en particulier la cible des répresseurs cellulaires qui sont tous préférentiellement exprimés dans les cellules indifférenciées. [99]

Les changements d'expression des gènes viraux pourraient être liés à des réarrangements de la structure de la chromatine virale entre le cycle lytique et latent. Lors de la latence, des histones s'associent à l'ADN viral, mimant la structure de la chromatine cellulaire. Des résultats montrent que la structure de la chromatine autour du MIEP change avec la différenciation cellulaire. Ce changement, médié par les HDAC (Histone Déacétylase), pourrait jouer un rôle dans la balance entre latence et réactivation. L'analyse du MIEP isolé à partir de génomes viraux latents montre qu'il est associé majoritairement à des histones méthylés et à la protéine répressive HP-1. [86]

Les mécanismes qui régissent l'établissement et le maintien de la latence de HCMV dans les cellules de la lignée myéloïde et leur réactivation sont encore mal compris mais sont essentiels pour bien comprendre cet agent pathogène humain persistant. [95]

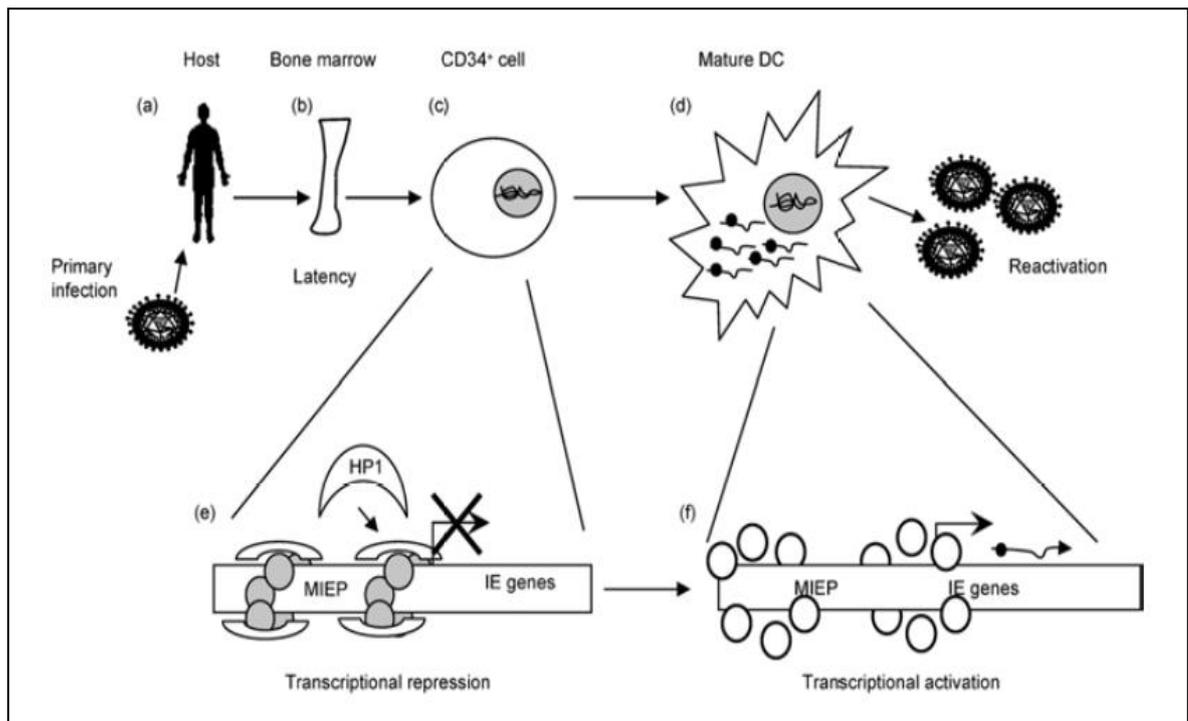


Figure 07 : Régulation de la latence du CMV par remodelage du MIEP. [106]

(a) Primo-infection.

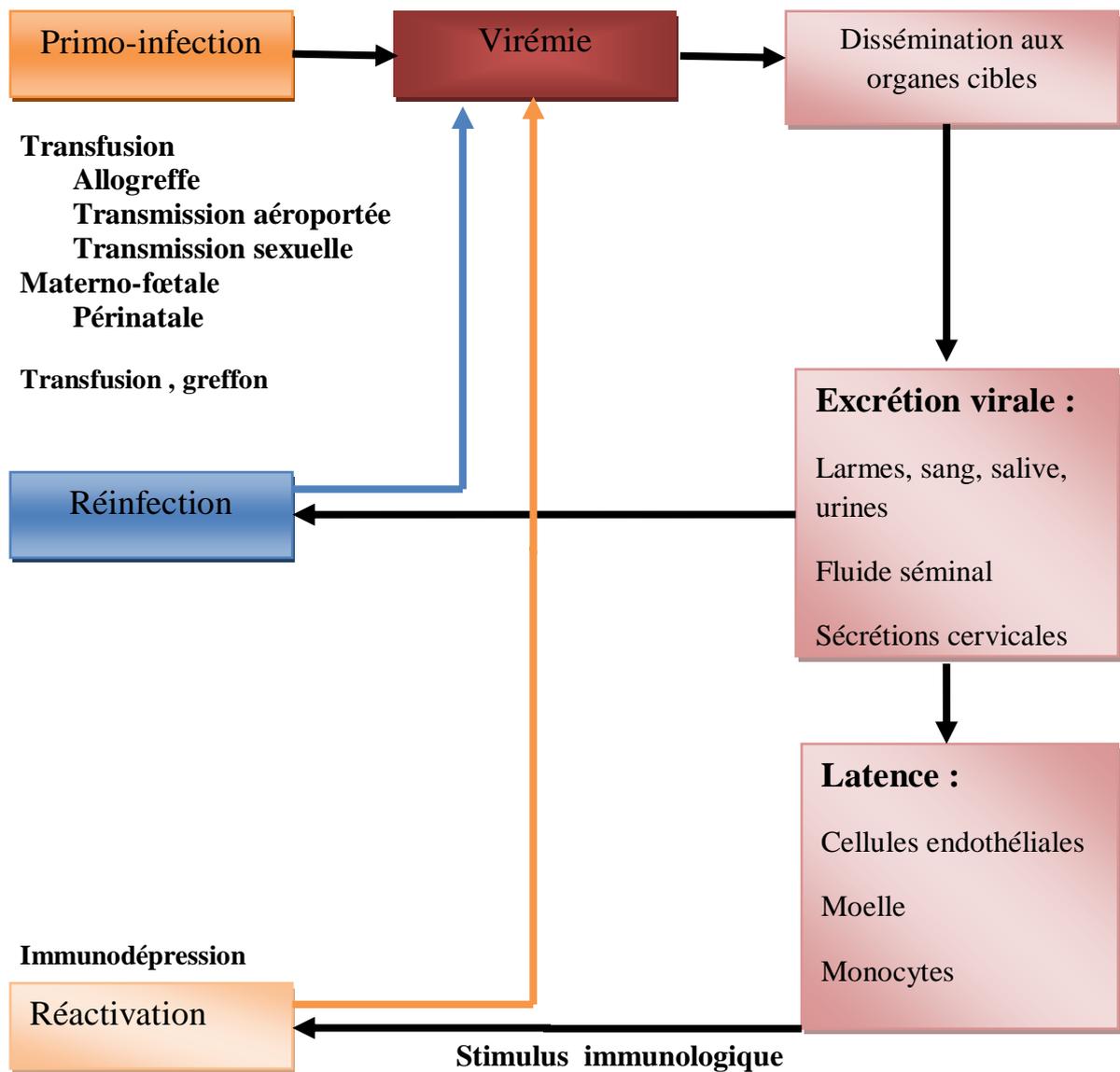
(b) La latence de CMV dans les cellules hématopoïétiques CD34+.

(c) Le génome viral persiste dans les cellules en l'absence d'expression des gènes lytiques grâce à l'action de répresseurs transcriptionnels cellulaires (notamment HP1) qui lient le promoteur MIEP.

(e) Ces répresseurs recrutent des enzymes qui induisent la modification des histones liées au promoteur MIEP, induisant la répression de la transcription des gènes IE.

(d) Cependant, si les cellules CD34+ se différencient en cellules dendritiques, l'expression des gènes lytiques se réactive et permet la production de nouveaux virions infectieux.

(f) Cette réactivation est liée à un remodelage de la chromatine du MIEP qui induit l'activation de la transcription des gènes IE.



Schéma° 02 : La physiopathologie de l'infection à Cytomégalovirus. [37]

I. 7. 6. Réponse immunitaire et le mécanisme d'échappement :

A. Réponse immunitaire :

Le système immunitaire présente un véritable obstacle dirigé contre toute infection ou cancer, il déploie de multiples moyens pour détecter le HCMV. Deux réponses, innée et adaptative auront lieu suite à une primo-infection par le HCMV, ces réponses confèrent une protection contre ce virus. [64]

a. Réponse immunitaire innée :

La réponse innée dirigée contre le HCMV, fait intervenir plusieurs cellules parmi eux les cellules NK, les monocytes / macrophages et les cellules dendritiques. [101]
In vivo il a été montré que la liaison de CMV murin aux TLR9 et TLR3 conduit à la production d'IFN- α et β via les cellules dendritiques et les macrophages, et permet ainsi l'activation des cellules NK. [85]

☞ **Cellules Nk (naturel killer) :** reconnaissent le CMV via des récepteurs inhibiteurs et activateurs :

➤ **Les récepteurs inhibiteurs :**

- LIR-1 reconnaît la protéine UL18 du CMV
- Lectine CD94/NKG2A/B qui identifie la protéine UL 40. [101]

➤ **Les récepteurs activateurs :**

- les lectines CD94/NKG2C, E et H. [45]

☞ **Les monocytes /macrophages :** Ces cellules, jouent un rôle majeur de lutter contre ce virus par la production des cytokines inflammatoires [101]. ils permettent la dissémination virale (les monocytes hébergent le génome viral latent et la réplication peut avoir lieu dans les macrophages). [45]

☞ **Les cellules dendritiques :** Ces cellules possèdent aussi des récepteurs (TLR et DC-SIGN) qui peuvent capter les antigènes du virus et les exposer aux lymphocytes T via le CMH I/II sans être infectées initiant la réponse innée et adaptative. [81]

b. Réponse immunitaire adaptative :

- **Réponse humorale :**

Les anticorps ne jouent qu'un rôle modeste dans l'immunité anti-CMV. En effet, ces immunoglobulines ont un impact restreint sur dissémination et la réplication du virus, car seules les particules virales extracellulaires peuvent être la cible de ces anticorps neutralisants. Sachant que la propagation virale se fait essentiellement par passage de cellule à cellule, la faible libération des virions dans le milieu extracellulaire ne permet pas une réponse humorale suffisamment intense pour combattre le virus . [85]

Dans 50% des cas, la cible de ces anticorps est la Gp B virale d'enveloppe et la Gp H qui intervient dans la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire, active également la réponse humorale. Les anticorps sont aussi dirigés contre des protéines de tégument et protéine non structural IE 1 et IE 2. [45]

- **Réponse immunitaire médiée par lymphocytes T :**

La réponse adaptative comprenant la réponse cellulaire qui est le mécanisme prédominant, sous le contrôle des lymphocytes T CD4+ qui vont agir sur les lymphocytes TCD8+ par la sécrétion d'interleukine notamment de l'IL-4, IL-10 et INF- γ et qui vont stimuler des récepteurs de morts et déclencher des cascades de signalisation apoptotique.

La réponse cellulaire spécifique est dirigée essentiellement contre les glycoprotéines de surface Gp B et Gp H, des protéines très précoces comme IE1, IE2 et pUL69 et contre la protéine du tégument. [71]

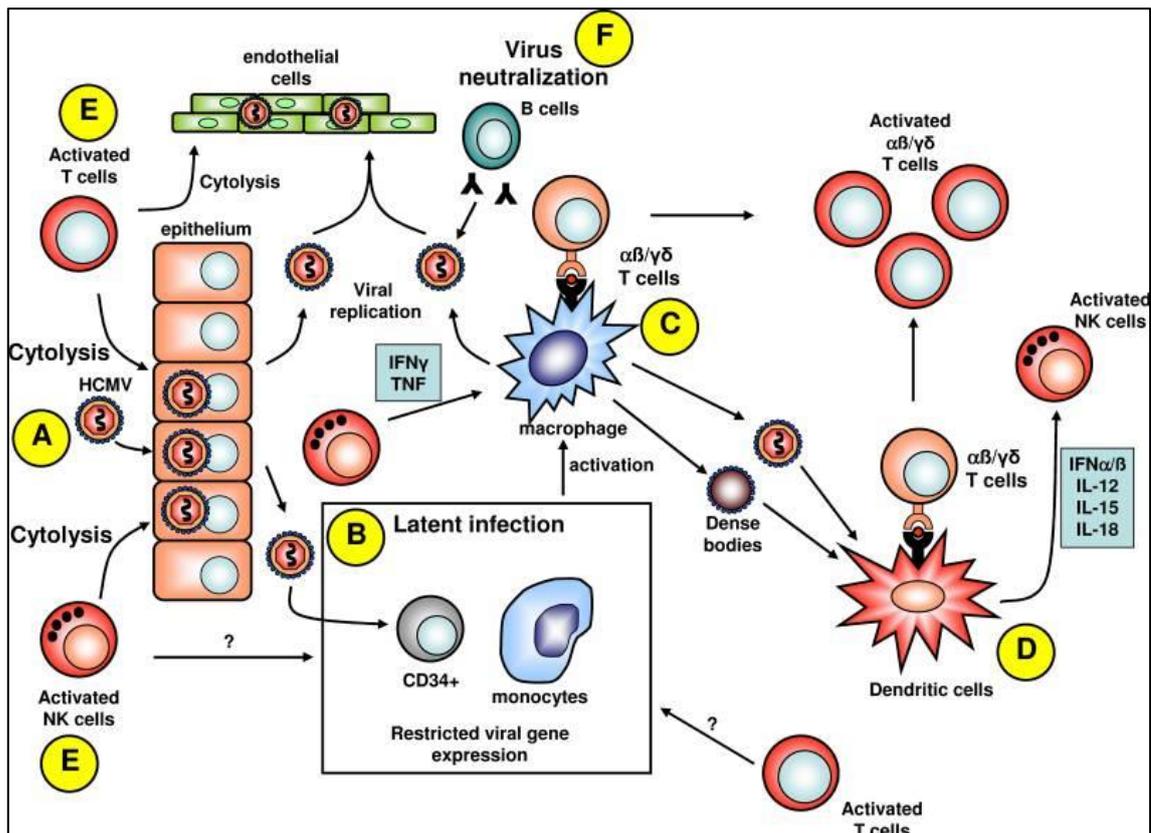


Figure 08 : Réponse immunitaire anti CMV. [31]

A : La primo-infection à CMV chez les immunocompétents commence typiquement dans les cellules épithéliales de muqueuses.

B : La diffusion de virus dans les cellules myéloïdes incluant les monocytes et les cellules CD34+ (Latence).

C : Une expression restreintes des gènes viraux dans les cellules infectées de façons latentes ce qui limite la reconnaissance par les cellules effectrices.

La différenciation des monocytes infectés en macrophages ou cellules dendritiques c'est la réactivation.

Les macrophages infectés activent les LT spécifiques d'antigène.

D : Les particules virales présentées par les cellules dendritiques en stimulant cellules LT de l'antigène.

Les cellules dendritiques activées via les TLR secrètent un panel de cytokines activant les cellules effectrices de la réponse innée.

E : Les LT activées et les NK lysent les cellules infectées ou bloquent la réplication virale par des cytokines (IFN γ ou TNF).

F : La neutralisation des virions libres dans le milieu extracellulaire par des anticorps.

B. Mécanisme d'échappement au système immunitaire :

Le CMV est avant tout remarquable par sa capacité à déjouer le système immunitaire, en partie par la limitation de l'expression protéique virale pendant la phase de latence, par les nombreux gènes viraux codant des protéines immuno-modulatrices, et par une certaine variabilité génomique. [45]

Pour assurer une persistance à long terme, le CMV a élaboré de nombreuses stratégies de modulation et d'évasion immunitaire durant la longue cohabitation du virus et son hôte, impliquant pour cela plus de 20% de ses gènes. [77]

Les différents mécanismes d'échappement sont :

- ❖ Expression minimale de protéines virales pendant la latence.
- ❖ Défaut d'expression CMH classe I et classe II en inhibant l'activité des LTC [2]:
La séquestration ou inhibition de transport des protéines du CMH I/II dans le but d'altérer la présentation des protéines virales se fait par différents mécanismes :
 - La diminution d'expression précoce des molécules du CMH par les protéines immuno-dominantes : pp65, IE1, et par les protéines immuno-modulatrices : US 2, 3, 6 et 11 qui ont la capacité de séquestrer le CMHI et CMH II.
 - UL111a qui est un homologue viral de l'interleukine 10 humain, cette molécule inhibe la prolifération des cellules mononuclées et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et induisant la sous-expression des molécules du CMH.
- ❖ Inhibition d'activité cytotoxique des NK et expression d'homologue du CMH I:

L'interférence avec les cellules NKs en stimulant les récepteurs inhibiteurs et en inactivant les récepteurs activateurs de NKs, c'est l'exemple de la protéine UL18 qui est homologue au CMHI, UL40 une autre protéine qui inhibe la lyse médiée par les NKs en interagissant avec le HLA-E. [72]

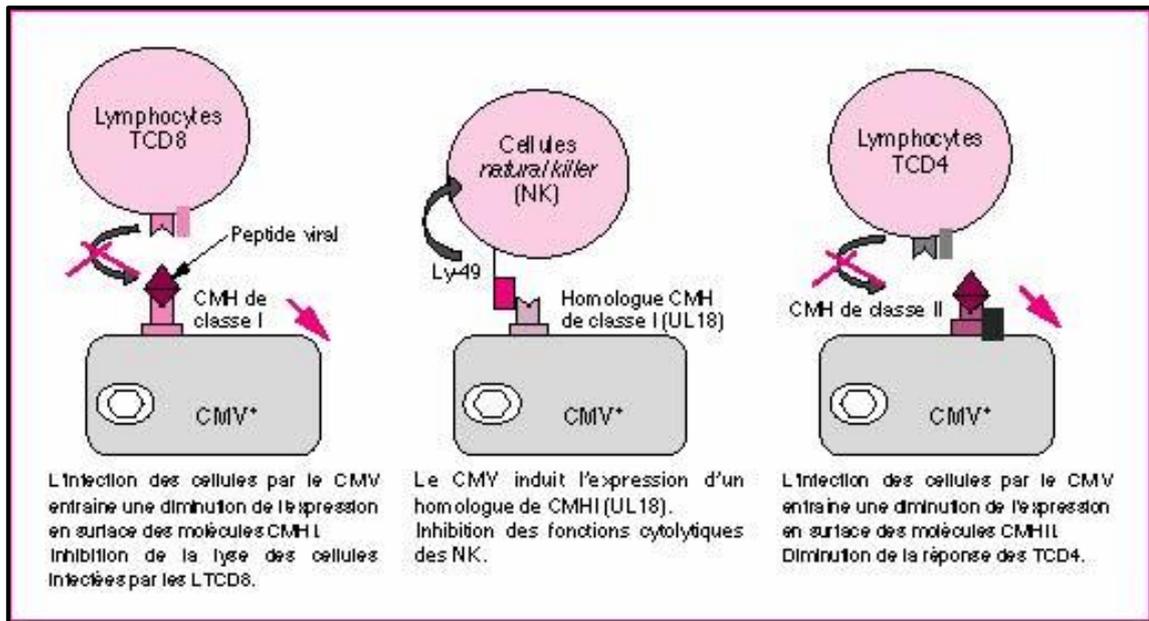


Figure 09 : Stratégies d'échappement du HCMV à la lyse par les CTL CD8⁺ et les cellules NK et à la réponse proliférative des lymphocytes CD4⁺. [34]

I. 8. Clinique des infections à Cytomégalovirus :

L'infection à cytomégalovirus (CMV) est une pathologie fréquente bien que complexe et encore mal connue [23]. Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent étroitement de l'immunité en particulier cellulaire, de l'hôte [78]. Elle réalise une primo-infection chez 60 à 100% des populations de pays développés, le plus souvent dans l'enfance, qui passe souvent inaperçue chez le sujet sain et des manifestations compliquées chez l'immunodéprimés. [23]

I. 8. 1. Chez l'immunocompétent :

Chez personnes adultes non immunodéprimées, l'infection à CMV est généralement inapparente dans 90% des cas, dont la fréquence augmente avec l'âge. La principale manifestation clinique de l'infection est le syndrome mononucléotique.

Ce syndrome est associé à une fièvre prolongée (de 2 à 12 semaines) (48), des céphalées, des myalgies, apparaissant après une incubation longue (30 jours), observés essentiellement au cours des primo-infections (50), accompagné d'une atteinte hépatique et de nombreuses anomalies immunologiques transitoires (facteurs rhumatoïdes, anticorps anti organes). [123]

Une fois infecté, le sujet reste porteur du virus à l'état latent. Dans quelques rares cas, chez le sujet immunocompétent, les infections graves peuvent survenir, entraînant des ulcérations coliques, des gastro-œsophagiennes et des méningo-encéphalites ; des myocardites, une anémie hémolytique et polyradiculonévrite (rare).

La pneumopathie interstitielle à CMV peut survenir de manière isolée ou accompagner les atteintes précédentes. [74]

I. 8. 2. Chez l'immunodéprimé :

A. Infection à CMV chez les personnes vivantes avec le VIH :

L'infection à CMV peut exercer des effets accélérant l'état du patient vers le stade SIDA et la mort. La rétinite est la principale manifestation clinique de l'infection à CMV chez les VIH + [115]. Par contre, la rétinite à CMV est rare dans le cadre des autres déficits immunitaires. Cette atteinte rétinienne est de pronostic grave, tant sur le plan fonctionnel avec un risque à court terme de cécité, que sur le plan vital.

L'atteinte rétinienne lors d'une infection à CMV est souvent un signe d'infection systémique et disséminée à CMV [36] le nombre des lymphocytes T CD4 est voisin de 25/mm³ dans 80 % des cas. Actuellement, les patients infectés par le VIH en situation d'échec thérapeutique (charge virale > 50 000 copies/ml et CD4+ < 100/mm³) sont les plus exposés à la maladie à CMV. [121]

L'aspect de la rétine au fond d'œil est caractéristique pour un ophtalmologiste entraîné : aspect œdémateux avec de nombreuses hémorragies et engrainements vasculaires. Son évolution est typiquement centrifuge, unilatérale ou parfois bilatérale, aboutissant à la destruction de la rétine. [36]

B. Infection à CMV chez les transplantées des organes solides :

Le CMV est l'agent pathogène principal responsable d'infections fréquentes chez les patients transplantés [57] lorsque le receveur d'organe est séronégatif et le donneur séropositif [115]. L'infection latente à CMV est transmise plus efficacement par la transplantation d'organes solides que par la greffe de moelle osseuse. L'organe greffé qui est le siège d'une réponse allo immune constitue probablement un milieu favorable à la réactivation itérative indépendamment de toute virémie.

Le cytomégalovirus (CMV) va également générer des réponses inflammatoires et cytotoxiques *in situ*, également délétères et favorisant les réactions allo géniques. Les interactions entre réactions immunologiques de rejet et réactions antivirales sont complexes et font intervenir différents acteurs et mécanismes de la réponse immunitaire. [75]

Les signes typiques d'une infection à CMV sont observés après transplantation d'organes solides chez un patient, ou après usage des médicaments immunosuppresseurs visant à empêcher le rejet de l'organe transplanté. Des études histologiques montrent que les maladies dues au CMV qui surviennent après une transplantation d'organe sont en générale une inflammation de l'organe transplanté. [115]

L'organe transplanté	Manifestation clinique
Foie	Hépatite
Pancréas	Pancréatite
Poumon	Pneumonie
Rien	Nécrose avec des inclusions à CMV intra glomérulaire
Cœur	Myocardite (rare)
Tractus gastro-intestinal	Dysphagie, nausée, vomissement, diarrhée, douleurs abdominales, hémorragie gastro-intestinale

Tableau 04 : Manifestation clinique des organes transplantés infectés par le CMV.

C. Infection à CMV chez les personnes transplantées des cellules souches hématopoïétiques :

Chez les patients recevant une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), les infections à cytomégalo virus humain (CMV) constituent une cause majeure de morbidité et de mortalité. [21]

Les manifestations cliniques en cas d'une autogreffe sont rares. La pneumonie interstitielle est la plus sévère et la plus spécifique des manifestations chez les allogreffes CSH. [2]

Deux options sont utilisées pour réduire la transmission du CMV lors de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, l'utilisation de produit sanguin séronégatif ou déleucocyté. [115]

Donneur	Receveur	Risque
-	-	Risque faible Transfuser avec de sang déleucocyté
+	-	Majeur 70-90% primo infection 50-80 % maladie 30% pneumonie
-	+	Risque moyen de réactivation (surtout si traitement par anti-lymphocytes)
+	+	Risque important de réactivation et de réinfection par souche de donneur

Tableau 05 : Risques de réinfection et la réactivation de CMV chez les transfusés.

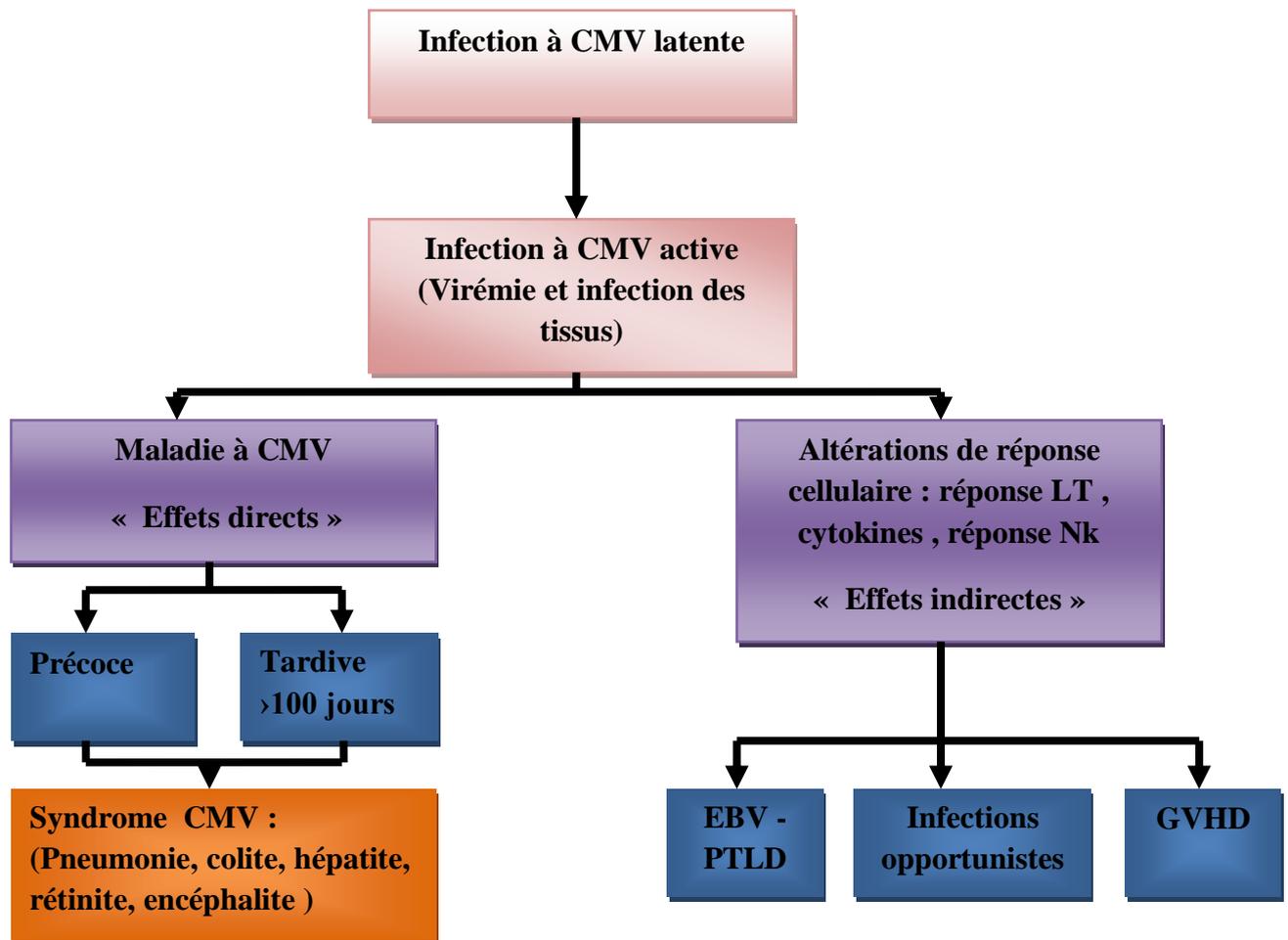


Schéma 03 : Les conséquences de l'infection à CMV après allogreffe de CSH. [2]

D. L'infection materno-fœtale et périnatale :

Une infection congénitale à CMV est provoquée lors que l'infection se transmet de la mère au fœtus via le placenta. La plupart des cas de CMV congénital se développent lorsqu'une femme enceinte est infectée par le virus CMV pour la première fois pendant ou peu de temps avant la grossesse. Dans certains cas, un CMV précédemment inactif, l'infection peut se reproduire pendant la grossesse chez la mère ayant un faible système immunitaire. La mère pouvait aussi être réinfectée avec une autre souche du virus CMV le faisant transmettre à son fœtus. [55]

Le risque est majeur lorsqu'une primo-infection, le plus souvent silencieuse, suivent au cours de premier trimestre de la grossesse. A la naissance, on distingue deux cas :

a. Infection congénitale symptomatique (10-15%) : On observe les anomalies cliniques suivantes :

- Une atteinte disséminée nommée maladie des inclusions cytomégaliqes.
- Retard de croissance intra-utérin, hépato splénomégalie, microcéphalie, ictère, pétéchies, hypotonie/léthargie, convulsions.
- Pneumonie, altérations dentaires, altérations oculaires, perte d'audition, prématurité.
- Des séquelles neurosensorielles : retard mental, retard psychomoteur, hypotonie, parésies, épilepsie, surdité progressive uni- ou bilatérale, microcéphalie et troubles visuels.

b. Infection congénitale asymptomatique (85-90%) : Environ 5 à 15 % développeront néanmoins des séquelles :

- La surdité.
- Retard de développement psychomoteur.
- Altération visuelle. [32]

La transmission fœtale au d coures d'une réactivation cytom galique maternelle est beaucoup moins fréquente (moins de 5%), le plus souvent sans conséquences cliniques. Il existe cependant un risque avéré d'anomalies neurosensorielles (surdité) survenant dans les deux premières années de vie.

En dehors de la forme post transfusionnelle en absence de prématuré, l'infection périnatale est presque toujours sans traduction clinique et n'est pas suivie de séquelles neurologiques. Une complication sévère en est la pneumopathie interstitielle qui survient entre la 4^e et la 12^e semaine de vie. [31]

En fin la réinfection maternelle par une nouvelle souche antigéniquement déférente de virus endogène est rare. [123]

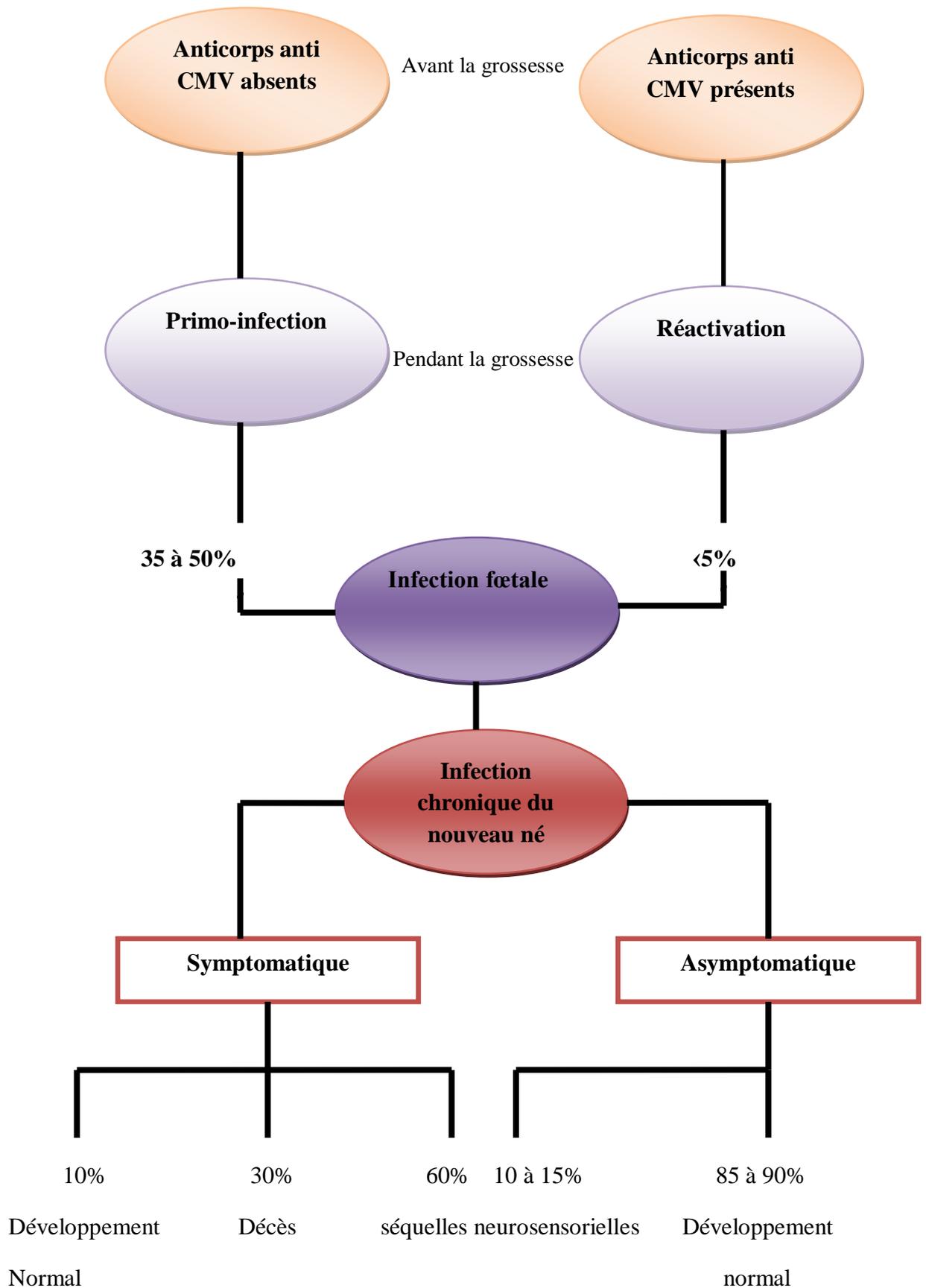


Schéma 04 : Transmission materno-fœtale du CMV. [59]

I. 9. Diagnostic :**I. 9.1. Indications :**

- La détection de l'infection latente chez les donneurs de sang, chez les couples donneurs /receveurs d'organe ou la moelle osseuse avant la greffe pour évaluer le risque de survenue d'une infection primaire ou secondaire.
- Le diagnostic de l'infection active généralisé.
- Le diagnostic d'une atteinte viscérale neurologique, digestive, pulmonaire ou autre correspondant à la maladie à CMV.
- Le diagnostic de primo infection requis en particulier chez les femmes enceintes pour diagnostiquer l'infection primaire de l'infection secondaire
- Diagnostic de l'infection de fœtus et de nouveau-né.
- La surveillance virologique des personnes à risque de développer une infection grave à CMV comme les receveurs d'allogreffe ou du patient atteint de SIDA à un stade immunodépression avancé. ^[59]

I. 9.2. Prélèvements :

Différents types de prélèvements peuvent être utilisés pour la recherche de virus. On peut utiliser le sang, les urines, les prélèvements génitaux, les liquides de lavage broncho-alvéolaire (LBA), le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le liquide amniotique, tissus fœtaux et la biopsie.

Le virus de CMV est fragile, il est présent dans les cellules infectées qui elles-mêmes survivent dans des conditions particulières. Plusieurs éléments conditionnent la réussite d'un bon prélèvement l'aboutissement au diagnostic d'une infection virale:

- Le prélèvement doit être bien fait (quantité suffisante, bonnes conditions de transport, transfert rapide vers le laboratoire),
- Le choix du site de prélèvement doit être fait selon les signes cliniques et en fonction de la physiopathologie de l'infection virale.
- L'identification du nom, prénom date de prélèvement et lieu de prélèvement sont indispensables; les principaux signes cliniques peuvent aider et orienter la recherche de virus (fiche de renseignement). ^[134]

I. 9. 3. Diagnostic clinique :

La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas. Plus de 50 % de la population est porteuse du virus. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient sain, jeune adolescent ou adulte, devant toute fièvre prolongée de plus de deux semaines avec syndrome mononucléosique, splénomégalie, ictère ou cytolyse biologique et parfois des signes pulmonaires dont une toux souvent sèche et quinteuse. Il n'y a ni angine ni adénopathie.

Chez le patient immunodéprimé, la primo-infection et la réactivation peuvent être très graves et mortelles [118]. L'infection à cytomégalovirus se traduit par une réaction fébrile chez un polytransfusé ou la découverte d'un syndrome mononucléosique chez un patient fébrile souvent (mais pas toujours) immunodéprimé (par infection VIH, après greffe d'organe ou de moelle osseuse) parfois accompagné d'une splénomégalie et d'une pneumopathie interstitielle hypoxémique et désaturante parfois fatale [133], une encéphalite, des rétinites, une hépatite sévère ou des atteintes neurologiques de type Guillain Barré.

Chez la femme enceinte, l'infection lors d'une primo-infection est transmise au fœtus avec un risque majeur mais inconstant en début de grossesse. Les conséquences fœtales peuvent être très sévères avec mort in utéro, hypotrophie, prématurité, microcéphalie, chorioretinite et surdité. La séroconversion maternelle impose une prise en charge médicale spécialisée. [118]

I. 9. 4. Diagnostic para-clinique :**A. Hémogramme (NFS numération de formule sanguine) :**

L'hémogramme, ou hématogramme, est une étude quantitative et qualitative des différents éléments cellulaires du sang (leucocytes, hématies, thrombocytes), il est fait à partir de sang veineux prélevé sur un tube d'anticoagulant EDTA.

Dans le cas d'infection à CMV l'hémogramme montre :

- ✓ Une hyperleucocytose modérée : $10 - 20 \cdot 10^9/L$ (parfois jusqu'à $30 \cdot 10^9/L$).
- ✓ Une hyperlymphocytose : $5 - 10 \cdot 10^9/L$, avec en plus 20 à 50 % de lymphocytes stimulés.
- ✓ Une monocytose transitoire.
- ✓ Une thrombopénie modérée se rencontre dans 1/2 cas ($100-150 \cdot 10^9/L$).
- ✓ Dans la forme habituelle et non compliquée, les autres paramètres hématologiques de l'hémogramme sont normaux.
- ✓ Les résultats de numération de formule sanguine permettent de suspecter le syndrome mononucléosique. [131]

B. Frottis sanguin :

Il s'agit de préparer un étalement mince d'une goutte de sang veineux (dans un tube EDTA) sur une lame de verre ; après une coloration appropriée (MGG), le frottis est observé au microscope avec l'objectif à immersion ($\times 100$).

On observe sous microscope en cas de SMN des cellules lymphoïdes anormales, caractérisées par leur grande taille et leur cytoplasme abondant et basophile avec un liseré bleu à la périphérie.

Le polymorphisme du frottis sanguin est un critère essentiel au diagnostic : il est lié à la présence de cellules lymphoïdes d'aspect variable avec des lymphocytes de petite taille à chromatine dense, des cellules d'aspect lympho-plasmocytaire ou plasmocytaire et des cellules lymphoïdes parfois de grande taille.

L'examen morphologique des autres cellules (non lymphoïdes) du frottis sanguin est normal. Enfin, toutes les anomalies sont spontanément régressives. ^[118]

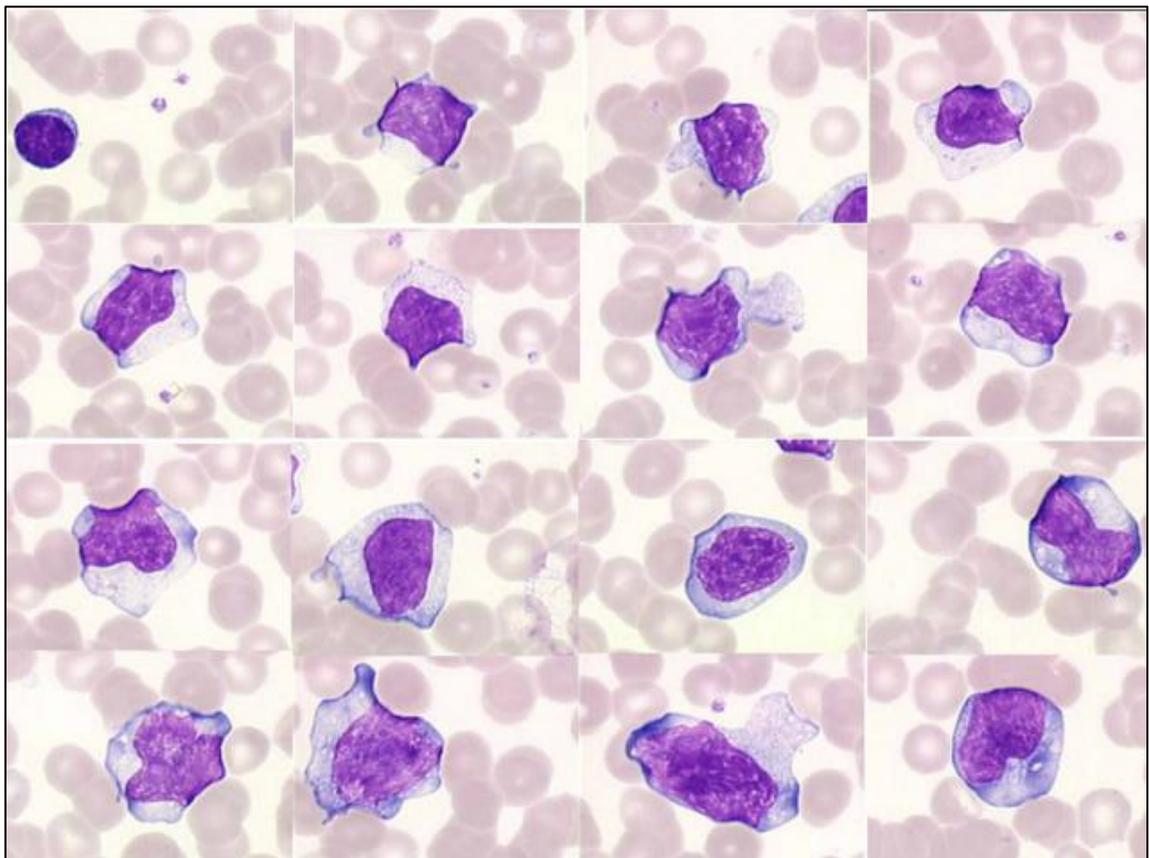


Figure 10 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléotique.

Aspect de lymphocyte au cours de SMN, grand polymorphisme des cellules lymphoïdes, allant du lymphocyte normal (en haut à gauche) jusqu'aux très grandes cellules hyperbasophiles. Les cellules lymphoïdes ont été classées par leur taille : les 6 premières peuvent

encore correspondre à l'appellation de « lymphocytes », et les autres sont des lymphocytes stimulés ^[131]. L'examen du frottis sanguin confirme la présence du syndrome mononucléosique.

C. Examen cytologique des tissus :

Les cellules infectées sont de grande taille et possèdent des inclusions intra cytoplasmiques et intranucléaire. L'aspect le plus caractéristique est celui de « l'inclusion en œil de hibou » volumineuse inclusion intranucléaire séparée de la membrane nucléaire par un halo clair. Cet examen est effectué sur des frottis, des appositions sur lames et surtout des coupes de tissu. ^[78]

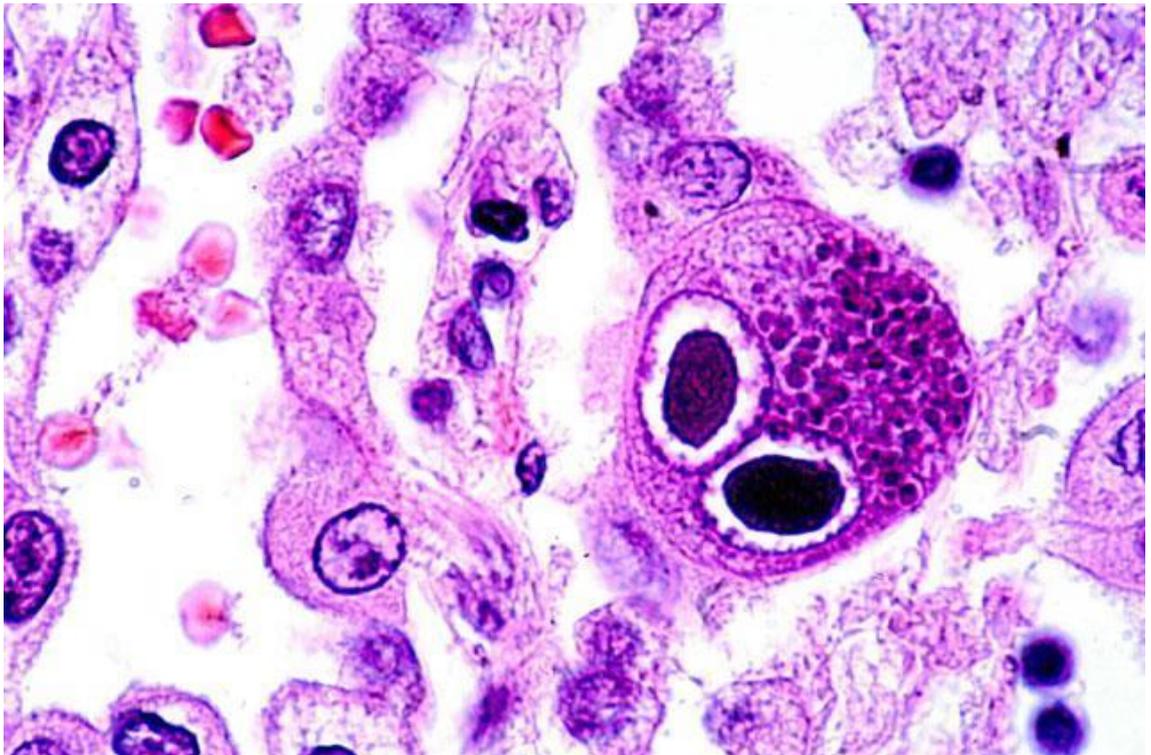


Figure 11 : Cellule infectée par CMV à l'inclusion en œil de hibou.

D. Radiographie thoracique :

La pneumopathie à CMV est observée à partir de 100^{ème} jours suivant la transplantation des cellules souches.

Chez un sujet HIV positif la pneumonie interstitielle lymphoïde devra d'être discutée en cas de persistance des images.

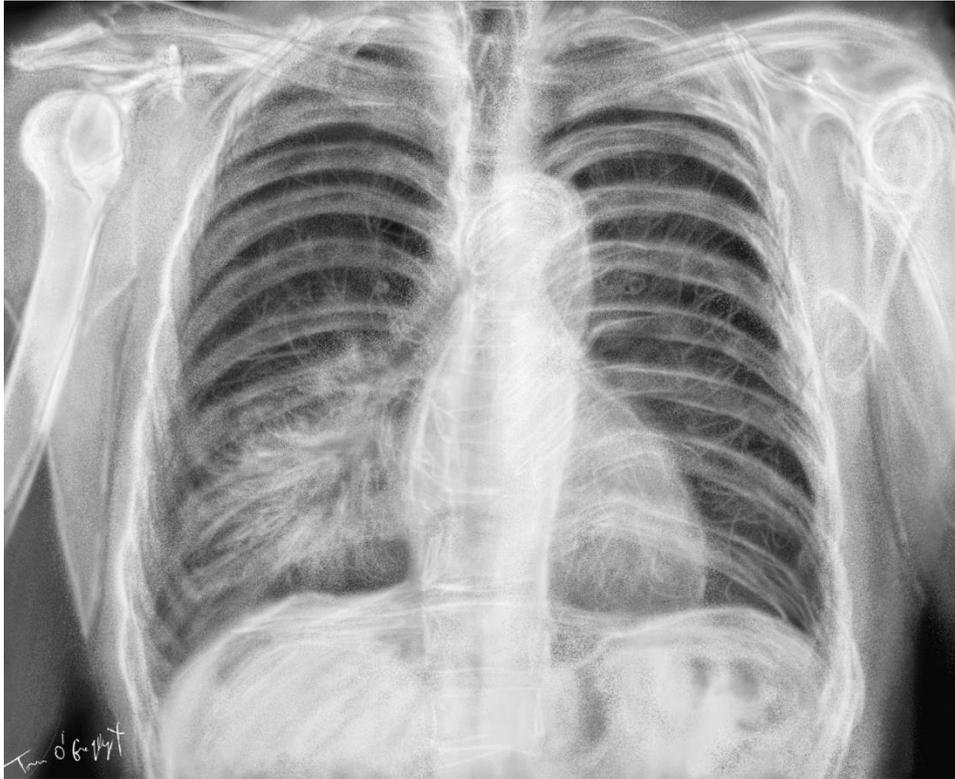


Figure 12 : Pneumonie interstitielle lobaire inferieure droite. [80]

E. Examen fond d'œil :

De nombreuses personnes atteintes de rétinite à CMV ne présentent aucun symptôme .Cependant, certains signes peuvent indiquer la présence de virus :

- Corps flottants dans les yeux.
- Eclairs.
- Taches aveugles ou vision trouble.
- Perte de la vision périphérique. [12]

À partir de FO on observe :

- Foyer maculaire blanchâtre mal limité avec décollement séreux rétinien.
- Foyers minimes d'hémorragie rétinienne.
- Vascularite de la veine temporale.

Le fond d'œil permet de conclure au diagnostic de chorio-rétinite dont l'aspect nécrosant et hémorragique orientant vers le CMV. [5]



Figure 13 : Fond d'œil normal à gauche, rétinite à CMV à droite. ^[5]

F. Examen échographique :

L'échographie permet de rechercher l'expression morphologique et certaines répercussions physiologiques d'une infection fœtale. L'échographie intervient essentiellement dans deux contextes différents :

- ✓ Au cours d'une étude morphologique, certains signes font évoquer une possible infection fœtale.
- ✓ La découverte d'une infection maternelle, symptomatique ou non, par un agent infectieux réputé dangereux pour le fœtus impose la recherche de signes échographiques permettant d'une part d'évoquer contamination fœtale et d'autre part d'évaluer son degré de sévérité. ^[127]

Le Cytomégalovirus est décelé dès le premier cycle de réplication virale, en 24 à 48 heures, alors que l'effet cytopathogène caractéristique (sur échographie) ne peut être mis en évidence qu'en 7 à 21 jours.

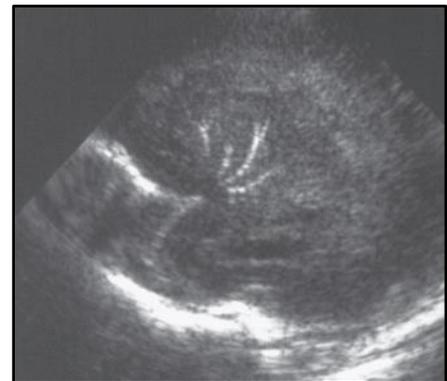
Les signes échographiques peuvent être extracérébraux :

- Placentite avec augmentation de l'épaisseur du placenta, aspect hétérogène (calcifications et zones hypoéchogènes), œdème du cordon ombilical.
- Rein hyperéchogène et oligoamniose ;
- Intestin hyperéchogène reflétant une entérocolite, voire péritonite méconiale, calcifications intraabdominales hépatiques ou digestives ;
- Hépto-splénomégalie, ascite, hydrothorax, épanchement péricardique, œdème sous-cutané, hydramnios, jusqu'à l'anasarque (via une insuffisance hépatique et une anémie combinée) ;
- Cardiomyopathie avec cardiomégalie et myocardite, trouble du rythme cardiaque fœtal.
- Retard de croissance intra-utérin.

- Et /ou des signes cérébraux (si présents) :
- Microcéphalie et micro-encéphalie avec élargissement des espaces péricérébraux. (l'évolution de la croissance du périmètre crânien est primordiale).
 - Ventriculomégalie et hydrocéphalie plutôt modérée et peu évolutive, avec épaississement hyperéchogène des parois ventriculaires.
 - Œdème voire hémorragie intraventriculaire .
 - Lésions de vascularite des vaisseaux thalamiques et des noyaux gris centraux donnant l'aspect « d'images en candélabre » ou « trident » ;
 - Calcifications punctiformes et hyperéchogénités du parenchyme cérébral des NGC, corticaux et sous-corticaux, à l'angle externe des ventricules latéraux.
 - Halo hyperéchogène périventriculaire visualisé par voie endovaginale, qui reflèterait des lésions de la substance blanche.
 - Kystes de la zone de germinolyséou sousépendymaires bilatéraux, petits et multiples.



(a)



(b)



(c)

Figure 14 : Signes échographiques cérébraux chez un fœtus infecté par CMV. ^[94]

- (a) : Hyperéchogénité du parenchyme cérébral.
 (b) : Image dite « en candélabre ».
 (c) : Kystes de la zone germinative.

L'examen échographique a l'avantage d'être non invasif. Cependant, la sensibilité et la valeur prédictive positive de l'échographie pour le diagnostic d'infection fœtale à CMV sont très faibles. La plupart des signes échographiques sont non spécifiques de l'infection à CMV et inversement certains fœtus infectés ne présentent aucun signe échographique. [58]

I. 9. 5. Diagnostic proprement dit (Diagnostic de certitude) :

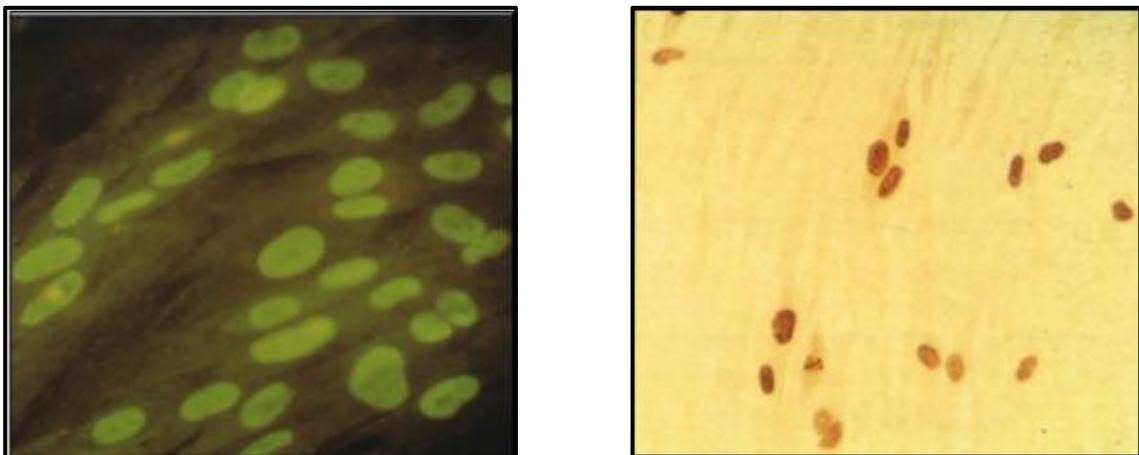
I. 9. 5. A. Diagnostic direct:

a. Culture viral:

La culture se fait sur des cellules MRC5 (fibroblastes embryonnaires pulmonaires humains) en monocouche de moins 48 heure, avec un effet cytopathique caractéristique (ballonnisation de cellules formant un banc de poissons) mais souvent tardif (parfois 15 jours) . [90]

Une culture rapide est possible. Elle associe une centrifugation d'inoculum sur les fibroblastes et la détection par immunocytochimie [59]. On révèle les résultats après 24 heures par IF ou immuno-peroxydase en utilisant un anticorps mono clonal contre la protéine très précoce IE1. [90]

L'isolement en culture cellulaire permet la conservation des souches pour ultérieurement étudier ; si besoin, leur sensibilité aux antiviraux. [59]



(a) (b)
Figure 15 : Détection de CMV par culture rapide sur MRC5. [97]

(a) : Détection par IF

(b) : Détection par IP

b. Détection des antigènes viraux :**b. 1. Antigénémie pp 65 :**

L'antigénémie pp65 est une technique semi quantitative, subjective et non standardisée. Elle est inadaptée en cas d'une leucopénie ($< 1000/\text{mm}^3$).

L'antigénémie pp65, qui détecte l'antigène pp65 du tégument, permet de quantifier les leucocytes du sang périphérique marqués par le CMV. Cette technique a prouvé son efficacité dans la détection et le suivi de la réactivation du CMV chez les patients immunodéprimés. [68]

La recherche de l'antigénémie pp65 est réalisée dans les deux heures qui ont suivi le prélèvement (sang total sur anticoagulant : héparinate de sodium ou EDTA, LCR). Cette technique détecte la présence de la phosphoprotéine virale pp65 dans le noyau des polynucléaires périphériques grâce à une technique d'immunofluorescence indirecte, où le premier anticorps correspond à un anticorps monoclonal spécifique de cette phosphoprotéine.

Après l'isolement, les leucocytes sont ajustés de manière à avoir 2.10^5 cellules/spot après cytopspin. Le résultat est exprimé en nombre de polynucléaires contenant l'antigène pour 2.10^5 cellules.

Une antigénémie positive définie par la présence d'au moins une cellule infectée pour 2.10^5 leucocytes permet de poser le diagnostic d'infection à CMV sans différencier une primo-infection d'une réinfection (ou réactivation) virale.

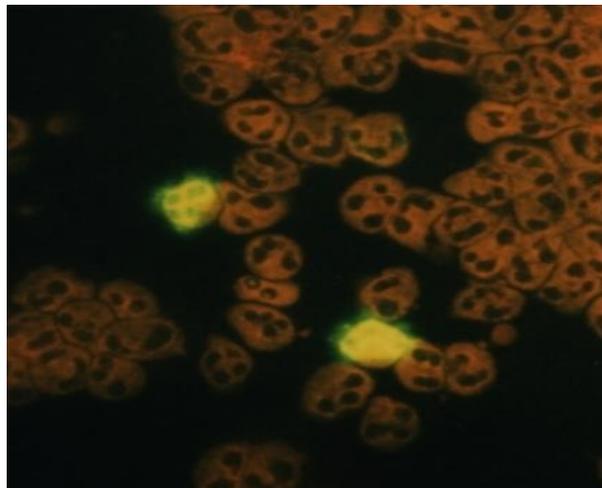


Figure 16 : Résultat positive d'une antigénémie pp65 du CMV.

La sensibilité de cette technique est de 89 %, la spécificité de 100 % et le délai d'attente du résultat est inférieur à six heures. L'antigénémie est validée dans l'indication du traitement préemptif du CMV au cours du SIDA et chez le patient transplanté. [23]

b. 2. Détection des Ag de réplication :

Les antigènes synthétisés aux différentes étapes de la réplication peuvent être recherchés dans les cellules présentes dans les prélèvements divers (LBA, liquide amniotique, biopsie d'organe) mais avec une sensibilité médiocre. [59]

c. Amplification génique (PCR) :

La PCR consiste à la détection du génome viral. C'est une technique de référence. Elle est quantitative et qualitative, plus sensible, utilisable même en cas de leucopénie sévère. Elle est le plus souvent réalisée à partir des leucocytes du sang circulant, éventuellement du plasma ou du sérum, du LCR ou de biopsies tissulaires.

➤ Les techniques de PCR qualitatives :

- Ayant pour cible l'ADN viral.

Ces techniques sont d'une très grande sensibilité de nombreux laboratoires de virologie ont d'abord développé des PCR CMV et actuellement différentes trousse commerciales sont disponibles.

L'avantage de ces techniques est leur très bonne sensibilité. Ce type de technique est un outil précieux dans tous les cas où l'on veut pouvoir détecter la présence de CMV sans risque de faux négatif.

Ces techniques détectent l'ADN du CMV, qu'il provienne de virus en phase de réplication ou de virus en phase de latence ; ainsi ces techniques sont difficiles à interpréter pour le diagnostic des réactivations virales dans le cadre du suivi des patients immunodéprimés. [108]

- Ayant pour cible l'ARN viral.

La détection des ARN message tardif par PCR après transcription inverse (RT-PCR) ou par technique NASBA (trousse commercialisé) à partir des cellules nucléées. [59]

➤ Les techniques de PCR quantitative :

Elles sont basées sur la technologie TaqMan de PCR en temps réel. Elles permettent la mesure de la charge virale et le suivi chez les transplantés : le résultat est exprimé en copies/mL de sang ou en unités/mL de sang et est converti en logarithme base 10 afin de pouvoir faire aisément une comparaison entre deux échantillons. Une augmentation significative de la charge virale (>0,5 log) ou une valeur d'emblée élevée est significative d'infection à CMV ou de réactivation virale. [108]

➤ L'anniocentèse :

Le test de référence pour le diagnostic de l'infection fœtale à CMV est la recherche du génome viral par PCR dans le liquide amniotique.

Il n'existe actuellement pas de recommandations sur la pratique systématique d'une anniocentèse en cas d'infection maternelle à CMV documentée. En revanche, la découverte d'un signe échographique tel qu'une ventriculomégalie, une

hyperéchogénicité intestinale, une microcéphalie, ou de toute autre manifestation pouvant être expliquée par une infection fœtale à CMV, doit conduire à une recherche de cette infection chez le fœtus, dans le cadre du bilan étiologique.

L'amniocentèse supplanté la culture virale par sa sensibilité et sa spécificité élevées et surtout sa rapidité, sa simplicité et son autonomisation. [58]

I. 9. 5. B. Diagnostic indirect (Diagnostic sérologique) :

A partir d'un échantillon de sérum, on recherche des Ig G ou des Ig M anti CMV. Il existe des trousse commerciales ELISA détectant les Ig G ou les Ig M.

➤ Sérologie Ig G/ Ig M :

Les techniques sérologiques actuellement utilisées en pratique quotidienne pour le diagnostic de l'infection à CMV sont de type immunoenzymatiques. Les tests ELISA permettent la détection soit des anticorps totaux, soit des anticorps de type Ig G ou Ig M séparément. Ils sont très sensibles.

De nombreuses trousse sont commercialisées pour la détection des IgM, les techniques d'immunocapture sont à privilégier car elles limitent le risque de réactions faussement positives liées à la présence de facteur rhumatoïde.

Comme source protéique antigénique, les trousse utilisent :

- soit des lysats de cellules infectées, lysats peu précisément définis sur le plan antigénique et qui peuvent comporter des protéines ayant des homologies avec les antigènes des autres herpès virus.
- soit des protéines recombinantes ou peptides synthétiques correspondant aux déterminants antigéniques essentiels de la réponse humorale. Du fait de la diversité de ces préparations antigéniques, des discordances entre les différents kits commerciaux sont observées, en particulier pour les valeurs proches du seuil.

La détection des Ig M anti CMV permet de suspecter une primo-infection mais n'indique pas toujours une primo-infection récente à CMV. Elle peut en effet :

- ✓ Persister pendant six à neuf mois chez certaines femmes enceintes après la phase aiguë de primo-infection.
- ✓ Etre détectée pendant une infection secondaire (réactivation ou réinfection).
- ✓ Etre la conséquence d'une réactivité croisée avec des Ig M résultant d'une primo-infection avec un autre virus (par exemple Parvovirus B19, Epstein-Barr).
- ✓ Etre observée du fait d'une stimulation polyclonale du système immunitaire.

➤ Test de mesure d'avidité des Ig G anti CMV :

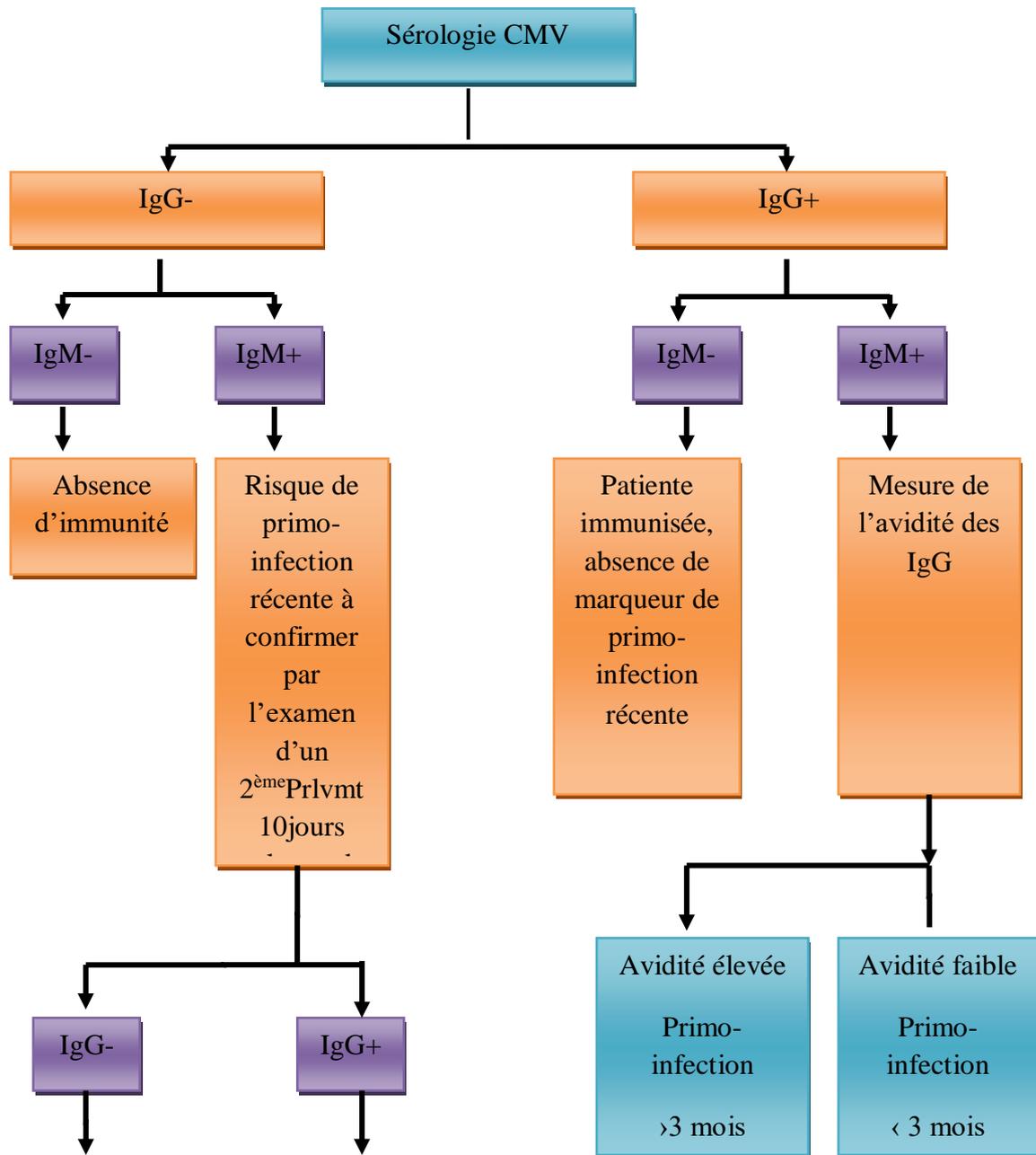
Le test d'avidité des Ig G anti CMV est utilisé afin de repérer une primo-infection chez la femme enceinte. L'avidité mesure la force de liaison (affinité fonctionnelle) des Ig G anti CMV synthétisés en réponse à une infection. Les anticorps produits au cours

de l'infection primaire ont une affinité plus faible pour l'antigène que dans le cas d'une infection non primaire. En effet, l'avidité des anticorps Ig G augmente progressivement avec le temps après une immunisation. Ce phénomène est connu comme étant une maturation de la réponse immune humorale.

Donc, les Ig G de faible avidité sont une indication d'une infection récente (primaire), alors que les Ig G de forte avidité sont une indication d'une infection antérieure récurrente ou d'une réinfection. ^[79]

En pratique, on mesure par un test immunoenzymatique de type ELISA en conditions dénaturantes (présence d'urée) la dissociation de la liaison antigène-anticorps. Les niveaux d'avidité sont rapportés comme des indices d'avidité, exprimant le pourcentage d'Ig G lié à l'antigène après traitement par l'agent dénaturant. Ce test sérologique permet d'identifier une primo-infection datant de moins de trois mois si l'avidité est faible, ou de plus de trois mois, si l'avidité est élevée.

Cette datation de plus ou moins trois mois de la primo-infection présente un intérêt majeur au 1er trimestre de grossesse. En effet, la mesure d'un indice de forte avidité au 1er trimestre de grossesse correspond à une phase aiguë virémique de la primo-infection maternelle a priori antérieure au début de grossesse, donc à un risque de transmission materno-fœtale de l'infection à CMV faible. A contraire, un faible indice d'avidité au 1er trimestre suggère une phase aiguë de primoinfection maternelle survenue au cours de la grossesse, donc un risque important de transmission de l'infection maternelle au fœtus. ^[32]



Fausse réaction Positive
 Primo-infection récente
 A confirmer par la mesure de l'avidité des Ig G

Schéma 05 : Interprétation de la sérologie CMV. [120]

I. 10. Attitude thérapeutique :**I. 10. 1. Molécules utilisées :**

Les médicaments anti-CMV peuvent être pris par la bouche (par voie orale), par injection dans une veine (par voie intraveineuse) ou par application locale sur la région infectée.

Le traitement est choisi, entre autres, en fonction de la partie du corps infectée, de la gravité de l'infection, de l'état du système immunitaire et des autres médicaments que le malade prend.

Les molécules utilisées pour traitement ou prévention d'infection à CMV, inhibent l'ADN polymérase virale. On cite :

- **Ganciclovir (Cytovene)® :**

Analogue acyclique de la désoxyguanosine utilisé depuis 1983. Il fut le premier agent antiviral homologué pour le traitement de l'infection à CMV et reste la molécule de choix. Il inhibe l'ADN polymérase virale par compétition avec les nucléosides, substrats naturels de l'enzyme, donc inhibition l'élongation de la molécule d'ADN en cours de synthèse par blocage du site catalytique.

- **Foscarnet (Foscavir)® :**

Analogue de pyrophosphate inorganique. Il s'agit d'un inhibiteur compétitif sélectif et réversible de l'ADN polymérase virale.

- **Cidofovir (Vistide)® :**

C'est un analogue de la désoxycytidine monophosphate son activité d'inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale pUL54.

- **Aciclovir et valaciclovir :**

Analogue acyclique de la désoxyguanosine comme le GCV.

- **Valganciclovir (Valcyte)®.** ^[98]

I. 10. 2. Stratégies thérapeutiques selon le cas d'infection :**A. Cas d'infection congénitale :**

À ce jour, aucun traitement pendant la grossesse n'a été validé mais deux pistes thérapeutiques basées l'une sur l'utilisation d'antiviraux, l'autre sur l'administration d'immunoglobulines spécifiques sont en cours d'étude.

- **Les antiviraux : ACV ou Val-ACV :**

La seule molécule active contre le CMV que l'on puisse actuellement envisager d'utiliser pendant la grossesse. En effet, l'ACV a été largement utilisé chez la femme enceinte dans les trente dernières années pour le traitement des infections à herpès simplex virus et les données de pharmacovigilance sont très rassurantes.

- **Les immunoglobulines hyperimmunes :**

Des immunoglobulines (Ig) anti-CMV pourraient être utilisées dans le but de prévenir ou d'atténuer l'infection congénitale à CMV. Dans une étude préliminaire, l'administration d'Ig hyperimmunes avait permis d'observer une régression des signes échographiques chez des fœtus infectés et une proportion significativement plus élevée de nouveau-nés asymptomatiques dans le groupe traité.

B. Cas d'un nouveau-né infecté :

Chez des nouveau-nés ayant une atteinte du système nerveux central avait permis de montrer qu'une cure de 6 semaines de GCV IV à raison de 12 mg/kg/jour permettait une amélioration ou une stabilisation de l'audition à 6 mois chez 81%.

La mise sur le marché du Val-GCV pourrait modifier les indications du traitement néonatal et notamment d'étendre ces indications à des nouveau-nés moins sévèrement atteints dans le but de minimiser la survenue de séquelles neurologiques.

I. 10. 2. C. Cas d'immunodéprimé :

- **Au cours de l'infection par le VIH :**

Le Val-GCV (900 mg/12 h/21 j) est la molécule la plus souvent utilisée en traitement d'attaque des rétinites à CMV nouvellement diagnostiquées.

- **Après transplantation d'organe, de moelle ou de cellules souches hématopoïétiques :** [103]

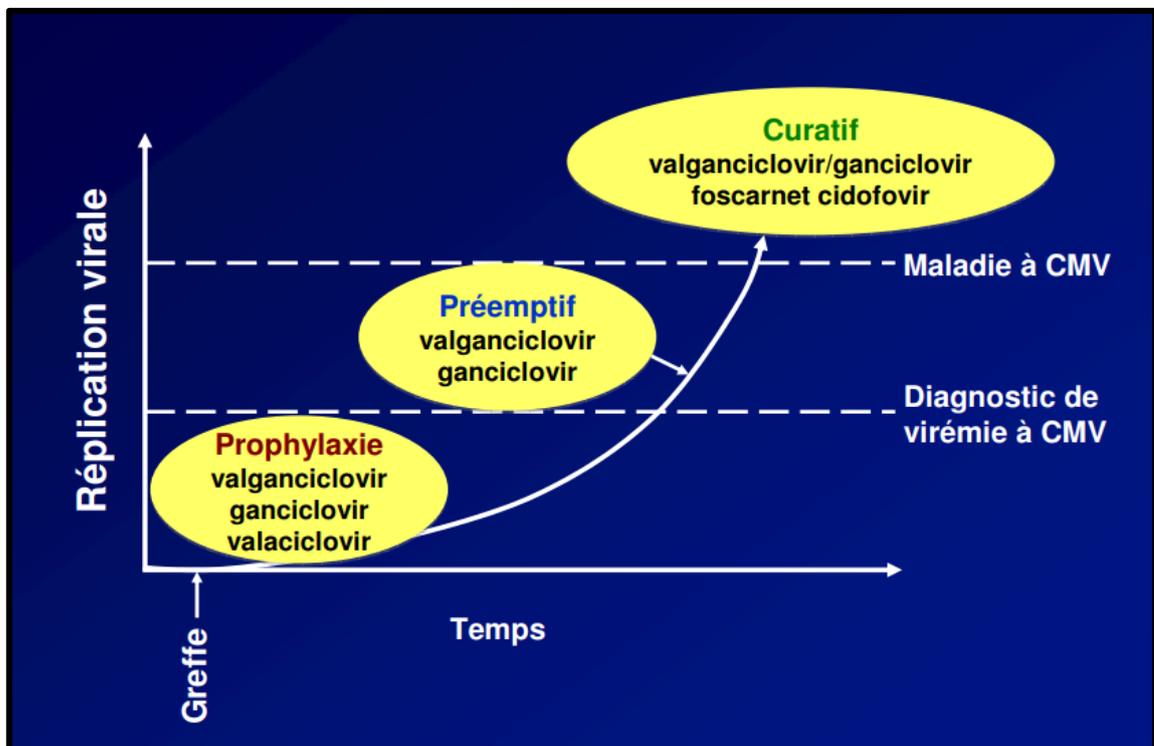


Figure 17 : Modalité thérapeutique de l'infection à CMV chez les transplantés [110]

I. 11. Prophylaxie :**I. 11. A. Vaccination:**

A l'heure actuelle de nos connaissances, il n'existe pas de vaccin contre le CMV. La prévention repose essentiellement sur le respect des règles d'hygiène. En transfusion sanguine, la transmission peut être évitée en utilisant soit du sang déleucocyté soit du sang CMV négatif. [98]

a. Cas d'infection congénitale :

Un récent essai a évalué l'efficacité d'une recombinante protéine Gp B génétiquement modifiée dans un nouvel adjuvant, chez les femmes séronégatives et a constaté une réduction modeste (50%) du taux d'infection maternelle primaire dans le groupe vacciné par rapport au groupe placebo. Cependant, cette protection a été observée principalement au cours de la première année après la vaccination. Bien que la stimulation des réponses à la fois des anticorps et des cellules T CD4 par le vaccin Gp B ait également été démontrée chez les femmes séropositives au CMV, cette stimulation apportera-t-elle une protection contre les infections non primaires chez les mères déjà immunisées n'est pas connue.

b. Cas des greffes :

Le même vaccin utilisé en cas d'une infection congénitale, a été déployé chez les patients en atteinte d'une greffe d'organe solide était immunogène et réduisait la durée de la virémie chez les patients infectés par le CMV post-transplantation.

Plusieurs études de validation de principe de divers vaccins candidats ont également été menées ces dernières années. Vaccin à base de réplicon d'alpha virus à deux composants contenant Gp B et une perfusion de pp65 / IE1, la protéine s'est révélée immunogène lors des essais cliniques de phase I.

Chez les sujets séronégatifs, le vaccin a provoqué des anticorps neutralisants et des cellules T multifonctionnelles et il a également stimulé la réponse des cellules T chez les patients transplantés rénaux séropositifs au CMV.

Un vaccin à ADN comprenant à la fois Gp B et pp65 a également été subi des études de phase I et un essai de phase II contrôlé par placebo chez les greffés de cellules souches. Bien qu'il n'y ait pas eu de différence entre le nombre de receveurs du vaccin et du placebo ayant reçu une thérapie antivirale spécifique du CMV a entraîné une réduction significative de l'incidence et de la récurrence de l'ADNmie. Plus récemment, la combinaison de Gp B avec un agoniste du récepteur de type TLR9 a produit des réponses cellulaires polyfonctionnelles durables et une réponse humorale croisée neutralisante chez des souris transgéniques. [105]

I. 11. B. Prévention :

La détermination du statut des auxiliaires de puériculture, entretien avec un médecin du travail qui délivre des conseils d'hygiène et informations sur les changements de poste, notamment pour les personnes qui travaillent avec des enfants de moins de 18 mois

Les femmes enceintes, séronégatives ou ignorant leur statut immunitaire vis-à-vis du CMV, et en contact (familial ou professionnel) avec des enfants de moins de 3 ans qui bénéficient d'un mode de garde collectif, doivent veiller à :

- ✓ Ne pas entrer en contact avec les fluides potentiellement porteurs du virus, notamment la salive, les larmes et les urines.
- ✓ Eviter les baisers baveux.
- ✓ Se laver régulièrement les mains, notamment avant et après chaque change, les couches contenant l'urine de bébé.
- ✓ Laver régulièrement leurs jouets.
- ✓ Ne pas goûter les aliments de bébé avec la même cuillère.
- ✓ Ne pas partager les affaires de toilette de bébé
- ✓ Ne pas prendre de bain avec eux (risque de contamination par l'urine). ^[102]

Aussi parmi les mesures pour tenter d'éviter les infections congénitales à CMV :

- ✓ Contrôler l'immunité anti-CMV des femmes en âge d'être enceintes et pouvant soigner des nouveau-nés atteints de maladie des inclusions cytomégaliennes.
- ✓ Ecarter si possible les femmes enceintes séronégatives des soins à de tels enfants.
- ✓ Faire respecter les mesures universelles d'hygiène aux puéricultrices des crèches.
- ✓ Ne transfuser une femme enceinte qu'avec du sang du donneur séronégatif (mais la déleucocytation systématique fait discuter l'abandon de la sérologie CMV pour don de sang pour ce type d'indication).
- ✓ En cas de syndrome mononucléosique non dû à l'EBV chez une femme enceinte, vérifier que ce n'est pas une primo infection à CMV, de même qu'on vérifie que ce n'est ni une toxoplasmose ni une primo-infection à VIH. Même mesure en cas d'hépatite aigue.
- ✓ Exceptionnellement, l'alarme, peut être donnée à la femme enceinte par un retard de croissance intra-utérin avec microcéphalie, déclenchant alors une exploration intra-utérine du fœtus. ^[59]

II .L'infection à Epstein – Barr virus

II. 1. Historique :

Dans les années 1950, un chirurgien anglais Denis Burkitt, décrit des cas de lymphomes à localisation maxillaire chez les enfants d'Afrique de l'Est. Il remarque que ce type de lymphome est plus fréquent dans les régions d'Afrique équatoriale où sévit le paludisme. Devant ces données épidémiologiques et cliniques, D. Burkitt suggère que l'étiologie de ces lymphomes est infectieuse. Il envisage même le rôle d'un virus. A la suite d'une conférence donnée par D. Burkitt à l'université de Bristol, Tony Epstein et son étudiante Yvonne Barr s'intéressent à l'hypothèse de l'étiologie infectieuse du lymphome, et proposent une collaboration pour obtenir des biopsies tumorales.

En 1964, Epstein, Achong et Barr découvrirent, grâce à la microscopie électronique, un virus dans des cultures de cellules de lymphome de Burkitt (L. B.). Ce virus est t'appelé d'Epstein-Barr.

En 1968, Henle, Henle et Dienh réussissent à mettre en évidence les particules virales dans le sang périphérique d'une laborantine atteinte de mononucléose infectieuse. Dans la même année, Niederman et associés démontrèrent la présence d'anticorps anti-EBV dans le sang périphérique de personnes atteintes de M.I.

Dès 1987, la responsabilité du virus dans l'apparition de la M.I fut établie par la suite, il sera impliqué dans la Carcinome du nasopharynx en Chine et dans les pathologies lymphoprolifératives des immunodéprimés. ^[82]

II. 2. Classification :

Groupe	Groupe I (ADN à double brin)
Ordre	<i>Herpesvirales</i>
Famille	<i>Herpesviridae</i>
Sous famille	<i>Gamma herpesvirinae</i>
Genre	<i>Lymphocryptovirus</i>
Espèce	<i>Herpèsvirus humain type 4 (HHV-4)</i>

Tableau 06 : Taxonomie d'EBV. ^[139]

II. 3. Carte d'identité :

Nomination	Epstein Barr virus
Nomination taxonomique	Herpès virus humain 4 « HH-V4 »
Taille	Diamètre de 200 nm.
Génome	ADN à double brin, linéaire 186 kbp
Réplication	Dans le noyau
Capside	Icosaédrique, de diamètre de 125 nm, 162 capsomères
Tropisme cellulaire	Lymphocytes B
Enveloppe	Elle contient des glycoprotéines <ul style="list-style-type: none"> ✓ Gp L ✓ Gp H ✓ Gp B
Tégument	Entre l'enveloppe lipidique et les protéines de capsid .
Pouvoir pathogène	Primo-infection : mononucléose infectieuse. Persistance du virus dans les lymphocytes B
Sensibilité	Sensible aux : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Solvants lipidiques. ✓ La dessiccation. ✓ La chaleur. ✓ Détergents.

Tableau 07 : Carte d'identité d'Epstein Barr virus. [59]

II.4. Structure :

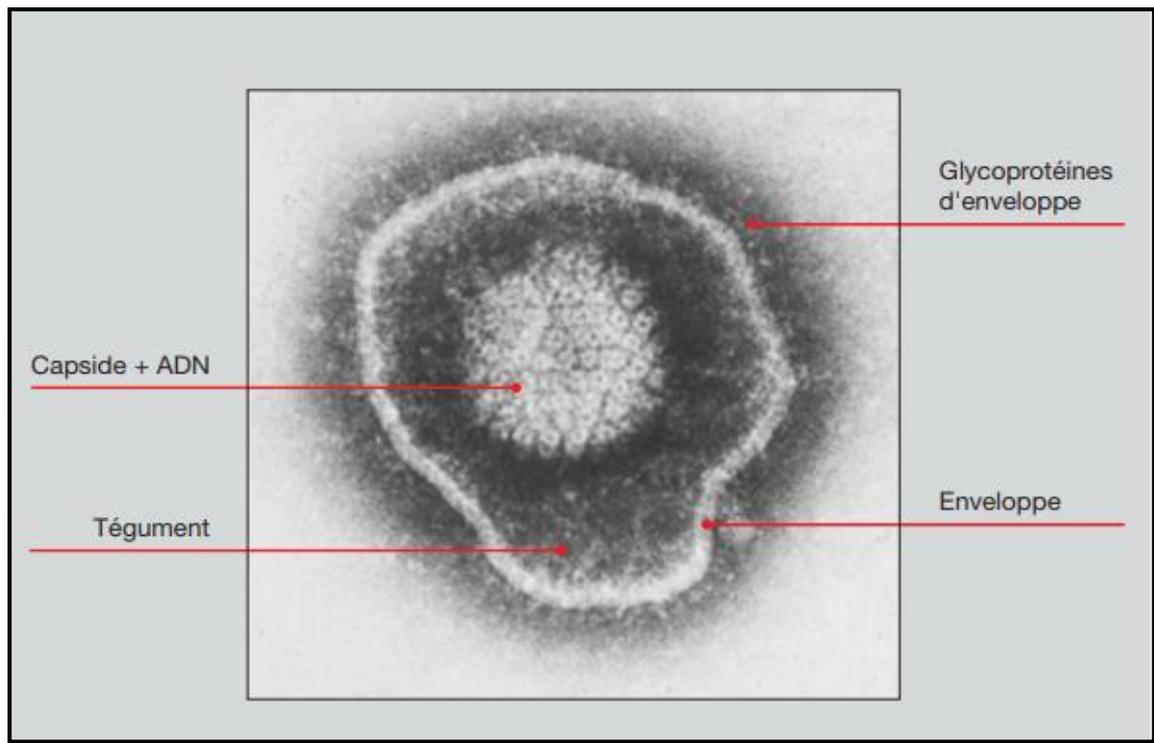


Figure 18 : Structure du virus en microscope électronique ^[104]

II. 4. 1. Enveloppe :

L'enveloppe dérive de la membrane cellulaire et contient un nombre de glycoprotéine virale variable d'un virus à l'autre. A sa surface le virus présente les glycoprotéines d'enveloppe comme les Gp 350/220, les Gp85/25 et la Gp 42 nécessaire à l'infection.

Ces glycoprotéines virales, sous forme de spicules, sont :

- ✓ Les Gp 350/220 : servent à l'attachement du virion à la surface de la cellule-hôte par interaction avec le récepteur de la fraction CR2 du complément.
- ✓ Gp42/38, Gp85 (Gp H) et Gp25 (Gp L) se fixent aux molécules du (CMH) de classe II, elles ont un rôle de co-récepteurs, menant à l'internalisation du virus.

[84]

II.4. 2. Capside :

La nucléocapside est icosaédrique (20 faces et 12 sommets) de 162 capsomères (150 hexamères et 12 pentamères) d'environ 125nm de diamètre. ^[59]

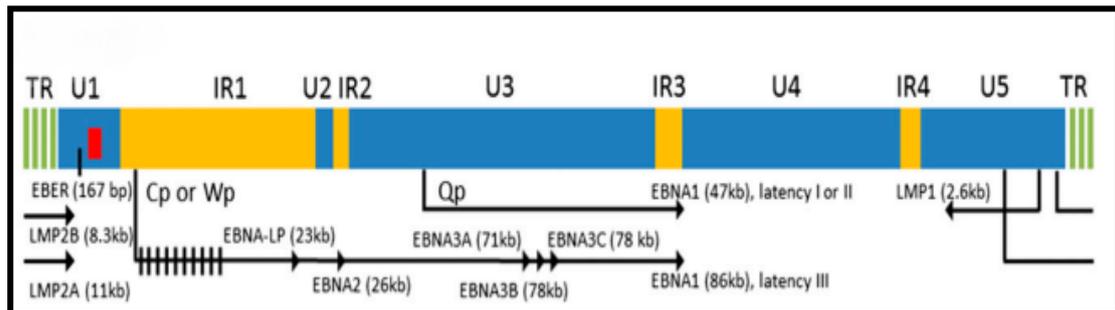
L'antigène de la capsid virale du virus Epstein – Barr (EBV-VCA) est la protéine virale qui forme la capsid. C'est l'antigène ciblé par les anticorps anti-VCA. De tels anticorps peuvent être utilisés en sérologie pour diagnostiquer la mononucléose infectieuse. ^[139]

II.4. 3. Génome :

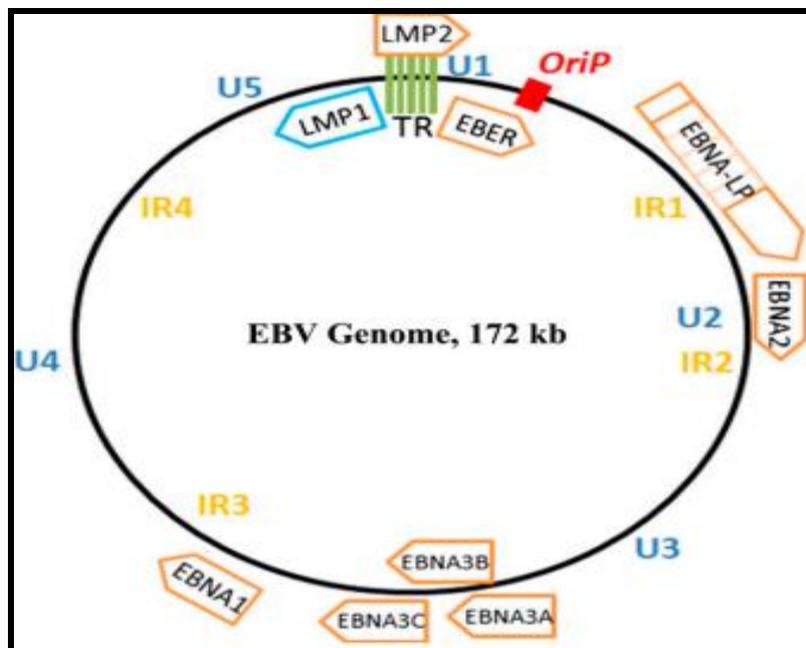
Le génome de l'EBV est composé d'ADN linéaire double brin, d'une longueur d'environ 172 kbp. Il a une capacité de codage pour 100 à 150 protéines. [82]

Il est divisé en plusieurs domaines uniques, séparés par des répétitions internes IR (IR1-IR4), la séquence IR1 de 3000 pb divise le génome en un domaine unique long UL (UL pour Unique Long) et un domaine unique court US. Chaque extrémité comporte des répétitions terminales TR de 538 pb, qui permettent la circularisation du génome sous forme circulaire dans certaines circonstances lors de la réplication de l'ADN.

A l'intérieur du virion, la molécule d'ADN se présente toujours sous forme linéaire. [84].



(a)



(b)

Figure 19: ADN de l'EBV. [10]

(a) : génome linéaire de l'EBV.

(b) : génome circulaire de l'EBV.

II.4. 4. Gènes et protéines :

Protéines virales	Latence	Localisation	Fonctions principales
EBNA1	I, II, III	Nucléaire	Maintien du génome viral sous forme épisomale.
EBNA2	III	Nucléaire	Immortalisation des LB, activateur de transcription cellulaire et virale.
EBNA3A (ou EBNA3)	III	Nucléaire	Répresseur de l'action d'EBNA2, se lie à RBP-Jkappa, participe à l'immortalisation des LB.
EBNA3B (ou EBNA4)	III	Nucléaire	Inconnue, relie à RBPJkappa
EBNA3C (ou EBNA6)	III	Nucléaire	Répresseur de l'action d'EBNA2, action sur le cycle cellulaire, se lie à RBP-Jkappa, participe à l'immortalisation.
EBNALP (ou EBNA5)	III	Nucléaire	Cofacteur d'EBNA2.
LMP1	II, III	Membranaire	Oncogène majeur Transducteur de signaux via TRAF vers NF-KB et JNK, induit bcl2.
LMP2A	II, III	Membranaire	Prévient la réactivation virale.
LMP2B	II, III	Membranaire	Inconnue.

Tableau 08 : Nomenclature des protéines de latence de l'EBV et leurs principales fonctions. ^[82]

II. 5. Multiplication du virus :

Le cycle de multiplication de l'EBV dans la cellule suit le schéma classique qui comporte les étapes d'attachement et de pénétration, puis synthèse des macromolécules (acides nucléiques et protéines), enfin l'assemblage des nucléocapsides, l'enveloppement et la libération des virions infectieux. Toutes ces étapes n'ont pu être étudiées que dans le système cellulaire des lymphocytes B. [104]

II. 5. 1. Attachement :

Les interactions entre EBV et les LB ont été étudiées dans les modèles de culture cellulaire *in vitro*. L'EBV se fixe sur la membrane cellulaire par interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe virale Gp 350/220 et la molécule CD21, récepteur des fractions C3d et C3g du complément. Ce récepteur est également présent sur les LT et les cellules épithéliales. [59]

II. 5. 2. Pénétration :

La fixation du virus sur CD21 induit les signaux initiaux d'activation des cellules LB qui devient transcriptionnellement compétent. L'EBV est donc un puissant « mitogène B ». [59]

Une fois attachée, l'enveloppe virale fusionne avec la membrane cellulaire et la pénétration requiert l'interaction du complexe Gp 85- Gp 42. L'EBV peut utiliser comme corécepteurs les molécules HLA-DR, DP, DQ. La nucléocapside, libérée dans le cytoplasme, migre en direction des pores nucléaires et se désintègre progressivement (décapsidation) pour laisser la molécule d'ADN virale seule entrer dans le noyau. [104]

II. 5. 3. Cycle productif:

Après pénétration du virus dans la cellule, le génome linéaire se circularise et reste dans la cellule immortalisée sous forme épisomale, la phase de latence ainsi établie est associée à l'expression de 10 protéines de latence et deux ARN non codants. *In vitro*, le passage à la phase de production virale ou cycle lytique peut survenir spontanément dans certaines cellules, ou bien après activation par des agents inducteurs.

Le cycle répliatif comporte trois phases, très précoce, précoce et tardive, correspondant à l'expression de trois catégories de gènes distincts.

II .5. 3. A. Phase très précoce :

Les gènes très précoces sont transcrits, sans synthèse préalable de protéines virales. Les protéines très précoces sont présentes au début du cycle lytique mais elles peuvent être retrouvées tout au long du cycle viral. Parmi elles, protéine R est un des activateurs essentiels de transcription pour la majorité des gènes du cycle lytique. [59]

II. 5. 3. B. Phase précoce :

La transcription des gènes précoces aboutissent à la synthèse de l'ADN polymérase virale et les autres enzymes responsables de la synthèse de l'ADN viral. Ces protéines répliquent l'ADN par l'intermédiaire d'une origine de réplication lytique (ou Ori-Lyt).

II. 5. 3. C. Phase tardive :

A partir des nouvelles molécules linéaire du génome EBV que les gènes tardifs sont transcrits : les protéines de structures synthétisées sont celles de la capsidie et des glycoprotéines de l'enveloppe.

III. 5. 4. Libération des virions :

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, au cours 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 précède la libération du virion dans le milieu extracellulaire et la lyse de la cellule. ^[52]

II. 6. Epidémiologie :

II. 6. 1. Mode de transmission :

La MNI est la principale manifestation clinique d'infection à EBV. Elle est présente surtout chez une population active sexuellement (adultes et adolescents).

✓ **Transmission salivaire :**

Le plus souvent, la transmission de l'EBV s'effectue par les sécrétions oropharyngées. Dans le cas des adolescents et des adultes qui présentent une mononucléose infectieuse, les baisers intimes ont été la principale voie de transmission qui s'est effectuée par la salive. Ainsi, les doigts ou un jouet imprégné de salive sont considérés comme la principale voie de transmission chez les petits enfants.

✓ **Transmission sexuelle :**

L'EBV a été détecté dans les sécrétions cervicales chez des filles adolescentes et des femmes adultes, et aussi dans des échantillons de sperme mais la transmission sexuelle reste limitée. Une étude plus récente a montré que l'EBV était beaucoup plus répandu chez les hommes homosexuels que chez les hommes hétérosexuels et qu'il est en corrélation avec le nombre de partenaires sexuels.

Le mode exact de transmission reste inconnu car il est difficile de faire la distinction entre la transmission génitale, les contacts oro-génitaux et les baisers

✓ **Transmission materno-fœtale :**

La transmission transplacentaire et la transmission par le lait maternel ont été rapportées dans de rares circonstances, et elles sont considérées comme des modes de transmission non significatifs.

✓ **Transmission sanguine :**

L'EBV peut être transmis soit par transfusion sanguine ou suite à une transplantation d'organes. Une unité de transfusion de globules rouges contient en moyenne deux génomes d'EBV, contrairement à une unité de sang total qui abriterait en moyenne 600 à 700 génomes d'EBV. La transmission par transplantation d'organes représente un facteur de risque majeur de développement de maladie lymphoproliférative. ^[105]

II .6. 2. Facteurs du risque :

Les facteurs susceptibles d'altérer l'oncogénicité du virus de l'EBV comprennent l'âge et la réponse immunitaire au moment de la primo-infection à EBV. Par exemple, lorsque l'infection primaire est retardée jusqu'à l'adolescence, la réponse immunitaire liée à l'EBV est robuste et peut entraîner des symptômes de MI, liés au risque de leucémie liée à l'EBV à l'âge adulte. Dans les zones d'endémie des CNP, la MI et les LR ne sont pas prévalents, ce qui nous amène à émettre l'hypothèse que le moment de l'infection peut jouer un rôle dans le développement du CNP. Les preuves accumulées montrent que l'exposition des enfants à certains facteurs environnementaux confère un risque plus élevé de CPN. Néanmoins, les associations de facteurs influençant le moment des infections infantiles courantes avec le risque de CPN n'ont pas été étudiées. Quelques études ont montré que les antécédents de MI étaient associés à un risque moins élevé de CPN, bien que généralement basé sur un petit nombre de cas. Dans les populations à haut risque, peut-être en raison du fait que l'infection tardive est rare, il est difficile d'estimer l'association entre une histoire de risque de IM et de risque NPC.

L'environnement du ménage pendant l'enfance, au moment où l'infection primaire à EBV est la plus probable, comprenant le nombre de frères et sœurs et la densité de population du ménage, pourrait être un important facteur de prédiction du contrôle immunologique de l'EBV et du risque de maladie associé à l'EBV. La structure familiale de l'enfance peut servir d'indicateur indirect d'infection précoce par des agents pathogènes infantiles courants. Par exemple, l'ordre de naissance a été associé au risque d'autres cancers liés à l'EBV, tels que LH, ainsi qu'au carcinome hépatocellulaire.

La prévalence élevée de l'infection à EBV dans les populations du monde entier indiquerait que l'influence des caractéristiques propres à l'hôte sur la résistance naturelle à l'infection à EBV est limitée. Cependant, la distribution distincte du carcinome du nasopharynx avec des chiffres d'incidence élevés observés chez les Inuits de l'Arctique et dans les populations de l'Asie du Sud-Est suggère l'existence d'un contrôle immunologique particulier du virus EBV dans ces ethnies, bien que le mécanisme exact reste à décrire. [70]

II. 6. .3. Situation épidémiologique :

A. Situation dans le monde :

Les études séro-épidémiologiques montrent que plus de 95% de la population mondiale adulte a été infectée par l'EBV. Cette prévalence importante est due à la transmission salivaire précoce et aux périodes d'excrétion salivaire au décours de la primo-infection et pendant la phase d'infection persistante dans l'organisme.

L'incidence de la MNI est très variable selon les études. Dans les pays développés, l'incidence dans la population générale a été estimée à 45 cas par an pour 100 000 habitants, ce taux variant avec l'âge. Dans la tranche d'âge 15-19 ans, elle atteint 345 à 671 cas. Dans la tranche d'âge supérieure ou égale 35 ans, elle n'est que 2 à 4 cas. [104]

Des enquêtes séro-épidémiologiques à grande échelle menées aux États-Unis et en Europe ont montré que plus de 50% des adolescents sont séropositifs au virus de la fièvre aphteuse. Un taux de séropositivité élevé pour l'EBV, compris entre 60% et 93%, a été signalé en Asie du Sud.

Dans les pays développés, un taux d'infection bimodal, avec des pics chez les enfants de moins de 5 ans et à nouveau après 10 ans, a été décrit. Des mauvaises conditions socio-économiques ont été associées à une infection primaire précoce par l'EBV, alors qu'une infection primaire tardive est observée dans une population de statut socio-économique élevé. Il a également été constaté que les conditions de famille à faible revenu et surpeuplées augmentaient les risques de séropositivité au virus EBV chez les enfants de régions asiatiques.

Dans les pays à forte charge de VIH, tels que l'Afrique du Sud et le Chili, la prévalence de l'EBV chez les personnes infectées par le VIH varie de 90% à 100%. Dans une récente enquête transversale menée pour déterminer la séroprévalence de divers virus. Parmi les co-infections chez les individus infectés par le VIH, une prévalence de l'EBV de 96,60% a été observée en Chine. Nous avons également constaté une très forte séropositivité de 98% et 92,50% chez les hommes séropositifs et séronégatifs, respectivement. Aucune étude bien définie menée en Inde n'a été menée chez des personnes infectées par le VIH pour évaluer les co-morbidités associées au virus EBV. [9]

Le virus est à l'origine de 40 et 50 % des cas de lymphome non hodgkinien chez les enfants et de 1 à 2 % des lymphomes chez l'adulte en Europe occidentale et aux États-Unis. Le lymphome de Burkitt endémique est associé à presque 100 % au EBV, alors que l'association du lymphome de Burkitt sporadique avec le virus est faible (15 à 30 % des cas).

Le CNP se manifeste surtout dans le sud de la Chine, et représente environ 20 % des cas de cancer chez l'adulte. Il est extrêmement rare en Europe et en Amérique du Nord, son taux d'incidence étant de < 1 pour 100 000 personnes. ^[139]

B. Situation aux Etats unis :

La séroprévalence globale du EBV était de 66,50% .La séroprévalence augmentait avec l'âge, allant de 54,10% chez les 6 à 8 ans à 82,90% chez les 18 à 19 ans. La séroprévalence des femmes était légèrement plus élevée 68,90% que chez les hommes 64,20%. La séroprévalence était nettement plus élevée chez les Américains d'origine mexicaine 85,40% et chez les Noirs non hispaniques 83,10%, par rapport aux Blancs non hispaniques 56,90%.

Des différences importantes ont également été observées en termes de revenu familial, les enfants du quartile de revenu inférieur ayant une séroprévalence de 81%, avec des résultats similaires pour le niveau d'éducation des parents. Parmi ceux qui étaient séropositifs, les titres d'anticorps anti-EBV étaient significativement plus élevés chez les femmes, les Noirs non hispaniques et les Américains d'origine mexicaine. ^[63]

C. Situation en Afrique du nord :

En 2012, une étude a montré que pour 100 000 patients ayants un NPC associée à l'EBV l'incidence était 2,3 au Maroc, 3,2 en Algérie, 2,3 en Tunisie, 231 en Lybie et 0,3 en Egypt. ^[60]

II. 7. Physiopathologie :

II. 7. 1. Tropisme cellulaire :

Les maladies associées à EBV ont permis de décrire les types cellulaires pouvant être infectés par EBV. Il infecte majoritairement deux types cellulaires, les lymphocytes B et les cellules épithéliales, mais dans certaines circonstances il est capable d'infecter d'autres types cellulaires tels que les cellules T, les cellules (NK), les cellules musculaires lisses et potentiellement les monocytes. [61]

Les lymphocytes B servent de réservoir au virus. Chez les sujets sains c'est le site de la latence du virus où le génome viral est présent dans le noyau sous forme épisomale. Cette forme épisomale ne persiste pas au sein d'une culture de cellules épithéliales, ce type cellulaire n'est donc pas considéré comme un site de la latence du virus, mais comme le site d'amplification virale. [56]

Le tropisme pour les cellules B et épithéliales dépend essentiellement de la présence de la protéine Gp 42 à la surface du virus. La fusion d'EBV avec les lymphocytes B requiert la présence du triplex Gp 42/Gp H-Gp L à la surface du virus, alors que l'entrée dans les cellules épithéliales nécessite seulement la présence du duplex Gp H-Gp L. Ainsi Gp 42 est considérée comme la protéine aiguillant le tropisme cellulaire d'EBV. Il a aussi été montré que les virions synthétisés par les cellules B contiennent une plus faible quantité de Gp 42 dans leurs enveloppes que les virions produits par les cellules épithéliales. Ainsi les virions synthétisés par les cellules B sont plus aptes à infecter les cellules épithéliales, corroborant le rôle de ce type de cellules comme site d'amplification virale. [19]

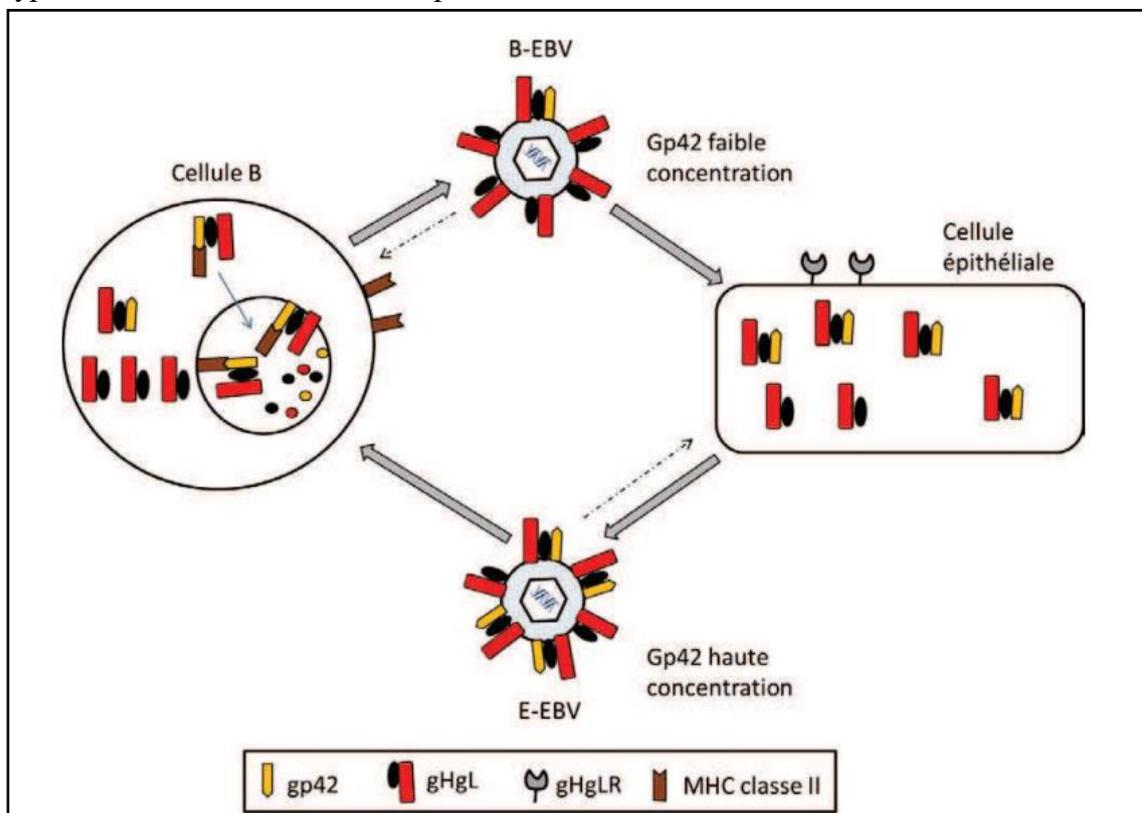


Figure 20 : Tropisme d'EBV est déterminé par la présence de la protéine Gp 42. [61]

II.7. 2. Cycle biologique et latence virale :

Au cours de la primo infection, après contamination salivaire, le virus infecte les lymphocytes B directement ou après traverser la tissu épithélial amygdale par transcytose .Ces LB prolifèrent et produisent des virus qui infectent d'autre. A ce stade on observe dans les LB une latence de type *III*, appeler aussi programme de prolifération cellulaire (Growthprogram).

Pendant cette première phase d'invasion virale, la réponse immunitaire se met en place et aboutit progressivement au contrôle de la prolifération cellulaire par élimination de cellule en phase de latence de type *III*.

Des cellules LB mémoire contenant l'épisome virale se différencier (latence de type 0) et atteignent la circulation générale .Pour assurer leur survie, ces LB mémoires développent, lors de leur passage par les organes lymphoïdes secondaires, le programme de latence de type II qui délivre, par l'intermédiaires des protéines LMP 1 et LMP 2A, les signaux nécessaire à cette survie cellulaire.

En fin, au sein des organes lymphoïdes secondaires, peuvent se produire des proliférations de cellules B en phase de latence de type *III associe à une réplication virale* .Cet état est rapidement contrôler par la réponse immunitaire cellulaire et ne se manifeste chez les sujet immunocompétent que par une excrétion virale asymptomatique.

Chez ce sujet, l'EBV persiste en périphérique dans le sang circulant, dans les LB mémoire (Ig D –CD27+), avec une expression virale limité à la seule protéine LMP 2A (latence de type 0 ou programme de latence).

Chez le sujet immunocompétent, la latence de type I n'a jamais été observer, alors que la latence de type II et III ont été caractérisées dans les organes lymphoïdes secondaires , en particulier dans les amygdales. ^[59]

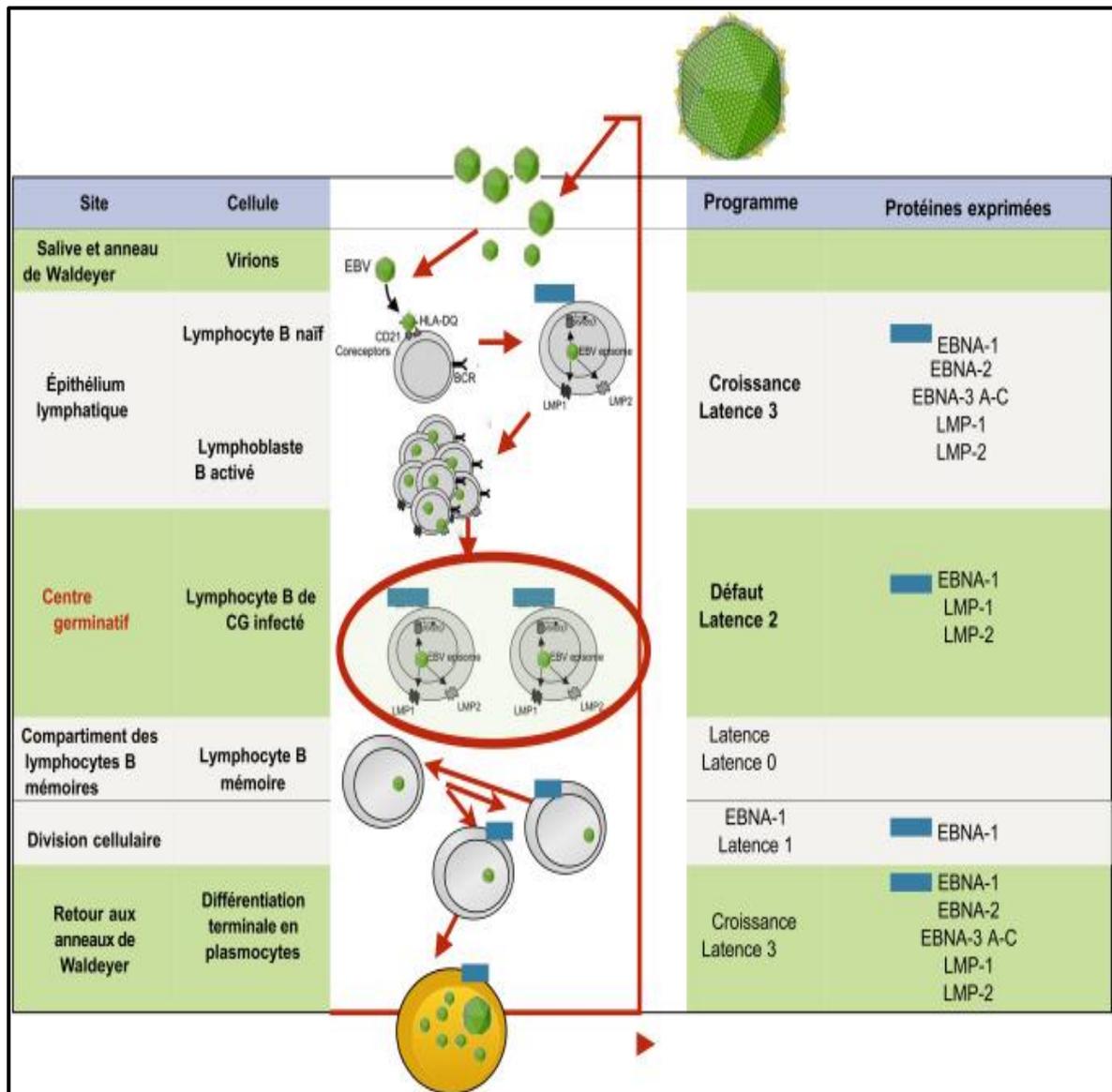


Figure 21: Cycle lytique et latence virale. [13]

II. 7.3. Réactivation virale :

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

Chez le malade immunodéprimé, après transplantation ou au cours du syndrome de l'immunodéficience acquise, cette réactivation, plus abondante en quantité de virions, survient plus fréquemment. On voit ainsi que l'immunodéprimé subit à la fois une réactivation virale (production augmentée de virions) et une prolifération lymphocytaire B (cellules infectées non contrôlées par la réponse immunitaire). Ces deux phénomènes peuvent évoluer en synergie. [52]

II.7. 4. Réponse immunitaire :

On a vu précédemment que lors de la primo-infection, le virus Epstein-Barr infecte les lymphocytes B, ce qui va conduire à l'immortalisation de ces lymphocytes. Cette immortalisation leur donne la capacité de se multiplier indéfiniment et c'est celle-ci que l'organisme va devoir contrer via l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

II.7. 4. A. Immunité humorale :

Lors de la primo-infection, l'infection des cellules épithéliales et des lymphocytes B entraîne une réponse immunitaire humorale, dirigée d'abord contre les antigènes du cycle lytique puis dans un second temps contre les protéines exprimées durant la phase de latence (EBNA et LMP). On observe alors l'apparition d'anticorps contre les protéines d'enveloppe (dont la Gp 350/220), contre les protéines de capsid (anti-VCA), les protéines précoces ou très précoces (anti-EA), puis contre les protéines de la phase de latence (anti-EBNA). En effet, la destruction des cellules infectées va avoir pour conséquence la libération des protéines nucléaires EBNA, ce qui explique l'apparition plus tardive des anticorps anti-EBNA.

a. Anti corps anti VCA:

Ils s'apparaissent avant les signes cliniques de la MI. Les premiers anticorps à apparaître, comme lors de toute infection, sont des Ig M, spécifiques d'une primo-infection aiguë et qui disparaissent en 3 à 4 semaines. Cependant, des Ig M ont déjà été détectées pendant 6 mois chez une personne présentant des symptômes persistants de MI.

D'autres immunoglobulines dirigées contre les protéines de capsid, vont apparaître un peu plus tard que les Ig M, celles de la classe G (Ig G). Ces derniers vont telles, persister indéfiniment.

b. Anticorps anti-EA:

Ils s'apparaissent peu de temps, au début de la primo-infection, mais diminuent rapidement et persistent à des niveaux très faibles. Cependant, ils peuvent réapparaître lors de réactivation.

c. Anticorps anti-EBNA :

Ils s'apparaissent donc plus tardivement, quelques semaines à quelques mois plus tard mais, comme les Ig G anti-VCA, persistent toute la vie. [76]

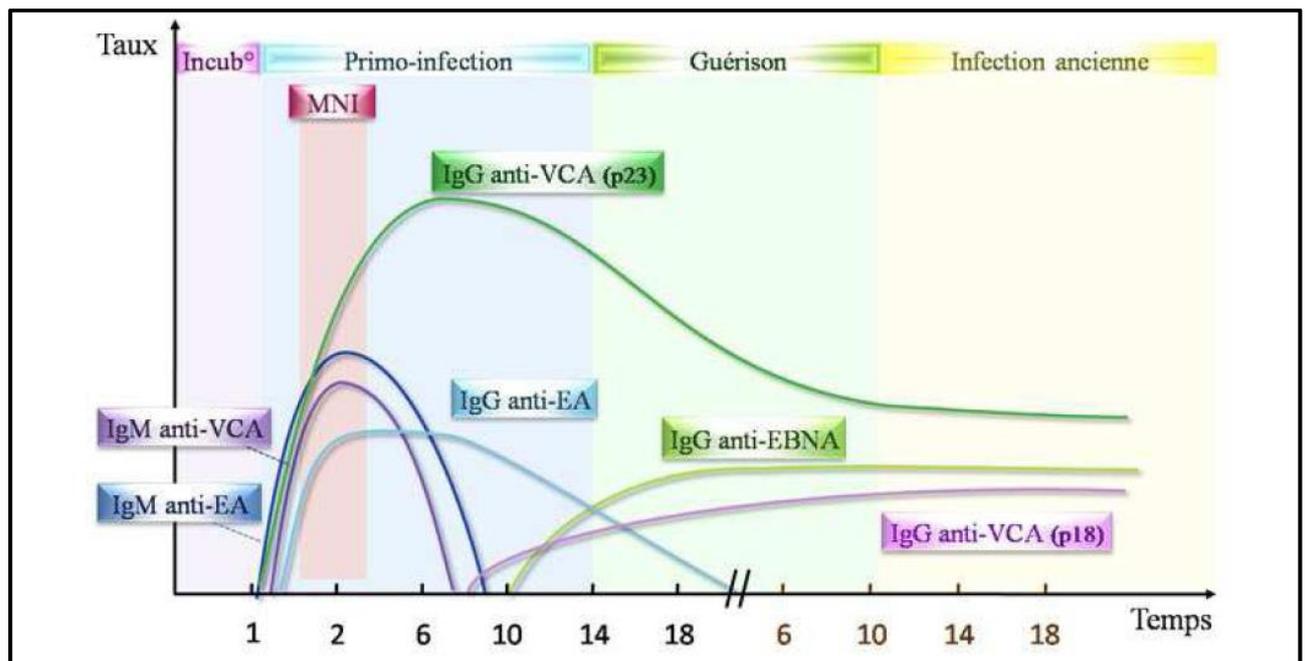


Figure 22 : Cinétique des anticorps anti EBV. [126]

Cette réponse humorale participe aux mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps dirigés contre les cellules en phase tardive du cycle répliatif, et s'oppose alors à la survenue des réinfections mais ne semble pas jouer un rôle majeur dans le contrôle de l'infection latente et de la prolifération cellulaire. [119]

II. 7. 4. B. Immunité à médiation cellulaire :

L'immunité à médiation cellulaire est primordiale et s'effectue par types de cellules :

- Les cellules NK, non spécifiques.
- Les lymphocytes T cytotoxiques, plus spécifiques (TCD8+ et TCD4+).

a. Cellules NK :

Les cellules NK agissent avant la mise en place de l'immunité spécifique en éliminant les cellules infectées sans reconnaissance spécifique des antigènes, mais limitent la prolifération virale pendant la primo-infection. Elles n'ont cependant pas un rôle prépondérant dans l'infection au virus Epstein-Barr.

b. Lymphocytes T :

Les lymphocytes TCD4+ sont les chefs d'orchestre de l'immunité acquise. Ils favorisent, grâce à la sécrétion des cytokines, l'évolution des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant d'anticorps circulant, et l'évolution des lymphocytes TCD8+ en LTC.

On connaît principalement l'activité des lymphocytes TCD8+, qui reconnaissent aussi bien des antigènes de latence (EBNA3A, 3B, 3C, EBNA2, LMP1 et LMP2).

Ils sont appelés LTC car ils détruisent les cellules infectées grâce à leur pouvoir cytolytique et induisent l'apoptose de la cellule infectée. Les LTC reconnaissent les cellules infectées par l'EBV par interaction entre le récepteur TCR et un peptide viral présente par une molécule de CMH). L'apoptose de la cellule sera alors induite par la sécrétion d'enzymes (perforine, granzymes), de cytokines (Interferons γ , interleukines, TNF α) et par l'interaction Fas/Fas ligand. ^[76]

II.7. 5. Echappement du système immunitaire :

L'EBV suit plusieurs stratégies d'échappement du système immunitaire. Parmi eux on a :

- Durant la phase lytique, l'EBV exprime 80 antigènes alors que lors de la phase latente, il n'exprime que 8 protéines et quelques ARN non codants. La diminution de l'expression antigénique est le premier et l'essentiel mécanisme d'échappement au système immunitaire déployé par EBV au cours de l'infection persistante.
- La protéine EBNA1, indispensable au maintien du génome viral sous forme d'épisome et exprimée dans l'ensemble des programmes de latence viraux, inhibe sa propre traduction et empêche ainsi sa présentation par le CMH de classe I.
- La glycoprotéine Gp42 codée par l'EBV, se lie aux molécules du CMH de classe II qui jouent le rôle de corécepteur lors de l'entrée du virus dans les lymphocytes B. Gp42 se lie également aux molécules de classe II présentes dans la cellule et associées aux peptides à présenter au système immunitaire. Récemment, il est montré que Gp42 est clivée en une forme soluble (21 kDa) par des protéases endolysosomales. Cette forme soluble, en se fixant aux molécules de classe II en cours de maturation dans le réticulum endoplasmique, inhibe la prolifération de lymphocytes T en réponse à une stimulation antigénique. ^[112]

II. 8. Clinique :**III. 8. 1. Mononucléose infectieuse (primo-infection de l'EBV) :**

La mononucléose infectieuse est une lymphoprolifération bénigne, du moins chez l'adulte immunocompétent. Elle représente la forme la plus typique et la plus fréquente des syndromes mononucléosiques. Elle correspond à une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). Cette primo-infection est le plus souvent inapparente : moins de 1% des individus développent une MNI « maladie » plutôt dans les pays à développement socio-économique élevé. ^[129]

L'infection survient donc communément chez de jeunes enfants, chez lesquels elle passe inaperçue ou se manifeste par un épisode fébrile aspécifique. Après son introduction dans l'organisme, le virus prolifère d'abord dans l'oropharynx. Il se dirige ensuite vers les ganglions et le sang. Il s'écoule de 4 à 6 semaines entre le moment où le virus entre dans l'organisme et l'apparition des symptômes. L'expression clinique, "syndrome" de la mononucléose infectieuse se rencontre surtout chez les grands enfants et adolescents. ^[136] Durant MNI, On observe la triade clinique suivante:

- ✓ Fièvre, fatigue, anorexie, syndrome "grippal".
- ✓ Angine pseudomembraneuse parfois nécrotique.
- ✓ Adénopathies cervicales / généralisées douloureuses.

Elle est associée parfois avec :

- ✓ Rush maculopapuleux à la prise des bêta-lactamines administrés de façon empirique devant une angine fébrile.
- ✓ Splénomégalie modérée parfois hépatomégalie

L'infection dure en général deux à 3 semaines, mais un certain nombre de patients se plaignent de fatigue prolongée. ^[42] Les complications de MNI sont rares où on peut observer :

- ✓ Hépatite cytolytique, rupture splénique, atteinte neurologique (méningite, encéphalite, syndrome de Guillain-Barré), cardiaque (myocardite, péricardite), respiratoire (obstruction pharyngée).
- ✓ Cytopénie auto-immunes (notamment anémie hémolytique à agglutinines froides).
- ✓ MNI fulminante ; syndrome hémophagocytaire gravissime, généralement fatal (fièvre persistante, hépatosplénomégalie, pancytopénie, coagulopathie, hyperferritinémie, défaillance organique)
- ✓ Infection chronique active à EBV : mononucléose récurrente grave du sujet immunocompétent, infection des cellules T et NK, symptômes persistants plus d'un an, mortalité élevée (défaillances organiques, syndrome hémophagocytaire). ^[35]

II. 8. 2. Manifestation clinique chez les immunodéprimées :

II. 8. 2. A. Syndrome de Purtilo :

Le syndrome lymphoprolifératif lié à X (syndrome de Purtilo) est une immunodéficience héréditaire caractérisée, dans la plupart des cas, par une réponse inappropriée à une infection par le virus d'Epstein-Barr. Dans certains cas, le même phénotype est observé en absence d'infection par l'EBV. La transmission est récessive liée à l'X. Dans 60% des cas, le gène responsable code pour la protéine SAP (signalling lymphocyte activation molécule (SLAM)-associated protein), qui régule l'activation des lymphocytes T. Les patients déficients en SAP ont de faibles nombres de lymphocytes T Natural Killer (cellules NKT), ce qui suggère que les cellules NKT puissent jouer un rôle clé dans la réponse immune à l'EBV.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr peut provoquer l'une ou plusieurs des manifestations suivantes : mononucléose infectieuse fulminante, syndrome d'activation macrophagique ou lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) et/ou une hypogammaglobulinémie progressive et/ou des lymphomes.

La lymphohistiocytose hémophagocytaire est une complication potentiellement fatale due à une activation et une prolifération excessives des cellules T et des macrophages, qui se manifeste par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, et une lymphoadénopathie. Une coagulopathie et un dysfonctionnement du système nerveux central peuvent suivre, de même qu'une défaillance multi systémique. ^[47]

Les causes de mortalité sont :

- soit l'infection par EBV elle-même (infiltration des organes par des cellules NK et des lymphocytes B porteurs d'EBV, avec nécroses, responsable d'encéphalopathies hépatiques et d'hémorragies, ou d'agranulocytose)
- soit un syndrome d'activation macrophagique
- soit une cytopénie profonde (avec le risque de bactériémies à staphylocoque, pneumocoque ou *Haemophilus influenzae*)
- soit un lymphome B non hodgkinien. Ce syndrome lié à l'X correspond à l'impossibilité pour l'individu de réguler les réponses immunitaires cellulaires et humorales lors de la prolifération de l'EBV. ^[111]

II. 8. 2. B. Manifestation clinique en cas d'un transplanté (LPTD) :

Le trouble lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) est le nom donné à une prolifération de cellules B due à une immunosuppression thérapeutique après une transplantation d'organe. Ces patients peuvent développer des lésions infectieuses ressemblant à la mononucléose ou une hyperplasie polyclonale à cellules B polymorphes. Certaines de ces cellules B peuvent subir des mutations qui les rendront malignes, donnant lieu à un lymphome. [139]

Chez certains patients, le clone de cellules malignes peut devenir le type cellulaire proliférant dominant, conduisant à un lymphome franc, un groupe de lymphomes à cellules B survenant chez des patients immunodéprimés après une transplantation d'organe.

La maladie est une prolifération incontrôlée de lymphocytes B infectés de manière latente par le virus Epstein-Barr. Cependant, chez les patients transplantés immunodéprimés, l'absence d'immuno surveillance des cellules T peut entraîner la prolifération de ces lymphocytes B infectés par le virus EBV. [111, 54] Les aspects cliniques sont divers :

- ✓ Syndrome mononucléosique.
- ✓ Prolifération lymphocytaire diffuses avec atteintes ganglionnaires et viscérales multiples.
- ✓ Tumeur lymphoïde extra ganglionnaire à localisation unique.
- ✓ Sarcome musculaire chez les enfants après greffe du foie. [59]

II. 8. 2. C. Manifestation clinique chez les personnes atteintes par le VIH :**a. Leucoplasie chevelue de la langue :**

La leucoplasie orale chevelue (LOC) est une affection le plus souvent asymptomatique de la muqueuse buccale, associée à l'EBV. Dans la très grande majorité des cas, elle est décrite chez les patients infectés par le VIH et habituellement reconnue comme un marqueur d'immunodépression sévère. [122]

Elle comporte une production chronique d'EBV par les cellules épithéliales de la langue. Des stries blanchâtres, verticales, parallèles, touchent le bord de la langue, avec extension possible à la face ventrale.

Sous microscope, on observe :

- ✓ Aspect hyperplasique de l'épithélium, allongement et renflement des crêtes épithéliales non coalescentes, importante acanthose avec parakératose qui se détache en lambeau et associée à une mycose dans plus de 50 % des cas.
- ✓ Cellules ballonisées à noyau clair sous-jacentes (aspect pseudo koilocytaires). [135]

b. Maladie de Hodgkin :

Elle n'entraîne pas dans la définition du SIDA mais elle est plus fréquente que dans la population générale. Elle est surtout fréquente chez les toxicomanes. Les formes ganglionnaires localisées sont rares, au profit des formes disséminées avec atteinte viscérale, surtout médullaire.

La prolifération de cellules anormales entraîne une augmentation de volume des ganglions lymphatiques. Les lymphocytes ne fonctionnent plus correctement. L'organisme perd donc une partie de son système de défense contre les virus et les bactéries et, par conséquent, des infections surviennent plus aisément. Vraisemblablement, la maladie apparaît initialement en un endroit déterminé, habituellement un ganglion lymphatique, parfois ailleurs dans le système lymphatique : dans la rate, le foie ou la moelle osseuse..

Des techniques d'hybridation in situ décèlent l'EBV dans les cellules de Sternberg chez 100% des patients infectés par VIH. ^[92]

c. Lymphomes non Hodgkiniens :

Au cours de l'infection par VIH, les lymphomes non hodgkiniens sont 60 à 150 fois plus fréquentes que dans la population générale, survenant chez 10% des patients les localisations préférentielles sont surtout extra- ganglionnaires (tube digestif, MO, SNC).

Les LNH du SIDA sont maintenant la principale cause de mortalités, on distingue :

- Lymphome de Burkitt.
- Les lymphomes immunoblastiques, le plus souvent monoclonaux.
- Les lymphomes à grande cellules, monoclonaux.
- Les lymphomes cérébraux primitifs, essentiellement immunoblastiques
- Les lymphomes primitifs des séreuses. ^[128]

II. 8. 3. Manifestations malignes associées à l'EBV :**II. 8. 3. A. Lymphome de Burkitt:**

Le lymphome de Burkitt est une prolifération maligne de cellules B matures, appartient au lymphome non hodgkinien (LNH) ^[139]. Il apparaît le plus souvent chez les enfants ou les jeunes adultes et rarement chez les adultes plus âgés. Il affecte davantage les garçons. Le virus d'Epstein-Barr est un facteur de risque connu, et la plupart des personnes qui reçoivent un diagnostic de lymphome de Burkitt sont infectées par ce virus.

Le lymphome de Burkitt est un type de LNH qui évolue très rapidement (agressif). Il a tendance à apparaître dans des organes ou des tissus autres que les ganglions lymphatiques (sièges extra-ganglionnaires) et se propage souvent à l'encéphale ou à la moelle épinière (système nerveux central).

Le lymphome de Burkitt peut affecter la moelle osseuse de telle sorte qu'elle ne fonctionne plus normalement. Les cellules blastiques ne mûrissent donc pas correctement, et ces cellules sanguines immatures anormales, appelées cellules du lymphome de Burkitt, se retrouvent dans la circulation sanguine. Si plus de 25 % des cellules présentes dans la moelle osseuse sont des cellules du lymphome de Burkitt, les médecins peuvent le classer comme une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), une L3 ou une leucémie de Burkitt. [128]

III. 8.3. B. Carcinome du nasopharynx :

Il représente une entité très particulière parmi les tumeurs malignes d'origine épithéliale. Il est décrit pour la première fois en 1921 et défini comme étant un cancer épithélial des VADS. [24]

Quoiqu'il en soit, l'infection à EBV dans les cellules épithéliales du NPC est, comme on l'a dit, monoclonale suggérant très fortement que l'infection virale précède l'expansion tumorale. Au sein des cellules du NPC, l'infection virale est latente. La protéine EBNA1 et les ARN EBER sont exprimés dans 100 % des cas, la protéine LMP2A dans 50 % des cas, la protéine LMP1 dans 35 à 90 % des cas. [50]

La situation anatomique profonde du nasopharynx explique la symptomatologie riche mais souvent tardive de ce cancer. Le NPC prend naissance dans la cavité rhino-pharyngée, avec une grande tendance à envahir les régions adjacentes d'une façon assez précoce. Les troubles auditifs et les obstructions nasales constituent les symptômes primaires. Les adénopathies cervicales supérieures sont les signes tardifs. La fréquence d'apparition de métastases à distance est plus élevée pour le CNP que pour les carcinomes des voies aériennes digestives supérieures. Les sites métastatiques les plus fréquents sont l'os, le poumon et le foie. [24]

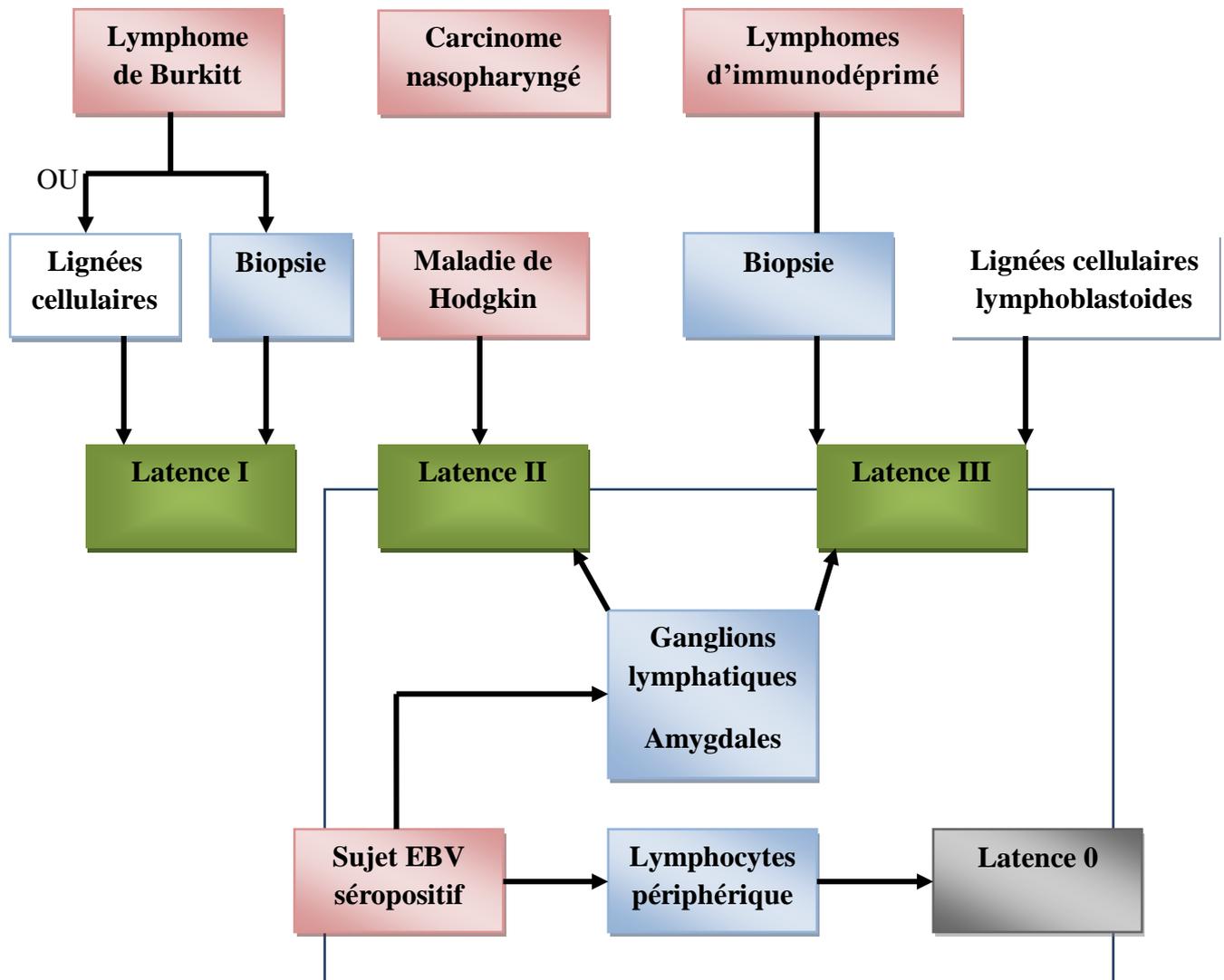


Schéma 06 : Physiopathologie d'EBV selon le stade de latence. [59]

II. 9. Diagnostic :**II. 9. 1. Indications :**

- ✓ Le diagnostic d'un syndrome mononucléosique (dans les autres agents les plus fréquents sont HIV, CMV, Toxoplasma gondii)
- ✓ La détermination de statut immunitaire dans le cadre de don d'organe ou de tissu.
- ✓ L'exploration d'un processus tumorale pouvant impliquer l'EBV ou la surveillance du risque de survenue d'un lymphome chez une personne immunodéprimée. [59]

Le diagnostic sérologique d'EBV est indiqué aussi, en cas :

- ✓ La présence des symptômes de la mononucléose infectieuse mais le MNI test est négatif.
- ✓ Chez une femme enceinte présentant des symptômes grippaux.
- ✓ Une personne asymptomatique a été exposée à l'EBV. [132]

II. 9. 2. Prélèvement :

Type d'examen	Prélèvement	Condition	Volume	Délai maximal d'acheminement au laboratoire
Sérologie	Sang	Tube sec sans additif	3-4 ml	Jusqu'un 24 heures
PCR qualitative	Sang	Avec EDTA	5-10ml	4 heures
	LCR	Sans additif	0,2-0,5 ml	4 heures
	Biopsie	Sans additif	Fragment tissulaire	4 heures
PCR quantitative	Sang	Avec EDTA	30ml	4 heures
Immun-histochimie	Biopsie	Formaldéhyde	Non Applicable	Acheminement différé possible si la fixation au formaldéhyde a été effectué
Hybridation in situ	Biopsie	Formaldéhyde		

Tableau 09 : Différents types de prélèvement pour le diagnostic d'infection à EBV.

[59]

II. 9. 3. Diagnostic clinique :

	Primo-infection	Réactivation
Immunocompétent	Mononucléose infectieuse. Forme asymptomatique. Formes atypiques. Syndrome d'activation macrophagique.	Réactivations toujours asymptomatique. Tumeurs associées à EBV ✓ NPC ✓ Lymphome de Burkitt ✓ Lymphome de Hodgkin ✓ Autre tumeurs : rare
Immunodéprimé Déficit congénital Greffe CSH, Organe SIDA	Syndrome Purtilo. Lympho-prolifération. Leucoplasie chevelue.	Aplasie, lymphomes. Lymphomes. Lymphomes.

Tableau 10: Manifestations cliniques associées à l'EBV. [89]

Mononucléose infectieuse (MNI) : Caractérisé par la triade clinique fièvre, tonsillopharyngite et lympho adénopathie cervicale bilatérale avec amygdalite et hépato-splénomégalie.





Figure 23 : Découvertes typiques d'une mononucléose infectieuse à EBV. [66]

- A : Amygdalite
- B : Lymphadénopathie cervicale
- C : Hépatosplénomégalie



Figure 24 : Lymphomes du Burkitt à différentes localisation.



Figure 25: Carcinome du nasopharynx. ^[66]

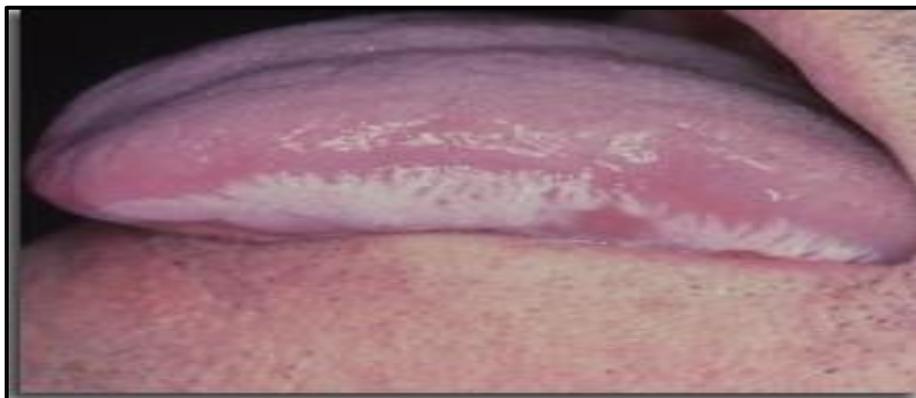


Figure 26 : Leucoplasie chevelue de la langue. ^[132]

II. 9. 4. Diagnostic para-clinique :

II. 9. 4. A. Formule de numération sanguine :

L'hémogramme révèle la mononucléose infectieuse qui sera plus intense en cas d'infection à EBV.

A la numération formule sanguine, il existe une :

- Augmentation du nombre des éléments mononucléés, monocytes et lymphocytes, qui forment alors plus de 50 % de la formule blanche.
- Hyperleucocytose 10-30 G/l avec jusqu'à 90% de LymphocytesT hyperbasophiles activés par le virus EBV dans les LymphocytesB.
- Une anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune est parfois rencontrée ^[137]

II. 9. 4. B. Biochimie :

Une augmentation du taux des enzymes d'origine hépatique les transaminases (ASAT, ALAT), la bilirubine, phosphatase alcaline est observée dans presque tous les cas et une petite augmentation des LDH. ^[137]

II. 9. 4. C. Frottis sanguin :

C'est le cas de syndrome mononucléosique où on observe des cellules lymphoïdes activées ont une taille augmentée, un noyau rond ou excentré, une chromatine mottée, un ou plusieurs nucléoles visibles. La basophilie du cytoplasme est intense et présente un net renforcement périphérique. Certaines cellules ont un aspect proche de plasmocytes murs. Il existe un franc polymorphisme cellulaire sur un frottis bleu.

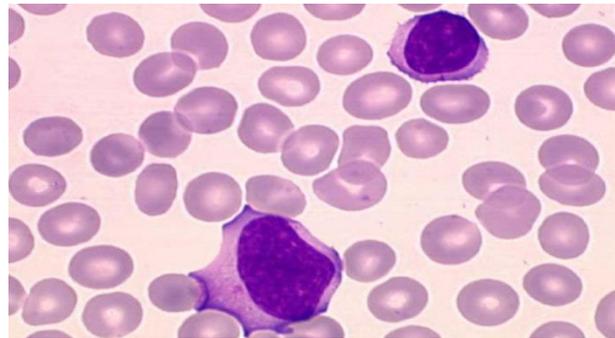


Figure 27 : Frottis sanguin en cas de MNI présentant lymphocyte T activé. [15]

II. 9. 5. Diagnostic proprement dit (diagnostic de certitude) :

Méthode	Prélèvement	Indication
Culture cellulaire	Lymphocytes	Non indiquée
Détection des Ag viraux par immun-histochimie	Biopsie	Tumeurs associées à l'EBV
Détection de génome virale : <ul style="list-style-type: none"> • Hybridation in situ • PCR in situ • PCR qualitative <ul style="list-style-type: none"> • PCR quantitative 	 Biopsie Biopsie LCR Lymphocytes, LCR	Association EBV et tumeur Association EBV et tumeur <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunodéprimé : Lymphome cérébrale (interprétation difficile) ▪ Immunocompétent : méningo-encéphalite. ❖ Lymphome associé à l'EBV ❖ Prolifération chez les transplantés ❖ Carcinome nasopharynx ➤ Seuil de décision thérapeutique ➤ Suivi thérapeutique

Tableau 11: Indication et interprétation des tests biologiques en fonction de la situation clinique. [96]

II. 9. 5. A. Diagnostic direct :**a. Isolement du virus en culture cellulaire :**

L'isolement de l'EBV n'est réalisable que sur lymphocyte B isolés du sang périphérique de sujet séronégatif ou de sang de cordon ombilicale vis-à-vis de l'EBV, mais les techniques de culture, longues et fastidieuses, ne permettent pas de faire du diagnostic de routine. Il est aussi possible d'établir *in vitro* des lignées cellulaires dérivées de tissus tumoraux chroniquement infectés par le virus. L'immortalisation des LB prend quelques semaines à quelques mois ce qui est incompatible avec la pratique courante. Ces techniques sont réservées aux laboratoires de virologie spécialisés. ^[96]

b. Immunohistochimie :

Elle est utilisée pour la détection des antigènes de latence ou de cycle lytique. On peut préciser, en fonction des antigènes exprimés dans les tissus pathologiques, si la latence est de type I, II ou III, rechercher l'expression des protéines de cycle lytique. Ces méthodes ont permis de classer les différentes proliférations cellulaires en fonction de l'état de latence, cela pourrait avoir un intérêt tant pour le diagnostic virologique que la conduite thérapeutique. ^[59]

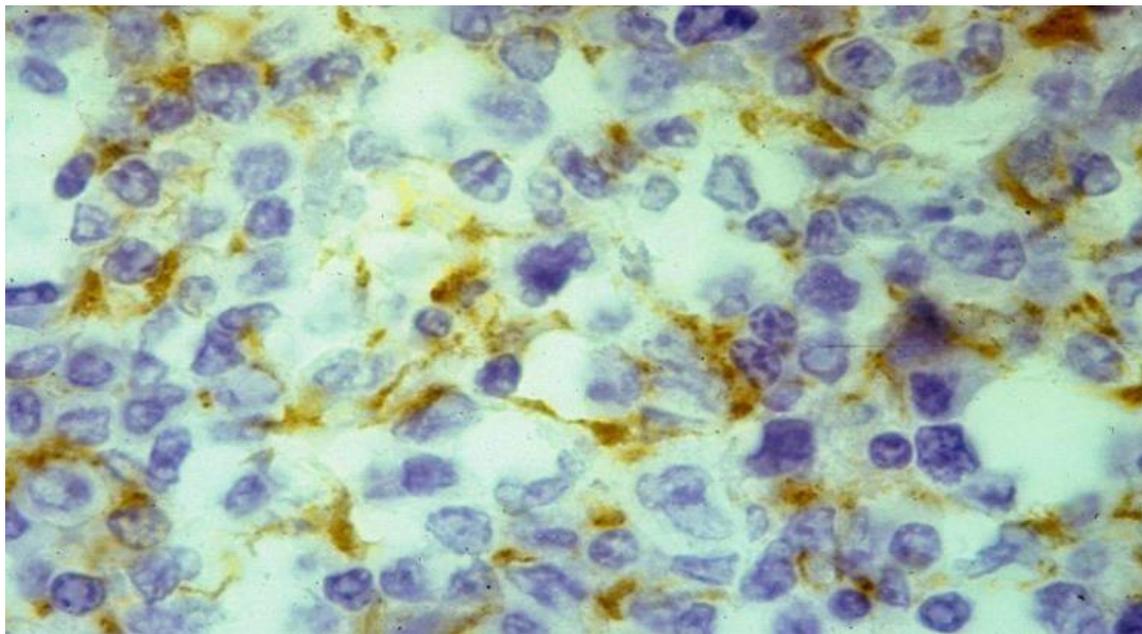


Figure 28 : Protéine LMP de l'Epstein-Barr virus mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules d'un lymphome. ^[17]

c. Biologie moléculaire :**c. 1. Hybridation in situ (HIS) :**

La détection de l'EBV a été effectuée par hybridation *in situ* (HIS) avec les oligonucléotides EBERs qui sont exprimés en abondance au niveau du nucléole de sorte qu'une HIS non radioactive sensible peut les détecter. [116]

L'hybridation in situ permet de mettre en évidence de petits ARN codés par l'EBV (EBER's), dans les cellules chroniquement infectées par le virus .Des anticorps monoclonaux marqués (fluorescence ou peroxydase) sont utilisés pour localiser certaines protéines produites par l'EBV.

Ces techniques sont employées essentiellement pour l'étude des tissus tumoraux [96]. Elles offrent l'avantage de pouvoir identifier le type et le pourcentage des cellules infectées.

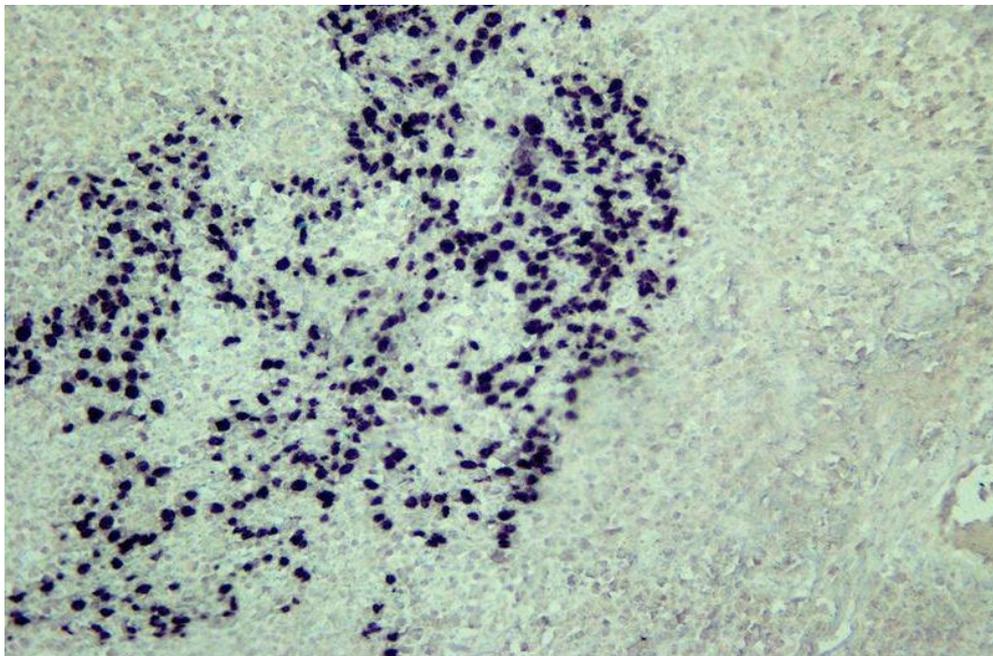


Figure 29 : Mise en évidence d'un ARN viral dans les noyaux des cellules d'un lymphome par HIS. [17]

c. 2. La PCR:**✓ PCR qualitative :**

Le test PCR qualitatif du virus d'EBV a pour but de détecter la présence d'ADN viral dans un échantillon de sang ou fluides corporels pour faciliter le diagnostic des infections à EBV. Il signifie l'amplification en chaîne par polymérase, un processus qui copie et reproduit l'ADN.

Il peut détecter la présence d'une quantité extrêmement faible du virus EBV. Cela aide à la détection précoce d'une infection à EBV. [130]

La PCR qualitative est utilisée aussi sur LCR comme diagnostic différentiel en cas d'un lymphome cérébral chez un immunodéprimé où l'étiologie peut être une toxoplasmose ou une infection à EBV. [59]

✓ **PCR quantitative :**

Elle est effectuée après l'amplification de séquences nucléotidiques conservées et si possible unique dans le génome. Elle permet de suivre la dynamique du virus dans le sang périphérique, de détecter une éventuelle réaction avant l'apparition de signes cliniques, et d'instaurer une thérapeutique préemptive.

Parmi les technologies de PCR quantitative, on a la PCR en temps réel qui est basée sur le suivi de la fluorescence émises par la réaction avec un indicateur de la production des applications durant le cycle de la PCR. [104]

II. 9. 5. B. Diagnostic indirect (Diagnostic sérologique) :

a. Diagnostic non spécifique :

Les anticorps hétérophiles sont des immunoglobulines M ayant la propriété d'agglutiner des hématies hétérologues (mouton, cheval et bœuf). Ils sont présents dans 70 à 80% des cas et sont suffisants pour porter le diagnostic.

Deux tests sont utilisés pour les mettre en évidence:

✓ **Reaction de Paul-Bunnell –Davidsohn :**

Est une réaction quantitative d'agglutination d'hématies de mouton par le sérum du malade.

Elle recherche des anticorps hétérophiles agglutinant les hématies de mouton et lysant les hématies de bœuf. Ces anticorps hétérophiles de la MNI se distingue des agglutinines naturelles dirigées contre les antigènes de Forssmann (antigène érythrocytaire ubiquitaire), car contrairement à ces dernières, ils ne sont pas éliminés par absorption préalable de sérum sur extrait de rein de cobaye.

La réaction est positive (à un taux de 1/160) à partir du septième jour de l'infection, jusqu'au troisième mois environ. [116]

✓ **MNI test (Monospot test) :**

C'est un test de dépistage (légèrement différent et complémentaire du test de Paul BunnellDavidsohn) de la mononucléose infectieuse.

Le MNI test est une réaction qualitative peu onéreuse. Il permet de mettre en évidence des IgM spécifiques de la MNI qui ont la faculté d'agglutiner les globules rouges (hémagglutination). Il n'ya pas de faux négatif, mais des faux positifs sont fréquents. Cette dernière possibilité doit impérativement faire recouvrir à la réalisation de la réaction Paul-Bunnell-Davidsohn. [93]

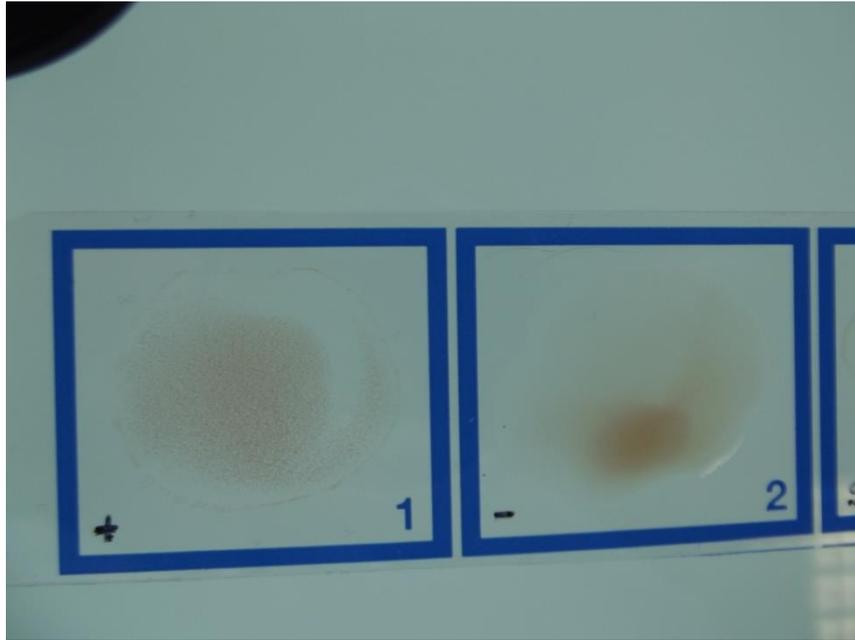


Figure 30: MNI TEST (positif à gauche et négatif à droite) ^[139]

b. Diagnostic spécifique :

L'analyse des marqueurs sérologiques permet le diagnostic de primo-infection EBV dans la majorité des cas. En effet, la cinétique de différents anticorps permet de dater l'infection.

Les anticorps anti capside (VCA) de classe Ig M (anti VCA Ig M) apparaissent environ 15 jours après le contact infectieux tandis que les Ig G de même spécificité apparaissent quelques jours après. Ils sont présents dans la majorité des cas au moment de l'apparition des signes cliniques.

Les anticorps anti- EBNA 2 apparaissent précocement et sont détectés chez 30 % des patients au moment de l'apparition des symptômes. Les anticorps anti-EA (Ig G et Ig A) sont souvent présents lors de la phase aiguë tandis que les anticorps anti-EBNA 1 apparaissent plus tardivement. Au décours de l'infection les anticorps anti-VCA et anti-EBNA persistent tandis que les anticorps anti-EA disparaissent. Ces derniers peuvent être détectés lors des réactivations virales. ^[89]

Des dosages immunologiques commerciaux pour détecter les anticorps Ig G et Ig M dirigés contre l'EBV, les antigènes de capside virale (VCA) et les Ig G dirigées contre l'antigène nucléaire EBV (EBNA) sont immunofluorescence et techniques immuno-enzymatiques. ^[29]

b.1. Immunofluorescence (IF) :

La méthode de référence reste l'immunofluorescence (IF) (immunofluorescence indirecte pour les anticorps anti-VCA et anti-EA ou immunofluorescence anti-complémentaire pour les anticorps anti-EBNA) réalisée sur des cellules exprimant les antigènes VCA, EA ou EBNA.

Seul un pourcentage des cellules expriment ces antigènes ; la qualité des lames est variable et la lecture parfois difficile. Dans le cas de l'antigène EBNA plusieurs antigènes EBNA sont exprimés, en particulier EBNA 1 et 2 ; les anticorps anti EBNA2 apparaissent précocement au cours de l'infection et les anticorps anti-EBNA1 sont plus tardifs. Des cellules exprimant uniquement EBNA1 ont été développées par transfection mais ne sont pas commercialisées.

b.2 .Techniques immuno-enzymatiques (ELISA) :

Les techniques ELISA sont de plus en plus utilisées ; la préparation des antigènes est très variable, antigènes natifs à partir de cellules infectées ou protéines recombinantes ou peptides. Les tests sont développés le plus souvent par comparaison avec les techniques d'IF ; toutefois des discordances sont observées en fonction des réactifs utilisés. ^[89]

Interprétation	AC hétérophile	VCA Ig G	VCA Ig M	VCA Ig A	EBNA Ig G	EA Ig G
Séronégatif	-	-	-	-	-	-
Primo- infection	+/-	+/-	+	+/-	-	+
Infection ancienne	-	+	-	-	+	+/-
Indéterminé	+/-	+	-		-	
Indéterminé	-	+	+		+	
NPC	-	+	-	++	+	+
Lymphome de Burkitt	-	+	-	-	+/-	+

Tableau 12 : Pathologies et profil sérologiques

II. 10. Attitude thérapeutique :

Cas de MNI :

Dans la MNI classique, les études contrôlées sur l'association Aciclovir et les corticoïdes sont globalement négatives. Les corticoïdes (avec ou sans antiviraux) sont actuellement prescrits de manière empirique dans des complications de type obstructions respiratoires ou troubles hématologiques auto-immuns (anémie hémolytique, thrombopénie), dans certaines manifestations neurologiques et dans les syndromes d'activation macrophagique. ^[46]

II. 11. Prophylaxie :

✓ Vaccins :

Les travaux sur les vaccins contre la MNI concernent principalement la glycoprotéine d'enveloppe gp350 sous forme de vaccin sous-unités ou sous forme de vaccin recombinant. La protéine gp350 est responsable de la fixation du virus sur son récepteur cellulaire CD21 à la surface des lymphocytes B et entraîne la sécrétion d'anticorps neutralisants. Il existe quelques essais non publiés de phases I-II rapportés chez l'homme qui utilisent la protéine Gp350. Ce vaccin induit des anticorps neutralisants et, dans un essai randomisé contre placebo, il semble protéger les individus séronégatifs contre la MNI mais pas contre l'infection.

En dehors de la MNI, il faut rappeler ici que la recherche de vaccins préventifs ou thérapeutiques contre les cancers associés à l'EBV mériterait d'être mieux soutenue car certains de ces cancers (carcinome indifférencié du nasopharynx, lymphome de Burkitt endémique) représentent toujours de véritables problèmes de santé publique en Afrique et en Asie. ^[46]

**CHAPITRE II : MATERIELS
ET METHODES**

I. Type et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective de 19 Mai 2015 à 31 Décembre 2018.

II. Lieu d'étude :

Cette étude a été menée au sein de l'unité de microbiologie du laboratoire central de biologie du CHU Frantz Fanon BLIDA.

❖ Description du lieu :

L'unité Frantz Fanon fait partie du Centre Hospitalier Universitaire de Blida. C'est un établissement hospitalier universitaire de référence à vocation nationale doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière disposant actuellement du plateau technique le plus important, tant au niveau du CHU Blida, qu'à l'échelle nationale.

Construit en 1933, d'une superficie totale de 35 Hectares et d'une capacité globale actuelle de 1613 lits, anciennement établissement psychiatrique.

III. Population d'étude :

La population d'étude constituée des patients hospitalisés dans le service de néphrologie (greffe rénale), neurologie (neurochirurgie), le centre anticancéreux (CAC), ophtalmologie générale, pneumologie, cardiologie et les patients externes.

III. 1. Critères d'inclusion :

On a inclus la population pédiatrique, néphrotique (surtout patients transplantés), les cancéreux, les patients de service ophtalmologie, pneumologie, cardiologie et les patients externes suspectés d'avoir une infection à CMV et/ou EBV.

III. 2. Critères d'exclusion :

On n'a pas exclu aucun patient de cette étude.

IV. Taille d'échantillon :

Sur une période de 3 ans, 7 mois et 11 jours, allant du 19 Mai 2015 à 31 décembre 2018, 523 patients ont été suspecté d'avoir une infection à CMV et/ ou EBV, dont 272 des externes, 172 patients font partie de la population pédiatrique et néphrotique (113 de la population pédiatrique et 59 de la population néphrotique), 58 du CAC, et le reste est distribué dans les autres services mentionnés déjà.

V. Collecte des données :

Le recueil des données a été effectué à l'aide d'une fiche d'exploitation en consultant le registre de dépistage d'infection à CMV et EBV et les fiches de résultats de dosage des anti-CMV et anti-EBV. Ils ont été consultés sur place dans l'unité de microbiologie.

Les informations recueillies sont :

- Le sexe du patient.
- La date du recueil du prélèvement.
- Densité optique anti CMV Ig M.
- Densité optique anti CMV Ig G.
- Densité optique anti EBV Ig M.
- Densité optique anti EBV Ig G.
- Titre des Anti CMV Ig G.
- Valeur seuil anti CMV Ig M.
- Valeur seuil anti CMV Ig G.
- Valeur seuil anti EBV Ig M.
- Valeur seuil anti EBV Ig G.

VI. Méthode de dosage :**VI. 1. Principe d'ELISA :**

ELISA est un test immuno-enzymatique utilisé pour détecter et quantifier des anticorps spécifiques chez les humains et les animaux. Les tests ELISA restent la base des tests dans lesquels la spécificité inhérente aux anticorps est exploitée. Ce test consiste à capturer des antigènes ou de anticorps présents dans un échantillon en utilisant une immunoglobuline liée à une enzyme qui entraînera un changement de couleur lorsque qu'un substrat chromogène spécifique sera ajouté. Ce changement de couleur est détecté et quantifié en mesurant la densité optique. Différents types d'ELISA ont été développés pour répondre à différents besoins, parmi eux il y a le test ELISA indirect.

La technique utilisée pour la détection des anticorps anti CMV et anti EBV au niveau de poste de travail de virologie du laboratoire central de FF Blida, est ELISA indirecte.

VI. 2. Matériels :**IV. 2. A. Matériels non biologique :**

- Incubateur à 37°C.
- Lecteur de microplaques (longueur d'onde 450 ou 450/620 nm, avec une linéarité jusqu'à 2,000).
- Laveur de microplaques (recommandé) capable de dispenser des volumes de 225 - 375 µl.
- Eau distillée ou désionisée.
- Verrerie normale de laboratoire (éprouvette, pipette, etc.).
- Micropipettes pour le prélèvement précis de 10, 100, 1000 µL de solution.
- Gants à usage unique.
- Minuteur.
- Solution d'hypochlorure de sodium (5%).
- Récipients pour les matériaux potentiellement infectieux.
- Papier absorbant.
- Agitateur.
- Tubes à usage unique.
- Conteneur de déchets contaminés.

VI .2. B. Matériels biologiques :

- ❖ Trousse commercialisée immuno enzymatique pour la détection qualitative et quantitative des anticorps Ig M anti CMV dans le sérum humain. **(ANNEXE II)**
- ❖ Trousse commercialisée immuno enzymatique pour la détection qualitative et quantitative des anticorps Ig G anti CMV. **(ANNEXE III)**
- ❖ Trousse commercialisée immuno enzymatique pour la détection des anticorps Ig M anti EBV **(ANNEXE IV)**
- ❖ Trousse commercialisée immuno enzymatique pour la détection des anticorps Ig G anti EBV. **(ANNEXE V)**
- ❖ Les prélèvements :
On réalise une analyse sanguine sur un tube EDTA. L'examen consiste alors en un prélèvement sanguin dans une veine, en général au niveau du pli du coude. Ces prélèvements sont accueillis au niveau du laboratoire central.

VI. 3. Protocole d'ELISA indirect :

Les étapes de l'ELISA indirecte, la plus couramment utilisée, pour déterminer la concentration en anticorps du sérum sont :

1. L'application d'un échantillon d'un antigène connu sur une surface, le plus souvent celle d'un puit d'une plaque de micro-titration. L'antigène est fixé à la surface, de façon à le rendre immobile.
2. Le lavage de la plaque au détergent.
3. La saturation de la plaque en protéines, le plus souvent par rinçage avec une solution de lait en poudre dégraissé suivi d'un lavage au détergent.
4. Le recouvrement des puits (ou toute autre surface) par les échantillons de sérum à tester (ou tout autre solution à tester), dont la concentration en anticorps est, par définition, inconnue, et habituellement diluée dans le sérum d'une autre espèce. L'utilisation de sérum non-humain empêche la liaison à l'antigène par des anticorps non-spécifiques contenus dans le sang du patient.
5. Le rinçage de la plaque, de façon à retirer les anticorps non-liés. Après rinçage, seuls les complexes antigène-anticorps demeurent attachés à la surface du puits.
6. L'ajout aux puits des anticorps secondaires qui se lieront à l'anticorps primaire, (il s'agit dans ce cas d'une anti-globuline). Ces anticorps secondaires sont couplés à l'enzyme modificatrice de substrat qui permet de suivre l'évolution de la réaction.
7. Le second rinçage de la plaque, de sorte à éliminer les anticorps non liés.
8. L'application d'un substrat qui, s'il est converti par l'enzyme, émet un signal chromogénique ou fluorescent.
9. La quantification du résultat, à la vue ou, le plus souvent, par spectrophotométrie ou tout autre appareil d'optique.

L'enzyme agit comme amplificateur : quand peu d'anticorps conjugués à l'enzyme seraient attachés, l'enzyme catalyserait la formation de nombreux signaux, ce qui rend ce test très sensible, mais augmente également le nombre de faux positifs. Il faut donc logiquement prévoir des puits de contrôle.

L'ELISA peut être réalisé à visée quantitative ou qualitative :

- Un résultat qualitatif indiquera la présence ou l'absence d'un antigène dans l'échantillon. Les valeurs-seuils sont déterminées par l'analyste et peuvent être basées sur la statistique. Deux ou trois écarts-types sont généralement utilisés pour distinguer l'échantillon positif du négatif.
- Dans l'utilisation quantitative de l'ELISA, la densité optique ou les unités de fluorescence de l'échantillon sont interpolées sur une courbe d'étalonnage, en général une dilution sérielle de la cible.

IV. 4. Calculs et interprétation :

IV.4. A. Dosage des anticorps anti CMV :

Il consiste à doser les Ig M anti CMV et les Ig G anti CMV par technique ELISA. A la fin de processus, on lit la valeur de densité optique de chaque échantillon à 450/620 nm et soustraire la valeur de DO du Blanc.

➤ Ig M anti CMV :

Après avoir lire les DO des échantillons et les DO du control CUT OFF. On obtient la valeur seuil qui égale à la moyenne des DO de CO.

VS=moyenne des Cut-off (CO).

Calculer le rapport entre la D.O. de l'échantillon et celle de la valeur seuil pour déduire l'ISR .L'échantillon est considéré comme :

Positif : si l'index est supérieur à 1.2

Douteux: si l'index est compris entre 0.8 et 1.2

Négatif: si l'index est inférieur à 0.8.

➤ Ig G anti CMV :

❖ Détermination quantitative :

On lit les absorptions des calibrateurs à 450 nm et on déduit la valeur de la D.O du blanc. On construit un graphique avec ces valeurs. On obtient le titre de chaque échantillon en extrapolant les D.O.

Le niveau d'immunité peut être interprété comme suit :

IMMUNISE : quand la concentration des Ig G anti CMV dans l'échantillon est > 1.2 UI/ml.

NON IMMUNISE : quand la concentration des Ig G anti CMV est <0.8 UI/ml.

DOUTEUX : quand la valeur est comprise entre les deux valeurs. Dans ce cas, il faut retester l'échantillon en double.

❖ **Détermination qualitative :**

Calculer le rapport (ISR) entre la valeur d'absorption de l'échantillon et celle du seuil (Calibrateur 2).

L'échantillon est considéré comme :

Positif: si le ratio est > 1.2

Douteux: si le ratio est ≥ 0.8 et ≤ 1.2

Négatif : si le ratio est < 0.8

VI. 4. B. Dosage des anticorps anti EBV :

Il consiste à doser les Ig M anti EBV et les Ig G anti EBV par technique ELISA indirect. A la fin de processus, on lit la valeur de densité optique de chaque échantillon à 450/620 nm et soustraire la valeur de DO du Blanc.

➤ **Ig M anti EBV :**

- Moyenne des DO du calibrateur (R5) : calculer la moyenne des DO en utilisant les 3 valeurs individuelles de DO du calibrateur (R5).
- Facteur de correction : afin de prendre en compte les variations journalières (temps, température), un facteur de correction, déterminé pour chaque lot de trousse, est imprimé sur l'étiquette du flacon de calibrateur (R5).
- Valeur-seuil du calilbrateur : celle-ci est obtenue en multipliant la Moyenne des DO du calibrateur (R5) par le Facteur de Correction.
- Valeur d'ISR : calculer le ratio d'immunité (ISR) pour chaque échantillon en divisant la DO obtenue par la Valeur-seuil du calibrateur.

Les valeurs d'ISR des échantillons sont interprétées comme suit :

ISR Echantillon	Résultats	Interprétation
≤ 0.90	Négatif	Ig M anti EBV VCA non détectable.
0.91-1.00	Douteux	Echantillon devra être testé à nouveau ou demande de deuxième prélèvement.
≥ 1.10	Positif	Présence d'Ig M anti EBV VCA.

Tableau 13 : Interprétation des ISR pour déduire les résultats Ig M anti EBV.

➤ **Ig G anti EBV :**

- Moyenne des DO (Densité Optique) du calibrateur (R5) : calculer la moyenne des DO en utilisant les 3 valeurs individuelles de DO du calibrateur (R5).
- Facteur de correction : afin de prendre en compte les variations journalières (temps, température), un facteur de correction, déterminé pour chaque lot de trousse, est imprimé sur l'étiquette du flacon de calibrateur (R5).
- Valeur-seuil du calibrateur : celle-ci est obtenue en multipliant la moyenne des DO (Densité Optique) du calibrateur (R5) par le Facteur de Correction.
- Valeur d'ISR : calculer le ratio d'immunité (ISR) pour chaque échantillon en divisant la DO obtenue par la Valeur-seuil du calibrateur.

Les valeurs d'ISR des échantillons sont interprétées comme suit :

ISR Echantillon	Résultats	Interprétation
≤ 0.90	Négatif	Ig G anti EBV VCA non détectable.
0.91-1.00	Douteux	Echantillon devra être testé à nouveau ou demande de deuxième prélèvement.
≥ 1.10	Positif	Présence d'Ig G anti EBV VCA.

Tableau 14 : Interprétation des ISR pour déduire les résultats des Ig G anti EBV

VII. Analyse statistique :

Les données ont été saisies sur un fichier Excel, codées et analysées par le logiciel SPSS.

L'analyse s'est déroulée par la description de l'échantillon étudié selon les caractéristiques épidémiologiques et sérologiques.

VIII. Considérations éthiques :

L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

**CHAPITRE III : RESULTATS
ET DISCUSSIONS**

I. Résultats :

I. 1. Distribution des patients selon l'année de dépistage :

Tableau 15 : Répartition des patients selon l'année de dépistage.

Année de dépistage	2015	2016	2017	2018	Total
Nombre des patients	31	74	157	261	523
Pourcentage	05,90	14,10	30,10	49,90	100

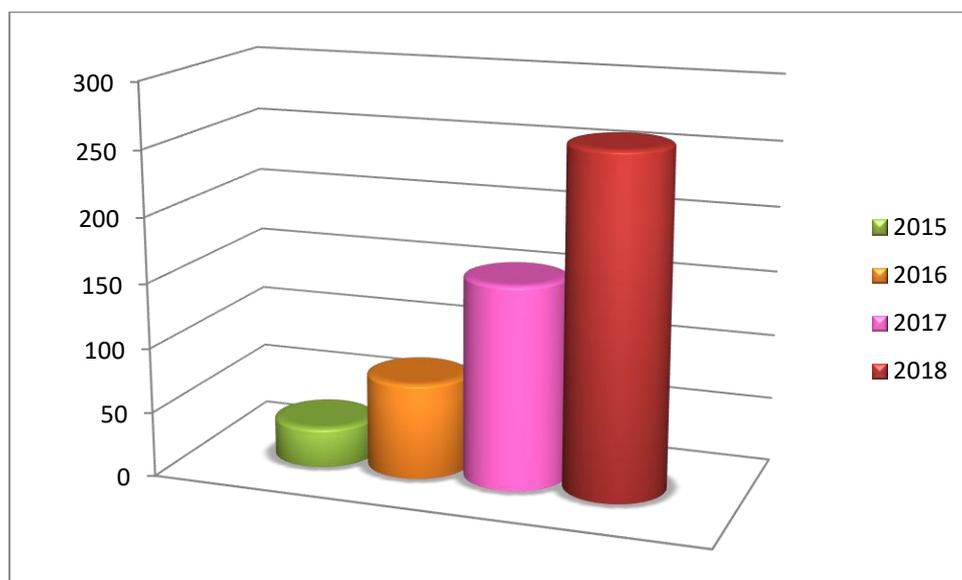


Figure 31 : Répartition des patients selon l'année de dépistage.

- Une augmentation significative du nombre des patients dépistés au cours des années.

I. 2. Distribution des patients dépistés selon le sexe :

Tableau 16 : Répartition des patients dépistés selon le sexe

Sexe	Masculin	Féminin	Total
Nombre des patients	263	260	523
Pourcentage %	50,30	49,70	100

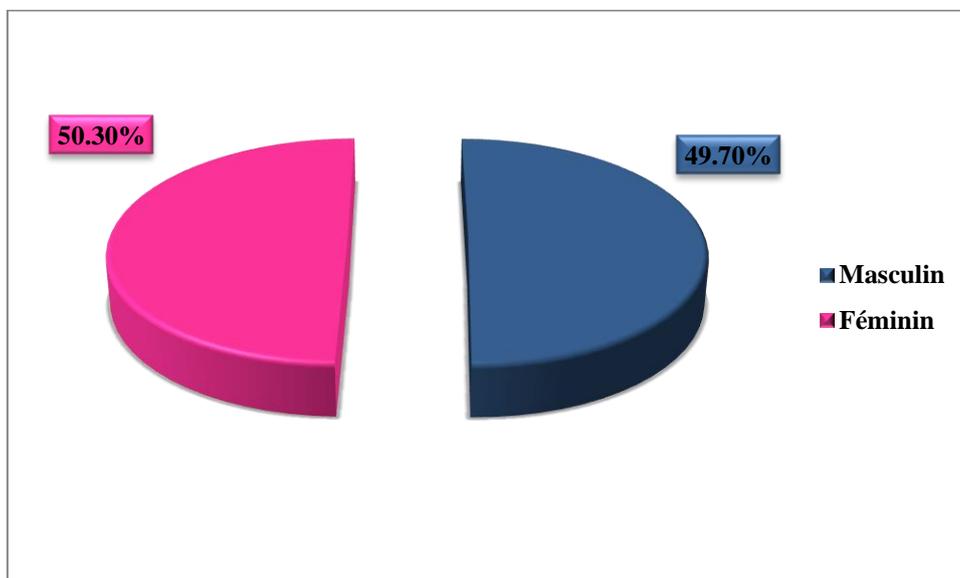


Figure 32 : Répartition des patients dépistés selon le sexe.

- On note qu’il y a un nombre égal des patients dépistés du sexe féminin et du sexe masculin, avec un sexe ration de 1,01.

I. 3. Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché :

Tableau 17 : Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché

Virus dépisté	CMV et EBV	CMV	EBV	Total
Nombre des patients	218	202	103	523
Pourcentage%	41,70	38,60	19,70	100

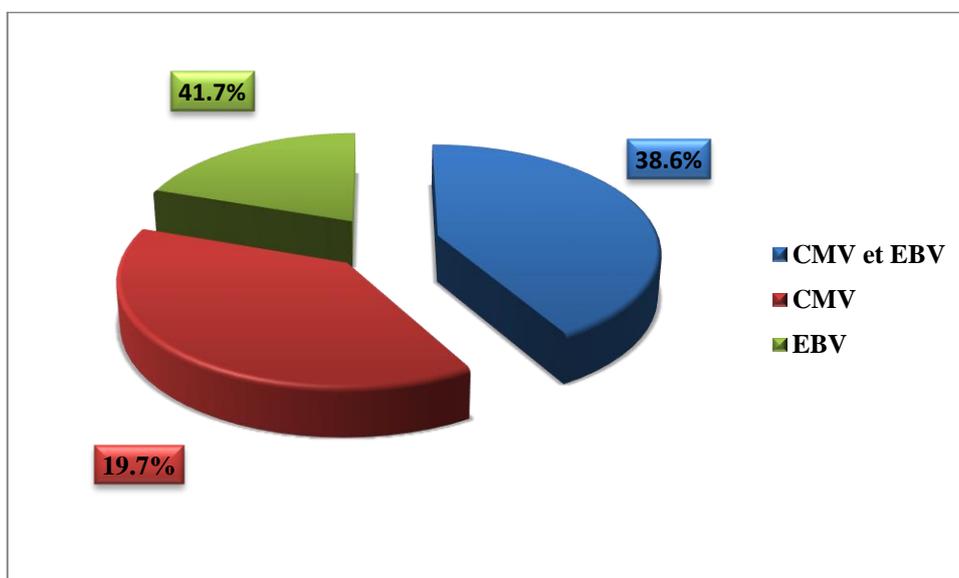


Figure 33 : Répartition des patients dépistés selon le type de virus recherché.

- 41,70 % soit 218 des patients ont été examinés pour la recherche de CMV associé l’EBV.
- 38,60 % soit 103 des patients ont été examinés pour la recherche de CMV uniquement, tandis que 19,70 % des patients ont eu un dépistage d’EBV uniquement.

I. 4 .Distribution des patients dépisté selon le service :

Tableau 18 : Répartition des patients dépistés selon le service

Service	Nombre des patients	Pourcentage %
Externe	272	52
Pédiatrie	113	21,60
Néphrologie	59	11,20
Centre anti-cancéreux	58	11,10
Neurologie	12	02,30
Pneumologie	04	00,80
Cardiologie	03	00,60
Ophtalmologie	01	00,20
Rhumatologie	01	00,20
Total	523	100

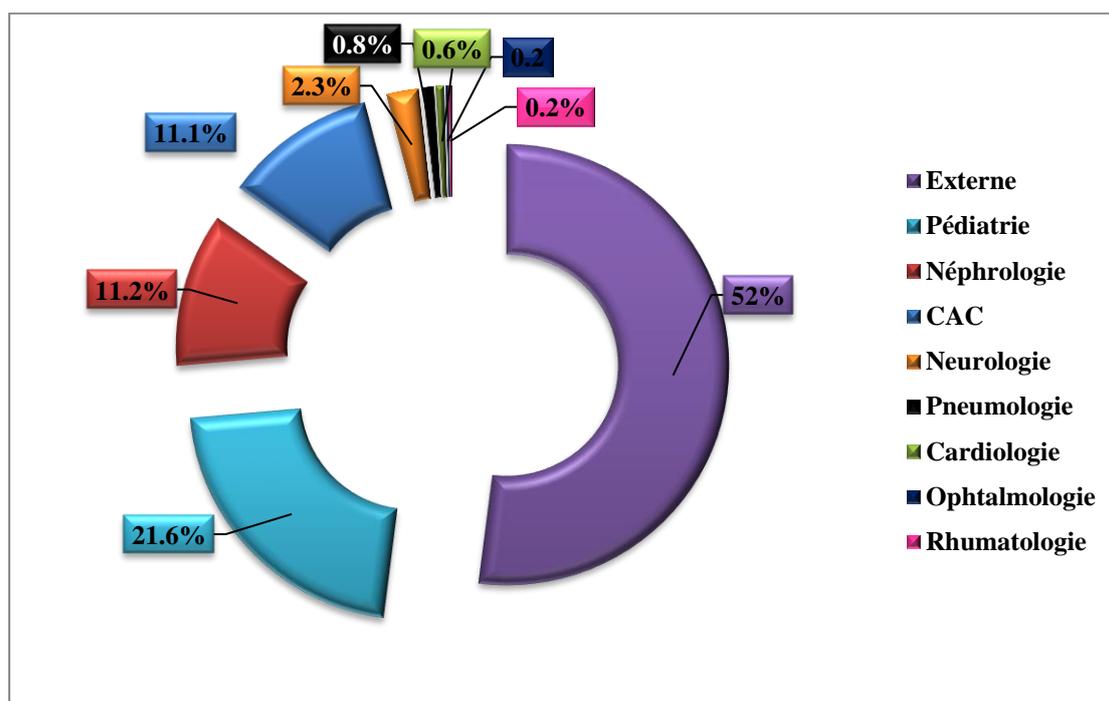


Figure 34 : Répartition des patients dépistés selon le service.

- Plus que la moitié (52 % soit 272) des patients dépistés sont des externes.
- 21,60 % des patients dépistés proviennent du service de pédiatrie, 11,20% de service de néphrologie et 11,10% du centre anticancéreux.

I. 5. Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le sexe.

Tableau 19 : Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le sexe.

Sexe	Virus dépisté			Total
	CMV	EBV et EBV	EBV	
Féminin	117 (22,37%)	98 (18,74%)	45 (08,60 %)	260 (49,70%)
Masculin	85 (16,25%)	120 (22,94%)	58 (11,10%)	263 (50,30)
Total	202 (38,62%)	218 (41,68%)	103 (19,70 %)	523 (100%)

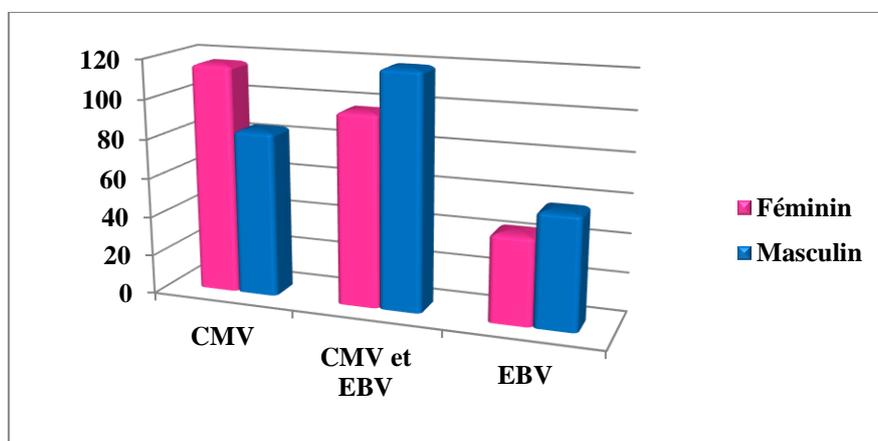


Figure 35: Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le sexe.

- Les sujets du sexe féminin (117) sont les plus dépistées pour la recherche de CMV par rapport aux patients du sexe masculin (85).
- D'autre part, les patients du sexe masculin sont plus dépistés pour la recherche d'EBV.
- La recherche de l'EBV et CMV à la fois était constatée beaucoup plus chez le sexe masculin.

I. 6. Distribution des patients dépistés selon le service et le sexe :

Tableau 20 : Répartition des patients dépistés selon le service et le sexe.

Sexe	Féminin	Masculin	Total
Externe	151 (28,87%)	121 (23,13%)	272 (52,60%)
Pédiatrie	43 (08,22 %)	70 (13,38%)	113 (21,60%)
Néphrologie	32 (06,12 %)	27 (05,16 %)	59 (11,20%)
Centre anti-cancéreux	27 (05,16%)	31 (05,93%)	58 (11,10%)
Neurologie	02 (00,38 %)	10 (01,91 %)	12 (02,30%)
Pneumologie	02 (00,38 %)	02 (00,38 %)	04 (00,80%)
Cardiologie	02 (0,38 %)	01 (00,19%)	03 (00,60%)
Ophtalmologie	00 (00 %)	01 (00,19%)	01 (00,20%)
Rhumatologie	01 (00,19%)	00 (00%)	01 (00,20%)
Total	260 (49,70%)	263 (50,30%)	523 (100%)

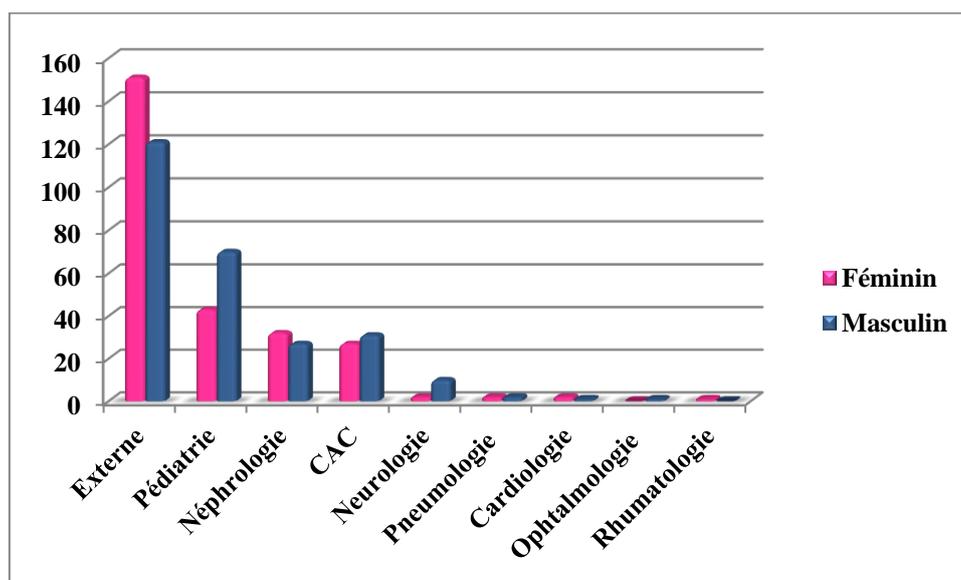


Figure 36 : Répartition des patients dépistés selon le service et le sexe.

- On note une légère prédominance féminine des patients dépistés au niveau de services de la néphrologie et chez les externes.
- On note aussi une légère prédominance masculine des patients dépistés dans le service de CAC, pédiatrie et de la neurologie.

I. 7. Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le service :

Tableau 21 : Distribution des patients dépistés en fonction de virus recherché et le service.

Virus dépisté	CMV	CMV et EBV	EBV	Total
Service				
Externe	130 (24,86%)	94 (17,97%)	48 (09,18%)	272 (52%)
Pédiatrie	37 (07,07%)	72 (13,77%)	04 (00,76%)	113 (21,60%)
Néphrologie	13 (02,48%)	41 (07,83%)	05 (00,95%)	59 (11,20%)
Centre anti-cancéreux	11 (02,10%)	05 (00,95%)	42 (08,03%)	58 (11,10%)
Neurologie	06 (01,14%)	04 (00,76%)	02 (00,38%)	12 (02,30%)
Pneumologie	02 (00,38%)	00 (00%)	02 (00,38%)	04 (00,80%)
cardiologie	01 (00,19%)	02 (00,38%)	00 (00%)	03 (00,60%)
Ophtalmologie	01 (00,19%)	00 (00,19%)	00 (00%)	01 (00,20%)
Rhumatologie	01 (00,19%)	00 (00%)	00 (00%)	01 (00,20%)
Total	202 (38,60%)	103 (41,70%)	218 (19,70%)	523 (100%)

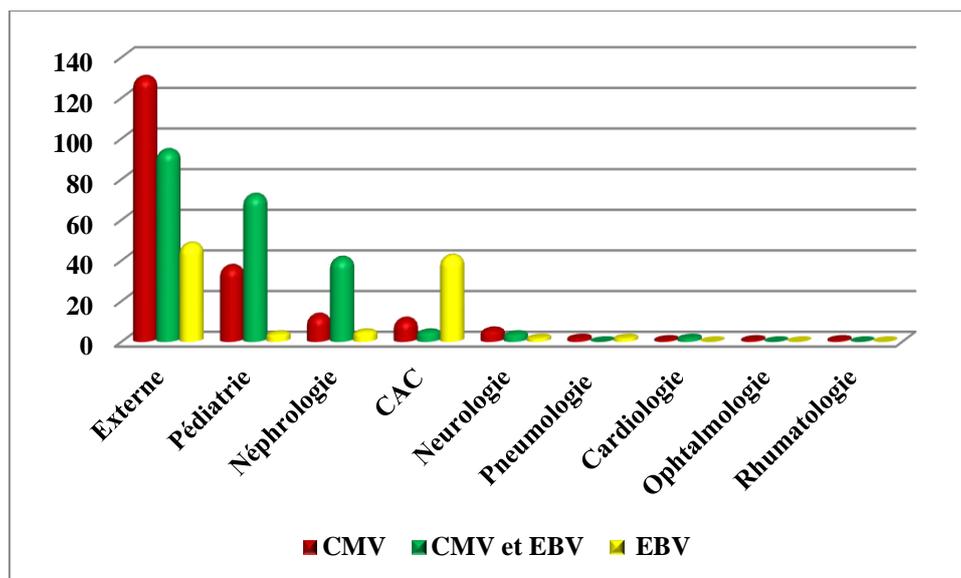


Figure 37 : Distribution des patients dépistés en fonction de virus et recherché et le service.

- Cette distribution montre que le CMV est le virus le plus recherché chez les patients non hospitalisés et de pédiatrie.
- On remarque que l'EBV est le virus le plus recherché au niveau du CAC.
- On note que les patients non hospitalisés et les patients de service pédiatrie et de la néphrologie ont été examinés pour la recherches du CMV et du l'EBV à la fois.
- Aucune recherche d'EBV n'est observée au niveau de service de cardiologie, de l'ophtalmologie et de rhumatologie

I. 8. Interprétation des résultats du dépistage du CMV :

I. 8. A. Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR :

Tableau 22 : Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR.

Interprétation ISR Ig M anti CMV	Nombre des patients	Pourcentage %
Négatif	375	89,30
Positif	26	06,20
Douteux	19	04,50
Total	420	100

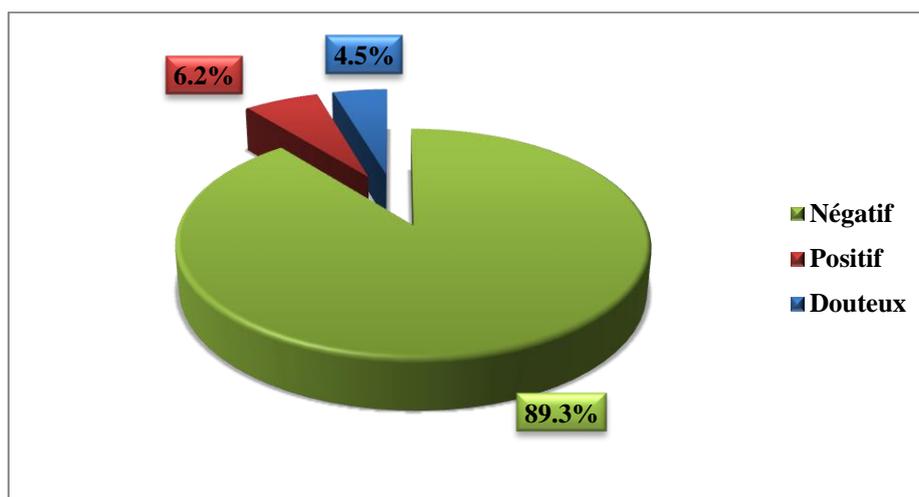


Figure 38 : Interprétation des Ig M anti CMV en fonction des ISR

- La majorité des patients ont un Ig M anti CMV négatif (89,30 %).
- 06,20 % soit 26 des patients ont un Ig M anti CMV positif.

I. 8. B. Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR :

Tableau 23: Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR.

Interprétation ISR Ig G anti CMV	Nombre des patients	Pourcentage %
Positif	380	90,90
Négatif	32	07,70
Douteux	08	01,40
Total	420	100

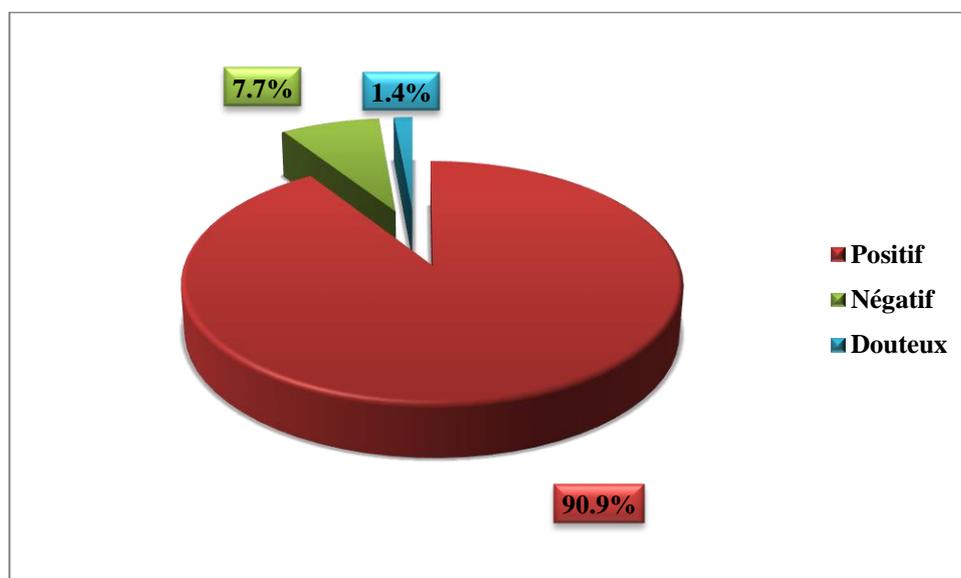


Figure 39 : Interprétation des Ig G anti CMV en fonction des ISR.

- La majorité des patients ont un Ig G anti CMV positif (90,90%).
- 07,70 % soit 32 des patients ont un Ig G anti CMV négatif.

I. 8. C. Distribution des patients à Ig M anti CMV positif selon le sexe et le service : (N =26)

Tableau 24 : Distribution des patients à Ig M anti CMV positif selon le sexe et le service.

Service	Externe	Pédiatrie	Néphrologie	Total
Sexe				
Féminin	09 (34,61%)	04 (15,38%)	01 (03,84%)	14 (53,85%)
Masculin	04 (15,39%)	07 (26,92%)	01 (03,84%)	12 (46,15%)
Total	13 (52 %)	11 (42,30%)	02 (07,68%)	26 (100%)

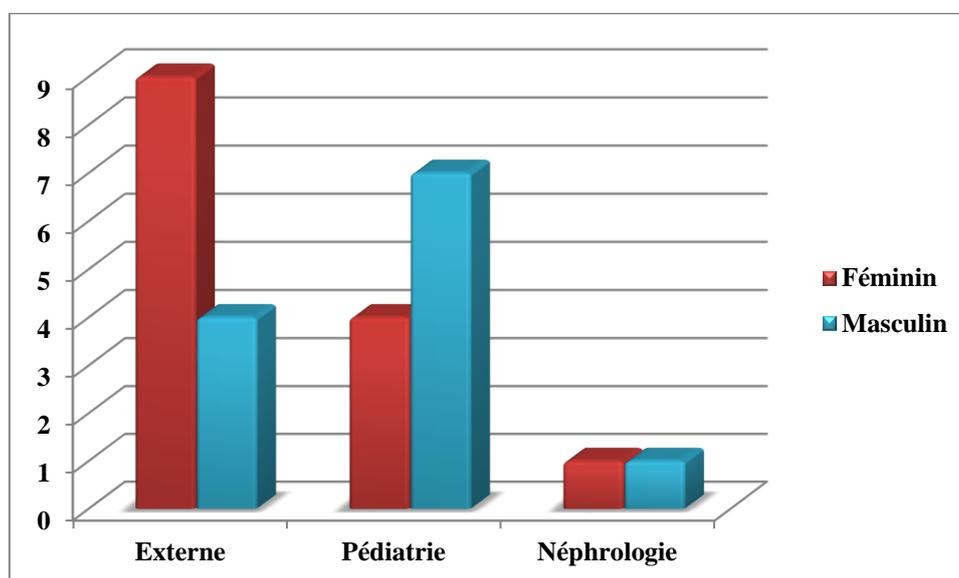


Figure 40 : Distribution des patients à Ig M anti CMV positif selon le sexe et le service.

- On observe une majoration féminine chez les patients non hospitalisés à Ig M anti CMV positif.
- Le sexe masculin à un Ig M anti CMV positif est plus élevé que le sexe féminin dans le service pédiatrique.

I. 8. D. : Répartition des patients dépistés à Ig G anti CMV positif en fonction de sexe et de service :

Tableau 25 : Répartition des patients dépistés à Ig G anti CMV positif en fonction de sexe et de service (N=354)

Sexe Service	Féminin	Masculin	Total
Externe	117 (33,05%)	71 (20,05%)	188 (53,10%)
Pédiatrie	37 (10,45%)	50 (14,12%)	87 (24,57%)
Néphrologie	27 (07,62%)	25 (07,06%)	52 (14,78%)
Centre anti-cancéreux	08 (02,26%)	06 (01,69%)	14 (03,95%)
Neurologie	01 (00,28%)	06 (01,69%)	07 (01,97%)
Cardiologie	02 (00,56%)	01 (00,28%)	03 (00,84%)
Pneumologie	01 (00,28%)	01 (00,28%)	02 (00,56%)
Rhumatologie	01 (00,28%)	00 (00%)	01 (00,28%)
Ophthalmologie	00 (00%)	01 (00,28%)	01 (00,28%)
Total	192 (54,23%)	161 (45,77%)	354 (100%)

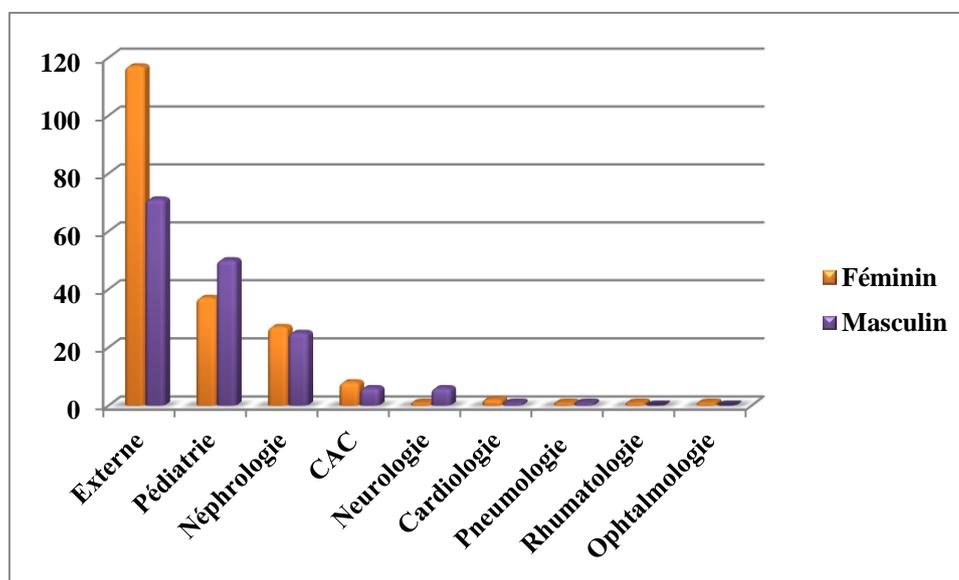


Figure 41 : Répartition des patients dépistés à Ig G anti CMV positif selon le sexe et le service.

- On note que les patients du sexe féminin à Ig G anti CMV positif sont nombreux chez les externes et au niveau du service de néphrologie par apport aux patients de sexe masculin.
- Par contre les patients de sexe masculin à Ig G anti CMV positif sont plus que les féminins dans le service de la pédiatrie.
- La positivité d'Ig G anti CMV est remarquée beaucoup plus chez les patients non hospitalisé, pédiatrie et dans le service de la néphrologie.

I. 8. E. Répartition des patients selon le type d'infection à CMV :

Tableau 26 : Répartition des patients selon le type d'infection à CMV

Type d'infection	Nombre des patients	Pourcentage %
Infection ancienne à CMV	339	86,30
Jamais eu un contact avec le CMV	30	07,60
Primo-infection à CMV	26	06,10
Total	395	100

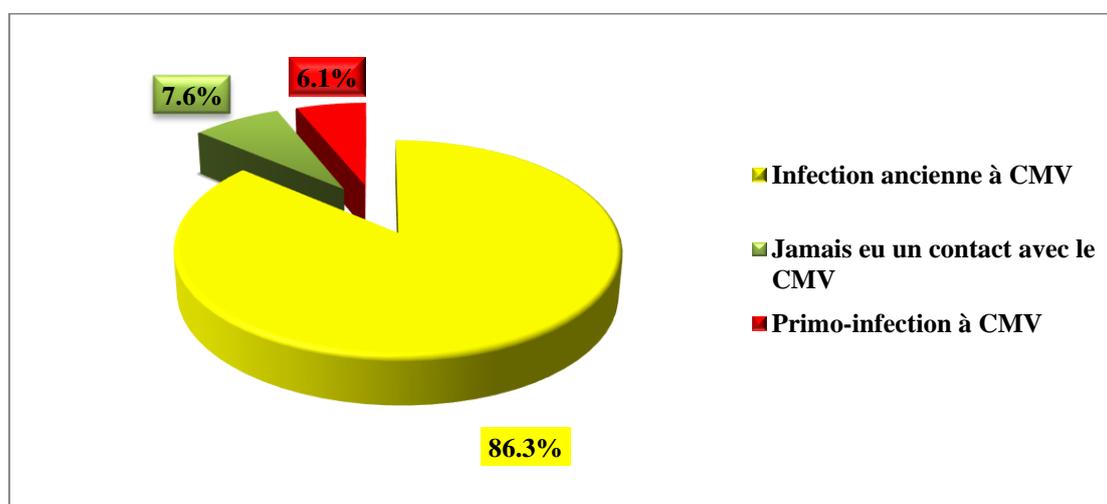


Figure 42 : Répartition des patients selon le type d'infection à CMV.

- 86,30 % des patients ont eu une infection ancienne à CMV.
- 06,10 % des patients dépistés ont eu une primo-infection à CMV.
- Alors que 07,60 % des patients n'ont jamais eu un contact avec le CMV.

I. 9. Interprétation des résultats du dépistage d'EBV :

I. 9. A. Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR :

Tableau 27 : Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR.

Interprétation des résultats d'ISR Ig M anti EBV	Nombre des patients	Pourcentage %
Négatif	294	92,20
Positif	22	06,90
Douteux	03	00,90
Total	319	100

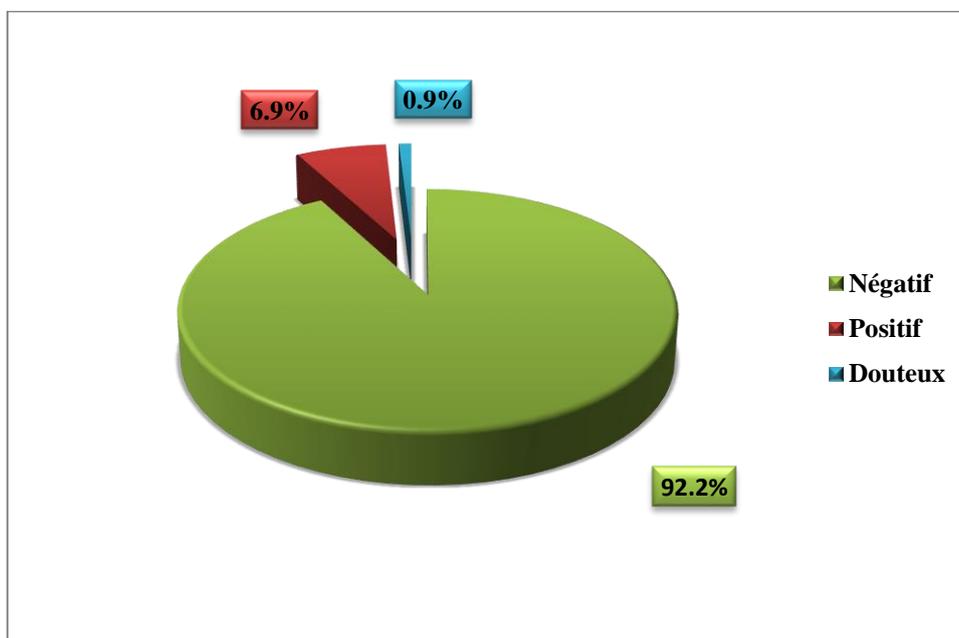


Figure 43 : Interprétation des Ig M anti EBV en fonction des ISR.

- La majorité 92,20 % des patients dépistés ont un ISR Ig M anti EBV négatif
- 06,90 % soit 22 des patients ont un ISR anti Ig M positif.

I. 9. B. Interprétation des Ig G anti EBV en fonction des ISR :

Tableau 28 : Interprétation des Ig G anti EBV en fonction des ISR.

Interprétation des résultats d'ISR Ig G anti EBV	Nombre des patients	Pourcentage %
Positif	261	15,50
Négatif	49	82,60
Douteux	06	01,90
Total	316	100

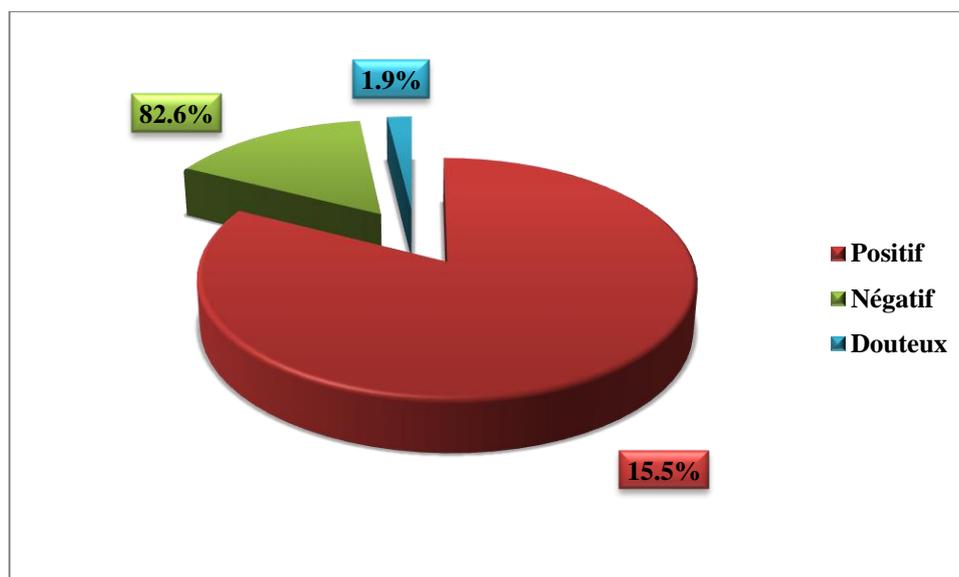


Figure 44: Interprétation des Ig G anti EBV en fonction des ISR.

- 82,60 % des patients ont un Ig G anti EBV positif.
- 15,50 % des patients ont un Ig G anti EBV négatif.

I. 9. C. Répartition des patients à Ig M anti EBV positif selon le sexe et le service :

Tableau 29 : Répartition des patients à Ig M anti EBV positif selon le sexe et le service. (N=22)

Sexe Service	Féminin	Masculin	Total
Externe	06 (27,27%)	03 (13,63%)	09 (40,90%)
Centre anti cancéreux	01 (04,54%)	05 (22,73)	06 (27,27%)
Pédiatrie	01 (04,54%)	03 (13,63%)	04 (18,18%)
Néphrologie	01 (04,54%)	00 (00%)	01 (04,54%)
Pneumologie	00 (00%)	01 (04,54%)	01 (04,54%)
Neurologie	00 (00%)	01 (04,54%)	01 (04,54%)
Total	09 (40,90%)	13 (59,10%)	22 (100%)

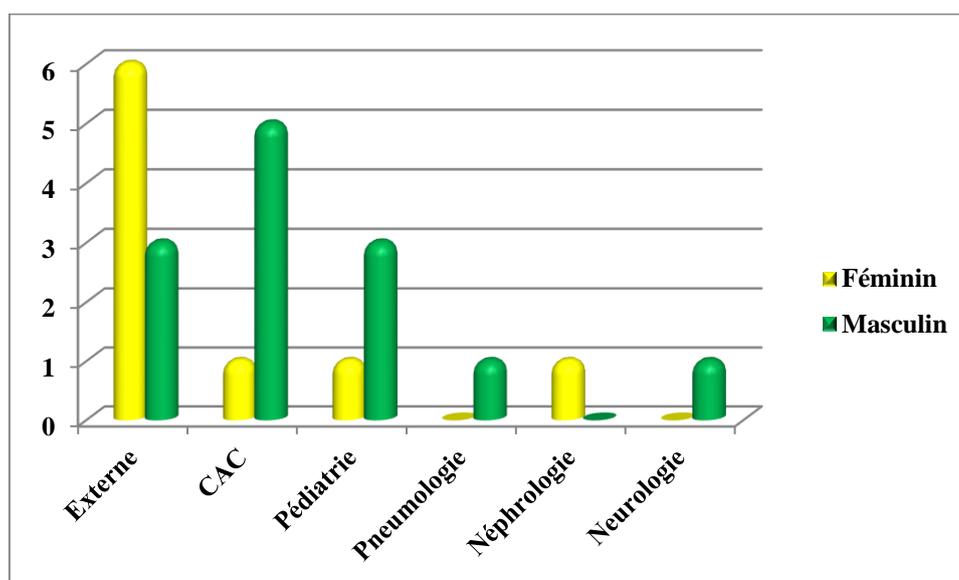


Figure 45: Répartition des patients à Ig M anti EBV positif selon le sexe et le service.

- Les externes représentent la majorité des patients à Ig M anti EBV positif
- On note une prédominance du sexe masculin avec un Ig M anti EBV positif dans la plus part des services sauf celui des externes et de néphrologie avec une prédominance féminine.

I. 9. D. Répartition des patients à Ig G anti EBV positif selon le sexe et le service :

Tableau 30 : Répartition des patients à Ig G anti EBV positif selon le sexe et le service. (N=262)

Sexe Service	Féminin	Masculin	Total
Externe	56 (21,37%)	53 (20,23%)	109 (41,60%)
Pédiatrie	26 (09,92%)	34 (12,98%)	60 (22,90%)
Centre anti cancéreux	23 (08,77%)	20 (07,63%)	43 (16,41%)
Néphrologie	24 (09,16%)	16 (06,10%)	40 (15,26%)
Neurologie	00 (00%)	06 (02,29)	06 (02,29%)
Cardiologie	01 (00,38%)	01 (00,38%)	02 (00,76%)
Pneumologie	01 (00,38%)	01 (00,38%)	02 (00,76%)
Total	131 (50%)	131 (50%)	262 (100%)

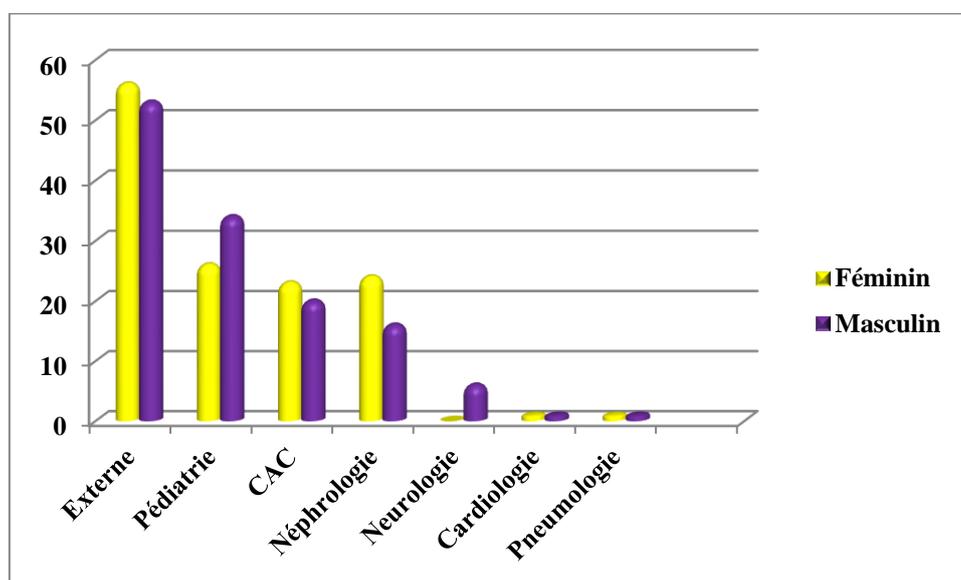


Figure 46 : Répartition des patients à Ig G anti EBV positif selon le sexe et le service.

- La positivité des Ig G anti CMV est remarquée beaucoup plus chez les patients non hospitalisés 41,60%, les patients pédiatrie 22.90% et dans le service de la néphrologie 16.41%.
- On note que le nombre des patients à ISR Ig G anti EBV positif du sexe masculin est élevé dans le service pédiatrie et neurologie.
- Dans le service de néphrologie, les sujets féminins sont les plus immunisés contre l'infection à EBV.
- Alors qu'au niveau du CAC et chez les patients externes, on note une égalité entre le sexe féminin et masculin avec un ISR Ig G anti EBV positif.

I. 9. E. Répartition des patients selon le type d'infection à EBV :

Tableau 31 : Répartition des patients selon le type d'infection à EBV

Type d'infection	Nombre des patients	Pourcentage %
Infection ancienne à EBV	239	78,30
Jamais eu un contact avec EBV	45	14,80
Primo-infection à EBV	22	06,90
Total	306	100

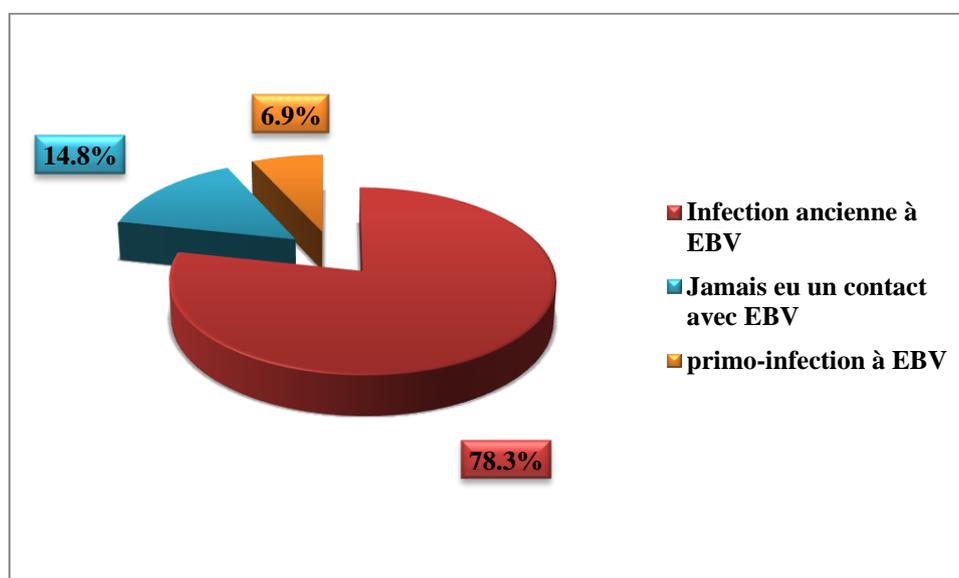


Figure 47 : Répartition des patients selon le type d'infection à EBV.

- 06,90 % des patients ont eu une primo infection à EBV.
- 78,30 % des patients ont eu une infection ancienne à EBV.
- Tandis que 14,80 % des patients n'ont jamais eu un contact avec l'EBV.

II. Discussions :

Devant une séroprévalence mondiale du CMV et EBV très importante, on a mené une étude sur le profil sérologique et on a estimé l'incidence de ces deux virus chez les patients du CHU Blida. À notre connaissance, c'est la première étude qui entame le sujet des infections CMV et EBV à Blida.

Dans notre étude, l'augmentation de nombre des patients dépistés de CMV et EBV au cours des années (de 31 patients en 2015 jusqu'à 261 patients en 2018), peut être expliqué par la disponibilité des tests de dépistage de CMV et EBV au niveau de CHU Frantz Fanon Blida et par l'augmentation de suspicion d'une infection causée par ces deux virus. Les patients externes représentent 52 % des patients dépistés, cela peut être dû à l'absence de ces tests au niveau des laboratoires biologiques d'analyses médicales privés.

On a estimé une séroprévalence du CMV de 90,90%. Après l'élimination des résultats douteux, pour les sujets qui nécessitent un deuxième prélèvement ou ce dernier était non conforme, on a eu estimation de séroprévalence de CMV au niveau de CHU FF où 86,30% des sujets immunisés contre le CMV, 06,10% en phase de primo infection et 07,60% des patients n'ont jamais atteint ce virus. Une séroprévalence de 97,40% ,45% et 52% a été observée en Tunisie, France et les Etats unies respectivement. ^[59]

Une séroprévalence primaire d'EBV a été trouvé, est de valeur de 82,60%. Après une deuxième révision des résultats, on a retrouvé qu'au niveau du CHU FF 78,30% sont des sujets immunisés contre l'EBV et 06,90% sont en phase d'infection primaire alors que 14,80% n'ont jamais été en contact avec le virus. Ces résultats ne se diffèrent pas beaucoup avec ceux ci retrouvés en France et aux Etats Unies, 85% et 80% respectivement. ^[9]

Cette prévalence importante est due à la transmission salivaire précoce et aux périodes d'excrétion salivaire au décours de la primo-infection et pendant la phase d'infection persistante dans l'organisme.

Dans la série d'étude, généralement on a trouvé un nombre presque égal entre les deux sexes de patients dépistés (F : 49,70% ; M : 50,30%), même au sein des services, mais le sexe féminin était légèrement prédominant (54,23%) chez les patients à immunisation ancienne contre le CMV et il représente 34.61% et 27,27% des externes au stade de primo-infection à CMV et à EBV respectivement.

Selon une étude française, les conditions géographiques, socio-économiques et d'hygiène influencent cependant la séroprévalence puisque 90% des femmes présentent des anticorps contre le CMV dans les pays en voie de développement, pays d'Afrique, d'Asie et Moyen Orient tandis que le taux est proche de 50% en Europe et aux Etats Unis [\[Mazeron M-C, Alain.S et al, 2009\]](#). L'environnement augmente le risque d'infection chez le sexe féminin puisque des femmes enceintes exposés à un

milieu constitué d'enfants en bas- âge porteurs du virus, ont un risque 20 fois élevée que les autres d'être à leurs tours contaminés [Mazeron M-C, 2002]. La relation entre le sexe féminin et l'EBV n'est pas été prouvée mais deux chercheurs de l'université de Londres avancent une nouvelle explication : les femmes sont plus intéressantes en tant qu'hôtes pour les agents infectieux car elles peuvent passer les infections pendant la grossesse, la naissance et l'allaitement [140]. C'est pour cela des contrôles systématique sont demandés durant les premiers mois de grossesse. Pour palier à ceci, une sensibilisation d'individu femelle doit être effectué à fin de diminuer les dégâts pendant la grossesse et après l'accouchement.

Le dépistage de CMV et EBV est indiqué au niveau de service pédiatrique (21,60% des patients dépistés) en cas d'une infection congénitale cliniquement symptomatique chez les nouveaux nés. On a retrouvé que l'infection congénitale à CMV est reproduite chez 2.10% des sujets dépistés au niveau d'établissement. Ce chiffre est près d'être compris dans l'intervalle mondial (0.5% à 2%) des infections congénitales à CMV. 5 à 15% des nouveaux nés développeront des séquelles neurosensorielles [Mazeron M-C, 2002].

La population pédiatrique représente 42,30% des patients en phase de primo-infection de CMV en effet de transmission materno-fœtales surtout transplacentaire du virus, 24,27% des patients immunisés contre le CMV, 18,18% des patients en phase de primo-infection d'EBV et 22,90% des patients immunisés contre l'EBV. L'incidence doit être probablement plus élevée, compte tenu de l'absence du dépistage chez les femmes enceinte et les difficultés diagnostiques des infections asymptomatiques [Iwasaki. S, Yamashita. M et al 2007]. Cela va augmenter les chances d'avoir une population adulte avec une séroprévalence importante du CMV et EBV.

Concernant les patients hospitalisés au sein du service de néphrologie, on a trouvé que 69,19% des patients consultants dans ce service qui ont été testés pour le dépistage de CMV et l'EBV à la fois. Ce pourcentage signifie l'importance de ce dépistage chez les donneurs d'organe et les receveurs avant et après toute greffe.

Dans ce service, une séroprévalence de 0.19% a été estimé pour les infections à CMV et EBV mais en cas d'absence de thérapie préventive les infections peuvent survenir approximativement chez 8 à 32% des receveurs du rein. Une étude faite au niveau d'un CHU en Tunisie, a montré que 16% des patients transplantés rénaux ont eu une infection primaire ou secondaire à CMV [Ben Lasfar. L et al, 2007]. Une forte répllication d'ADN d'EBV est reconnue comme facteur du risque de développer une PTLD. 1.26% personnes par année développent du aux CMV et EBV une néphropathie, post transplantation ou d'un dysfonctionnement du greffons, rejet aigu et d'une reprise retardée du greffons [CNHI, 2004]. Le monitoring des anticorps en post- greffe pourraient permettre de surveiller plus étroitement les patients à risque d'infection sévère.

En conséquence du pouvoir oncogène d'EBV, la recherche de ce dernier au niveau de centre anti cancéreux est marqué chez les cancéreux. On a trouvé 10,34% des cancéreux dépistés, ayant des Ig M anti EBV positifs qui s'apparaissent après une réactivation. Certains types du cancer sont associés à l'EBV dans 100% des cas comme lymphomes de Burkitt dans sa forme endémique ou le carcinome nasopharyngé [Larrat, 2010]. Un chiffre de 1,15 % était l'estimation des lymphomes causés par l'EBV au niveau du CHU Frantz Fanon.

Alors que la recherche du CMV au niveau de service d'ophtalmologie est faite pour confirmer la rétinite chez les sidéens et au niveau de service de pneumologie devant une pneumonie interstitielle des transplantés des CSH.

Notre étude est limitée. Notre base des données est basée sur un archive de l'unité de microbiologie du CHU de Frantz Fanon Blida. Certains renseignements n'étaient pas mentionnés.

CONCLUSION

CONCLUSION

Le syndrome mononucléosique de Cytomégalovirus et Epstein Barr virus, d'installation silencieuse, conduit à une population immunisée contre ces deux particules virales.

L'infection à CMV pose toujours des nombreux problèmes pendant la grossesse sans réel consensus sur le dépistage et la prise en charge de cette infection au cours de grossesse. L'EBV joue son rôle oncogène chez les immunodéprimés. L'immunosuppression introduite en cas des greffes favorisent les infections liées aux CMV et EBV.

La présente étude a révélé une séroprévalence générale au niveau de CHU Frantz Fanon Blida de, 86, 30% et 78, 90% des patients dépistés ayant une immunisation ancienne contre le CMV et l'EBV respectivement, alors que 6, 10% et 6, 90% ont un syndrome mononucléosique du au CMV et EBV respectivement, 7,60% et 14,80% n'ont jamais été en contact avec le CMV et respectivement.

L'incidence d'infection congénitale associée à CMV chez la population pédiatrique, est de 2, 10%. Tandis que, 0,19% des patients font partie des transplantés rénaux ayant des infections liées a l'EBV et le CMV à la fois. Les cancéreux ayant des lymphomes associées à l'EBV représentent 1, 15% des patients dépistés du CHU Frantz Fanon Blida.

Au final, devant la gravité des séquelles des infections causées par ces virus , en cas de transmission materno fœtale, de réactivation ou réinfection chez les immunodéprimés, la prévention et le dépistage précoce deviennent un objectif primordial fixé par les recommandations édictées par l' OMS.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- [1] Alain. S and Mazon. M. C.
Infections à cytomégalovirus. EMC. 2001.
- [2] Alain Sophie.
Infections à CMV : facteurs de risque, prophylaxie, traitement, résistance. CNR des Cytomégalovirus. 2015
- [3] Alwan, Sevan, Al-Saffar, Jawad, Bayati, Ali, Kadhim, Haider, Arif, Hala, Hussein Ghaib, Avan, Luay, Ibraheem, Alrawi Abed Abdulrudha, Saadoon, Hasan, Ahmed, Muhammad Saeed, Bestoon, L Wickes.Brian.
Prevalence of Cytomegalovirus in Iraqi Children. p: 113-124. 2017.
- [4] Allardet-Servent. A.
Herpesvirus ganglion du nerf trijumeau Ganglions sacrés Ganglions rachidiens et des paires crâniennes, Interactions hôte agent infectieux. 2016.
- [5] Ammari .L, Benaissa H.Tiouiri .
Cas clinique CMV et VIH congrès national d'infectiologie, Tunis. 2009.
- [6] Anatole Reynaud.
Les infections à herpès virus, Les infections à herpès virus.Février 2014.
- [7] Antona D, Lepoutre A, Fonteneau L, Baudon C, Halftermeyer-Zhou F, LE StratY, Lévy-Bruhl.D.
Seroprevalence of cytomegalovirus infection in France in 2010.Epidemiol Infect. 2017.
- [8] Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, et al.
EBV gene expression and regulation, Human Herpesviruses: Biology, Therapy and Immunoprophylaxis, Cambridge University Press. 2007.
- [9] Arshi Munawwar and Sarman Singh.
Human Herpesviruses as Copathogens of HIV Infection, Their Role in HIV Transmission and Disease Progression. Journal laboratory physicians. 2016.
- [10] Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, and al editors.
The epidemiology of EBV and its association with malignant disease HumanHerpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis, Cambridge University Press . 2007.
- [11] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section des maladies transmissibles du 08 Mars 2002 relatif aux recommandations pour la prévention de l'infection à cytomégalovirus chez les femmes enceintes. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). 2002.

-B-

- [12] Baush and Lomb incorporated .
Maladies et problème oculaire, rétinite à CMV. 2015.
- [13] Balandraud Nathalie, Roudier Jean.
Virus d'Epstein-Barr et polyarthrite rhumatoïde. Revue du Rhumatisme ;Volume 85, Issue 3, Pages 231-236. Mai 2018.

- [14] Bates Matthew, Kunda Musonda and Alimuiddin Zumla.
Human Cytomegalovirus, Infection in Sub Saharan Africa. 2013.
- [15] Berthou C,
Monucléose infectieuse .2005.
- [16] Beltran, P.M.J and Cristea, I.M.
The life cycle and pathogenesis of human cytomegalovirus infection: lessons from proteomics, Expert Rev. Proteomics, p: 697–711, 2014.
- [17] Blaise Sanchez.
Inflammation Virale. 2014. <https://www.slideplayer.fr/slide>
- [18] Bodéus .M, Kabamba-Mukadi .B.
Stratégies d’exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique L’infection congénitale à cytomégalo virus : rôle du laboratoire de virologie, Immuno-analyse & Biologie spécialisée p.2. 2003.
- [19] Borza, C.M. and Hutt-Fletcher, L.M.
Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein-Barr virus, Nature medicine. 2002.
- [20] Britt.W.J and Boppana .S.
Human cytomegalovirus virion proteins. Human immunology p: 65 .2004.
- [21] Boutolleau David .
Infections à cytomégalo virus humain en transplantation : diagnostic virologique et traitement antiviral, Journal des Anti-Infectieux. Décembre 2011.
- C-
- [22] Camille Khairallah.
Infection par le Cytomégalo virus murin : réponse des lymphocytes T gamma delta et impact sur le développement tumoral, Immunologie Université de Bordeaux. 2015.
- [23] Chanques .S, Jaber.P, Perrigault.F, D,Verzilli , Eledjam J .
Cytomegalovirus infection in immunocompetent critically ill patient: ordinary fever or serious disease. 2007.
- [24] Chaaben AB, Abaza H, Douik H, Harzallah L, Charron D, Krishnamoorthy R, Guemira F, Tamouza R.
Immunogénétique du cancer du nasopharynx. 2014.

- [25] Chi Young Ok, Thomas G, Papathomas. L, Jeffrey Medeiros and Ken H. Young.
EBV positive diffuse large B-cell lymphoma of the elderly, *Blood*. 2018.
- [26] Chanques.G , Jaber.S, Perrigault.F. ,Verzilli,D, Eledjam.J.
L'infection à cytomégalovirus chez le patient immunocompétent de réanimation,
p : 210-218. 2007.
- [27] CMV - Cytomégalovirus - Causes, symptômes et traitement issu de *Journal des Femmes Santé*, <https://sante.journaldesfemmes.fr>.
- [28] Compton, T.
Receptors and immune sensors: the complex entry path of human cytomegalovirus. 2004.
- [29] Corrales I, Giménez E, Navarro D.
Evaluation of the Architect Epstein-Barr Virus (EBV) viral capsid antigen (VCA) IgG, VCA IgM, and EBV nuclear antigen IgG chemiluminescent immunoassays for detection of EBV antibodies and categorization of EBV infection status using immunofluorescence assays as the reference method. 2014.
- [30] Cotin Sébastien .
Cytomégalovirus humain : mutations de résistances, et nouveaux antiviraux.2011.
- [31] Crough.T and Khanna, R.
Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside. *Clin Microbiol Rev*, p: 76-98.2009.

-D-

- [32] Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalovirus, HAS / Service évaluation des actes professionnels. Novembre 2015.
- [33] Depil.S, Moralès.O, Auriault. C.
Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein-Barr : physiopathologie et perspectives thérapeutiques, *Ann Biol Clin* vol n° 6. 2004.
- [34] Drouet. E, Gafa .V, E. Le Roy, Davignon J L.
Immunosubversive effects of human cytomegalovirus, volume 6, issue 6. 2002.
- [35] Duployer Nicolas.
Mononucléose infectieuse, hématologie. Avril 2017.

-E-

- [36] Elie Haddad.
L'infection à CMV chez les enfants immunodéprimés Volume 3, issue 5. 2000.
- [37] Eleonore chef de clinique service de néphrologie hemodialyse CHU Sud Amien,
Traitement de l'infection à CMV résistant au valganciclovir en transplantation rénale. Mars 2016.

[38] El- Salwa , Kouka Abdel Hamid, S.E. Abdel-Wahab, H Laila, Saleh, Graham E. Davis, Ian Hastie and James C. Booth .

Comparative Epidemiology of Infection with Human Cytomegalovirus in Cairo and South London, International Journal of Virology volume 7, p: 116 -122. 2011.

[39] Emily Adland , Paul Klenerman, Philip Goulder ,and Philippa C. Matthews. Ongoing burden of disease and mortality from HIV/CMV coinfection in Africa in the antiretroviral therapy era frontiers in microbiology .September 2015.

[40] Equipe Médicale Medinfos .

Les syndromes mononucleosiques, information médicales. 2007.

[41] Erad J , Jul.

Human cytomegalovirus in Africa a neglected but important pathogen. Journal of virus eradication, p : 136–142. 2016.

[42] Esokal. Information pour les étudiants, Infectiologie pédiatrique Epstein Barr Virus et Mononucléose infectieuse. 2016.

[43] Évaluation de l'intérêt du dépistage de l'infection à cytomégalo virus chez la femme enceinte en France, ANAES.2004.

[44] Evers, D. L., Wang, X., and Huang, E. S.

Cellular stress and signal transduction responses to human cytomegalovirus infection 2004.

-F-

[45] Faure-Della Corte Muriel.

Cytomégalovirus humain : variabilité, recombinaison et protéine pUL40,13 Décembre 2010.

[46] Fafi-Kremer S. Seigneurin J.M. Morand P.

La mononucléose infectieuse (MNI) « revisitée », Virologie .2007.

[47] Fischer Alain.

Maladie lymphoproliférative liée à l'X. Novembre 2006.

[48] Fields Bernard N; Knipe David M; Howley Peter M.

Fields virology, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 2007.

[49] Fernando. A, Colugnati. B, Stephanie. A, Staras. S, Sheila. C Dollard and Michael J Cannon.

Incidence of cytomegalovirus infection among the general population and pregnant women in the United States, BMC Infect Dis . 2007.

[50] Frédéric Morinet, Michel Marty.

Virus d'Epstein-Barr et cancer du cavum Volume 14, numéro 3. 2010.

-G-

- [51] Gandhi MK, Khanna R .
Human cytomegalovirus, clinical aspects, Immune regulation and emerging treatments, Lancet Infect Dis.2004.
- [52] Germin R, Baccard M, Seigneurin J-M, Morand P.
Infection à virus Epstein –Barr, maladie infectieuse, Elsevier Masson SAS. 2016.
- [53] Goff Jérôme Le, Nicolas Jean-Claude.
Virus Epstein-Barr et immunitaire, Revue Française des Laboratoires Volume n° 337, pages 33-46. 2001.
- [54] Gottschalk S, Rooney CM, Heslop HE.
Post-transplant lymphoproliferative disorders, Annual review of medicine. 2005.
- [55] Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust. April 2012.

-H-

- [56] Hadinoto V, Shapiro M, Sun C.C and Thorley-Lawson D.A.
The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. PLoS pathogens. 2009.
- [57] Hoffmann, Thomas.
Association entre polymorphisme de gènes de l'immunité et événements cliniques post-transplantation rénale. Sciences de la vie et de la Santé, p : 210. 2009.
- [58] Houfflin Debarge V, Benoist G.
CMV et la grossesse: que faire. Mai 2017.
- [59] Huraux Jean-marie; Jean-Claude Nicolas ; Agut Henri ; Peigue-lafeuille Hélène
Traité de virologie médicale ; virologie médicale, chapitre 15 cytomegalovirus p.195-225.2003.
- [60] Hussein Mohamed Wafaa, Wagida A. Anwar, Attaleb Mohammed, Loubna Mazini, AstaFörsti, Roxana-Delia Trimitas, MeriemKhyatti .
A review of the infection-associated cancers in North African countries , Infect Agent Cancer. 2016.
- [61] Hutt-Fletcher L. M.
Epstein-Barr virus entry. Journal of virology. 2007.

-I-

- [62] Infections à herpes virus de l'adulte immunocompétent, Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale. 2003.

-J-

- [63] Jennifer Beam Dowd, Tia Palermo, Jennifer Brite, Thomas W. McDade, Allison Aiello .

Seroprevalence of Epstein - Barr virus Infection in U.S. Children Ages 6-19, 2003-2010. PLoS One .2013.

[64] Jones R.

CMV and health care costs, British Journal of Healthcare Management, 2011.

-K-

[65] Kalejta.R.F .

Tegument proteins of human cytomegalovirus, Microbial Mol Biol Rev p 72.2008.

[66] Karrera Urs, Nadalb David.

Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse, forum médecine Suisse, p : 226-232 .2014.

[67] Koenig D et Hosein SR.

L'infection à cytomégalovirus (CMV), La source canadienne de renseignements sur le VIH et Hépatite C. 2016.

[68] Ksouri .H , Lakhel .A , Ben Amor .R., Torjman .L , Achour .W , Ben Othmen .T, Ladeb . S, Abdelkefi .A, Slim .A, Abdeladhim .A, Ben Hassen .A.

Valeur pronostique de l'antigénémie pp65 et de la PCR semi-quantitative dans la détection de la réactivation du CMV chez les greffés de moelle osseuse. 2005.

-L-

[69] Lachmann Raskit , Loenenbach Anna , Waterboer Tim , BrenneNicole r, Pawlita Michael , Michel Angelika , Michael Thamm, Christina Poethko-Müller, Ole Wichmann, Miriam Wiese-Posselt.

Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in the adult population of Germany. PLoS One . 2018.

[70] Lei Wu, Churong Li, Li Pan.

Nasopharyngeal carcinoma: A review of current updates, ExpTher Med .2018 .

[71] Lepiller Quentin, Fafi-KremerSamira, Francoise Stoll-Keller, Herbein Georges Cytomégalovirus humain et cancers , Virologie . 2012.

[72] Lin .A, Xu, Hand Yan, W.

Modulation of HLA expression in human cytomegalovirus immune evasion , Cell. Mol. Immunol. 2007.

[73] Luo MH, Schwartz PH, Fortunato EA.

Neonatal Neural Progenitor Cells and Their Neuronal and Glial Cell Derivatives Are Fully Permissive for Human Cytomegalovirus Infection,Journal of Virology. 2008.

-M-

[74] Marc gentilini , Eric Cames , martin danis , Dominique Richard –Lenoble Pierre bégué , Jean-Etienne Touze , Dominique Kerouédan Médecine tropical. 2012.

- [75] Marie Nathalie, Kolopp-sarda , Christophe Malcus Chantal Kohler.
Immunologie de la transplantation : rejets et infections en transplantation d'organes solides, RFL - Revue francophone des laboratoires Vol 38. Juin 2008.
- [76] Margaux Andrieux.
Le virus Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse : rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015.
- [77] Matthias J. Reddehase, Niels Lemmermann .
Cytomegaloviruses , Molecular Biology and Immunology. 2006.
- [78] Mazon M-C, Alain S , Leruez-Ville M. Schnepf N.
Infection à cytomégalovirus, EMC Maladies infectieuses, volume 12, n°4. novembre 2015.
- [79] Mesure de l'avidité des immunoglobulines G spécifiques au cytomégalovirus par dosage immunologique micro-particulaire en chimiluminescence. 2015.
- [80] Meyer JB, A Chanson, MA Ottenin IHN,
<https://docplayer.fr/58653451-Jb-meyer-a-chanson-ma-ottenin.html> . Octobre 2012.
- [81] Miller-Kittrell and Tim E Sparer.
Feeling manipulated: cytomegalovirus immune manipulation, Virology Journal. 2009.
- [82] Mirvat Ballout .
Evaluation par PCR de l'activité antivirale des inhibiteurs de l'ADN polymérase du Virus d'Epstein-Barr .2005.
- [83] Mocarski, E. S and Courcelle, C. T.
Cytomegaloviruses and their replication, Virology. 2001.
- [84] Molesworth, S.J, Lake C.M., Borza C.M., S.M. Turk, and L.M. Hutt-Fletcher.
Epstein-Barr virus g H is essential for penetration of B cells but also plays a role in attachment of virus to epithelial cells. Journal of virology .2000.
- [85] Morere Lucie.
Modèles d'étude de nouvelles molécules anti-CMV dans le placenta. 2013.
- [86] Murphy JC, Fischle W, Verdin E, Sinclair JH.
Control of cytomegalovirus lytic gene expression by histone acetylation. 2002.

-N-

- [87] N. A. Redwan M. Ahmed and AL Awfi.
Prevalence study of cytomegalovirus infection among foreign manpower in Jeddah Saudi Arabia African Journal of Microbiology Research Vol. 5. 2011.
- [88] Nourse JP, Jones K , Gandhi MK.
Epstein-Barr Virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders: pathogenetic insights for targeted therapy. 2011.

-P-

- [89] Pasmant Eric, Harzic Martine .
Diagnostic biologique de l'infection par le virus d'Epstein-Barr, Spectra Biologie n°143. 2005.
- [90] Pasquier Christophe , Bertagnoli Stéphane, Frédérique Messud , Petit Jacques Izopet .
Virologie humain et animale .2005.
- [91] Pathol Jan. J.
The pathogenesis of human cytomegalovirus, 2015.
- [92] Patricia Fener
Infection à VIH/sida et maladie de Hodgkin ,2009 .
- [93] Pebret François.

Maladies Infectieuses, toutes pathologies du programme officiels des études médicales ou para médicales, 2003.

[94] Philippe Bouhanna, Céline Bernabé-Dupont, Guillaume Benoist, François Jacquemard.

Cytomégalovirus chez la femme enceinte : indication de la sérologie et implications, Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie. 2015.

[95] Poole Emma, Wills Mark and Sinclair John .

Human Cytomegalovirus Latency: Targeting Differences in the Latently Infected Cell with a View to Clearing Latent infection, New Journal of Science. 2014.

[96] Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, Biomnis. 2012.

-R-

- [97] Renée Cartier,
Diagnostic virologique <https://www.slideplayer.fr/slide/5210848/>
- [98] Ripault, Buisson Valles, Sobaszek et Kornabis, Touche et Gehanno et Rysanek.
Cytomégalovirus complémentaire du guide EFICATT de l'INRS .
- [99] Rolland Maude.
Physiopathologie de l'infection par le cytomégalovirus sur les progéniteurs neurax humains. Biologie cellulaire. 2016.
- [100] Ryckman, B.J., Rainish, B.L, Chase, M.C, Borton, J.A., Nelson, J.A., Jarvis, M.A., and Johnson, D.C.
Characterization of the human cytomegalovirus gH/gL/UL complex that Mediat sentry into epithelial and endothelial cells. Journal of virology 82, p: 60- 70. 2008.

[101] Sana Hizia.

Identification de la relation entre l'infection au CMV et l'hypersensibilité de type I dans le cadre des tumeurs cérébrales.2017.

[102] Saïdj Yamina .

Cytomégalovirus et grossesse : symptômes et traitement.2017.

[103] Sébastien Hantz¹, Marie-Christine Mazon³, Sophie Alain¹, Marianne Leruez-Ville.

Traitement des infections à cytomégalovirus humain .2009.

[104] Seigneurin Jean-Marie, fafi-kremer Samira, Baccard Monique, Morand Patrice .

Le virus d'Epstein Barr et les marqueurs de l'infection, Cahier de formation biologie médicale N°36. 2006.

[105] Sheetal Manicklal, Vincent C. Emery, Tiziana Lazzarotto, Suresh B. Boppana, Ravindra K. Guptab.

The 'silent' global burden of congenital cytomegalovirus Clinical microbiology reviews. January 2013.

[106] Shenk Thomas, F.Stinski Mark.

Human cytomegalovirus, current topics in microbiology and immunology. 2008.

[107] Sijmons.S, Van Ranst .M and Maes.P.

Genomic and functional Characteristics of human cytomegalovirus revealed by next generation sequencing. 2014.

[108] Simon Barande.

Prevention et traitement du cytomégalovirus après transplantation .2014.

[109] Smith MG, Propagation in tissue cultures of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease, Proc Soc Exp Biol Med.

[110] Sophie Alain.

Résistance aux anti-infectieux: Cytomégalovirus, Etat des lieux et perspectives.

[111] Stahl J.P, Pavese P, Brion J.P.

Infections aiguës graves à virus Epstein-Barr Sévère acute Epstein-Barr virus infections Maladies infectieuses, CHU de Grenoble, BP 217, Grenoble cedex 09, France.

[112] Sylvie Pillet.

Échappement de l'EBV au système immunitaire : gp42 se lie aux molécules CMH de classe II. 2005.

[113] Symptômes et complications de l'infection à CMV Mardi 15 Avril 2014.

-T-

[114] Theiler.R.N and Compton, T.

Characterization of the signal peptide processing and membrane association of human cytomegalovirus glycoprotein, O. J. Biol. Chem, p: 276. 2001.

[115] Traore Lassina.

Diagnostic moléculaire du CytomégaloVirus, du virus d'Epstein Barr et de l'Herpes virus 6 chez les donneurs de sang à Ouagadougou, Burkina Faso, 16 Novembre .2013.

[116] Trimeche M · Ziadi S · Laurence L , Hmissa S , Sriha B, Mokni M , Toumi I , Elomri H · Laatiri A · Kehlif A , Boniver J , Korbi S .

Prévalence du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes non hodgkiniens dans la région du Centre Tunisien, Annales de Pathologie Vol 25, N° 2, p : 95-102 .2005 .

[117] Trimeche, Mounir; Ksiâa, Ferial; Ziadi, Sonia and al .editors,

Prevalence and characteristics of Epstein–Barr virus-associated gastric carcinomas in Tunisia, European Journal of Gastroenterology and Hepatology . 2009.

-U-

[118] Université Médicale Virtuelle Francophone - Item 334 : Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique. 2010.

-V-

[119] Valiquette Louis.

Est-ce une mononucléose? Le Clinicien. 2003.

[120] Vauloup-Fellous .C; Grangeot-Keros .L.; Rozenberg F.

CytomégaloVirus et grossesse, Virologie , p. 145. 2009.

[121] Véronique Veuillez, Laurent Aaron, Jean-Paul Viard .

Infection à CMV au cours du SIDA Volume 7, numéro 8. 2001.

[122] Vigarios .E , Fricain JC, Progetti F. , Boulanger M , Sibaud V.

Leucoplasie orale chevelue induite par une corticothérapie locale Oral, Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 142, n° 10 pages 572-576. 2015.

[123] Virologie médical, cytomégalovirus, Société Française de Microbiologies, Infections virales au cours de la grossesse. 2007.

-W-

[124] Wang,D and Shenk,T.

Human cytomegalovirus virion protein complex required for Epithelial and endothelial cell tropism. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America p:102. 2012.

[125] Wussow.F,Yue. Y, Martinez. J, Deere. J.D, Longmate. J, Herrmann. A., Barry. P, A and Diamond D.J.

A vaccine based on the rhesus cytomegalovirus UL128 complex induces broadly neutralizing antibodies in rhesus macaques. Journal of virology87.2012.

[126] www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/vidas-ebv

[127]www.campus.cerimes.fr/media/disquemiroir/2015-06_09/UNF3Smiroir/campus-numeriques/gynecologie-et-obstetrique/diuecho/poly/1700fra

[128] [_www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/more-types-of-nhl/aids-related-lymphoma](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/more-types-of-nhl/aids-related-lymphoma)

[129] www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.3.2

[130] www.healthcheckusa.com/std-tests/epstein-barr-virus-ebv-qualitative-pcr.aspx

[131] www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire

[132] www.labtestsonline.fr/tests/EBVAntibodies.

[133] www.medecine.upstlse.fr/dcem3/module14/334Orientationdiagnostiquedevant syndrome mononucleo

[134] www.microbes-edu.org/etudiant/diagnostique.

[135] www.oncopathologie.com/Mnemotheque/Classification.

[136] www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.doc=mononucleose

[137]www.pharmaetudes.com/ressources/cours/internat/section4/syndrome-mononucleosique

[138] www.smokershistory.com/EBVlymph.

[139] www.wikipedia.org

[140] www.futura-sciences.com/sante/actualites/femme-virus-hommes-vraiment-plus-malades-femmes

Références des discussions :

[Ben Lasfar. L et al 2016] L.BenLasfar ,W.Sahtout,K.Sawsan, A.Azzebi, S.Nouira, S.Mrabet, T.Sana, Y.Guedri, D.Zallema, A.Achour.

Les infections virales après transplantation rénale. Néphrologie & Thérapeutique. Volume 12, Issue 5, Page : 385, Septembere 2016.

[CNHI, 2004] Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament.

Prévention du rejet aigu de greffes rénales : place des anticorps monoclonaux. Revue d'évaluation sur le médicament Février 2004.

[Iwasaki. S, Yamashita. M et al 2007] Iwasaki S., Yamashita M., Maeda M., Misawa K., Mineta. H.

Audiological outcome of infants with congenital cytomegalovirus infection in a prospective study. Audiology and Neurology.12, 31-36.2007

[Larrat, 2010]. LARRAT S.

Inhibition du cycle lytique du virus d'Epstein-Barr par ARN interférence. Thèse de doctorat, virologie – immunologie – microbiologie, Grenoble, 189 p.2010.

[Mazeron M-C, 2002]Mazeron M-C.

Cytomégalovirus. Guides Médi/Bio. Edition Elsevier. 2002.

[Mazeron M-C, Alain.S et al, 2009] Mazeron M.-C., Alain .S, Leruez-Ville. M, Schnepf. N.

Infections à cytomégalovirus. Maladies infectieuses. 8-052- C- 10, 1-19. Edition Elsevier Masson (2009).

ANNEXES

ANNEXE I : Fiche d'exploitation.

N° de fiche : /_/_/_/_/

N° dossier : /_/_/_/_/_/

Service :

Nom :

Prénom :

Date de naissance (jour, mois, année) : /_/_/____/.

Sexe : Masculin (....) Féminin (.....)

Adresse :

La date de recueillement du prélèvement : /_/_/____/.

Dépistage du CMV					Dépistage de l'EBV			
DO anti-CMV IgG	VS anti-CMV IgG	DO anti-CMV IgM	VS anti-CMV IgM	Titre anti-CMV IgG	DO anti-EBV IgG	VS anti-EBV IgG	DO anti-EBV IgM	VS anti-EBV IgM
Résultats								
Anti- CMV IgG		N		Anti- EBV IgG	N			
		P			P			
		D			D			
Anti-CMV IgM		N		Anti-EBV IgM	N			
		P			P			
		D			D			
Statut immunitaire								
Immunisé	Non immunisé	Douteux		Immunisé	Non immunisé	Douteux		

ANNEXE II

COMPOSITION DE LA TROUSSE ET PREPARATION DES REACTIFS

- Un kit permet de réaliser 96 déterminations.

- Laisser les réactifs revenir à température ambiante avant utilisation.

MT PLATE	<p><i>MICROPLAQUE. 12 x 8 puits sécables sensibilisés avec des anticorps monoclonaux anti-IgM humaines.</i></p> <p><u>Utilisation</u> : Découper le sachet du côté opposé au code (M, suivi par le numéro du lot) qui sert à son identification, sortir le support et les barrettes nécessaires du papier d'emballage, et placer les barrettes non utilisées dans le sachet en plastique avec le gel de silice; chasser l'air et fermer le sachet par pression sur la fermeture.</p>
CONTROL +	<p><i>CONTROLE POSITIF. (1 x 1,6 ml)</i></p> <p><u>Composition</u> : Sérum humain dilué contenant une quantité connue d'anticorps IgM anti-CMV, dans un tampon phosphate à 0.01 mol/l avec 1 % de BSA et 0.09 % d'azide de sodium. Il se présente sous forme liquide, <u>prêt à l'emploi</u> sans autre dilution.</p> <p><u>Couleur</u> : la couleur est proportionnelle au titre en anticorps.</p>
CONTROL CUT OFF	<p><i>CONTROLE CUT OFF. (1 x 2,5 ml)</i></p> <p><u>Composition</u> : Sérum humain dilué contenant une quantité connue d'anticorps IgM anti-CMV, dans un tampon phosphate à 0.01 mol/l avec 1 % de BSA et 0.09 % d'azide de sodium. Il se présente sous forme liquide, <u>prêt à l'emploi</u> sans autre dilution.</p> <p><u>Couleur</u> : la couleur est proportionnelle au titre en anticorps.</p>
Ag	<p><i>ANTIGENE. Lyophilisé, 6 flacons.</i></p> <p><u>Composition</u> : Cytomégalo virus purifié, en tampon phosphate contenant du liquide ascitique de souris et du lactose.</p> <p><u>Préparation</u> : Reconstituer avec le volume de Conjugué indiqué sur l'étiquette, et agiter par renversement.</p>
CONJ	<p><i>CONJUGUE. (1 x 18 ml)</i></p> <p><u>Composition</u> : Anticorps monoclonaux marqués à la peroxydase, dans un tampon phosphate contenant 0.05 % de phénol et 0.02 % de bronidox.</p> <p><u>Préparation</u> : Prêt à l'emploi.</p> <p>L'immun-complexe doit être préparé 45 min. avant utilisation.</p>
CONTROL IgM -	<p><i>CONTROLE NEGATIF IgM (PF93900). (1 x 1,6 ml)</i></p> <p><u>INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS</u></p> <p><u>Composition</u> : Sérum humain dilué dans un tampon phosphate à 0.01 mol/l avec 1 % de BSA et 0.09 % d'azide de sodium. Il se présente sous forme liquide, prêt à l'emploi sans autre dilution.</p>
WASH BUF 10x	<p><i>TAMPON DE LAVAGE 10X (PF93603). (1 x 100 ml)</i></p> <p><u>INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS</u></p> <p><u>Composition</u> : Solution saline tamponnée, concentrée 10 fois; contient 0.5 % de brij.</p> <p><u>Préparation</u> : Diluer au 1/10 avec de l'eau distillée pour obtenir un tampon de lavage prêt à l'emploi. En présence de cristaux : chauffer la solution à 37°C pour les solubiliser puis réaliser la dilution.</p>
SAMP DIL	<p><i>DILUANT 2 (PF93611). 1 x 100 ml. Prêt à l'emploi.</i></p> <p><u>INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS</u></p> <p>Pour diluer les échantillons de sérum.</p> <p><u>Composition</u> : Solution protéique, additionnée d'azide de sodium 0.09% et méthylorange comme colorant.</p>
SUBS TMB	<p><i>SUBSTRAT (PF93619). (1 x 15 ml). Prêt à l'emploi.</i></p> <p><u>INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS</u></p> <p><u>Composition</u> : Tétraméthylbenzidine (à 0.26 mg/ml) et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ à 0.01 %) stabilisé dans un tampon citrate (à 0.05 mol/l). pH = 3.8.</p>
H₂SO₄ 0.3 M	<p><i>SOLUTION D'ARRET (PF93602). (1 x 16 ml)</i></p> <p><u>INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS</u></p> <p><u>Composition</u> : H₂SO₄ (à 0.3 mol/l) dans une solution prête à l'emploi.</p>

ANNEXE III

COMPOSITION DE LA TROUSSE ET PREPARATION DES REACTIFS

- Le kit permet de réaliser 96 déterminations.
- **Laisser les réactifs revenir à température ambiante avant utilisation.**

MT PLATE

MICROPLAQUE. 12 x 8 puits sécables sensibilisés avec l'antigène CMV.

Utilisation : Découper le sachet du côté opposé au code (C, suivi par le numéro du lot) qui sert à son identification. Sortir le support et les barrettes nécessaires du papier d'emballage, et placer les barrettes non utilisées dans le sachet en plastique avec le gel de silice; chasser l'air et fermer le sachet par pression sur la fermeture.

CAL

CALIBRATEURS. (5 x 1,6 ml)

Composition : Sérums humains dilués contenant des quantités connues d'anticorps IgG anti-CMV, dans un tampon phosphate à 0.01 mol/l avec 1% de BSA et 0.09% d'azide de sodium. Ils se présentent sous forme liquide, et sont prêts à l'emploi sans autre dilution. Les valeurs peuvent être exprimées en UE/ml ou UI/ml (voir la section 11 - table de conversion). Le Calibrateur 2 (1 UI/ml ou 10 UE/ml) correspond au contrôle seuil et il peut être utilisé dans l'analyse qualitative. Les valeurs des calibrateurs sont 0.5, 1, 5, 10, 20 UI/ml, obtenues par titrage contre le « **Standard International proposé – OMS** ».

Couleur : la couleur des calibrateurs est proportionnelle à leur concentration en anticorps.

CONJ

CONJUGUÉ. (1 x 16 ml)

Composition : Anticorps monoclonaux anti-IgG marqués à la peroxydase, dans un tampon phosphate contenant 0.05% de phénol et 0.02% de bronidox. Prêt à l'emploi.

CONTROL IgG -

CONTROLE NÉGATIF IgG (PF93910). (1 x 1,6 ml)

INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS

Composition : Sérum humain dilué dans un tampon phosphate à 0.01 mol/l avec 1% de BSA et 0.09% d'azide de sodium. Il se présente sous forme liquide, prêt à l'emploi sans autre dilution. (Calibrateur 0).

WASH BUF 10x

TAMPON DE LAVAGE 10X (PF93603). (1 x 100 ml)

INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS

Composition : Solution saline tamponnée, concentrée 10 fois ; contient 0.5% de brij.

Préparation : Diluer au 1/10 avec de l'eau distillée pour obtenir un tampon de lavage prêt à l'emploi. En présence de cristaux : chauffer la solution à 37°C pour les solubiliser puis réaliser la dilution.

SAMP DIL

DILUANT 2 (PF93611). 1 x 100 mL. Prêt à l'emploi.

INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS

Pour diluer les échantillons de sérum.

Composition : Solution protéique, additionnée d'azide de sodium 0.09% et méthylorange comme colorant.

SUBS TMB

SUBSTRAT (PF93619). (1 x 15 ml). Prêt à l'emploi.

INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS

Composition : Tétraméthylbenzidine (à 0.26 mg/ml) et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ à 0.01 %) stabilisé dans un tampon citrate (à 0.05 mol/l). pH = 3.8.

H₂SO₄ 0.3 M

SOLUTION D'ARRÊT (PF93602). (1 x 16 ml)

INTERCHANGEABLE ENTRE LOTS

Composition : H₂SO₄ (à 0.3 mol/l) dans une solution prête à l'emploi.

ANNEXE IV

COMPOSITION DE LA TROUSSE

Tous les réactifs sont destinés à l'usage exclusif du diagnostic *in vitro*.

Etiquetage		Nature des réactifs	Présentation
R1	Microplaque	Microplaque : 12 Barrettes (8 puits) sensibilisées par EBV-VCA (gp125) purifié par affinité (inactivé) conservées dans un sachet avec un déshydratant	1
R2	Concentrated Washing Solution (20x)	Solution de lavage concentrée (x20) : tampon Tris (pH 7,2 ± 0,2) contenant du Tween® 20 à 1%. Conservateurs : ProClin™ 300 (0,1%)	1 x 50 ml
R3	Non reactive control	Contrôle négatif (humain) non réactif vis-à-vis des IgM anti-EBV-VCA. Négatif en antigène HBs et en anticorps anti-VIH1, anti-VIH2 et anti-VHC Conservateurs : azide de sodium (< 0,1%) et pen/strep (0,01%)	1 x 0,4 ml
R4a	Positive Control I	Contrôle positif I (humain) réactif vis-à-vis des IgM anti-EBV-VCA. Négatif en antigène HBs et en anticorps anti-VIH1, anti-VIH2 et anti-VHC Conservateurs : azide de sodium (< 0,1%) et pen/strep (0,01%)	1 x 0,4 ml
R4b	Positive Control II	Contrôle positif II (humain) réactif vis-à-vis des IgM anti-EBV-VCA. Négatif en antigène HBs et en anticorps anti-VIH1, anti-VIH2 et anti-VHC Conservateurs : azide de sodium (< 0,1%) et pen/strep (0,01%)	1 x 0,4 ml
R5	Calibrator	Calibrateur (humain) réactif vis-à-vis des IgM anti-EBV-VCA, avec le facteur spécifique de la trousse imprimé sur l'étiquette du flacon. Négatif en antigène HBs et en anticorps anti-VIH1, anti-VIH2 et anti-VHC. Conservateurs : azide de sodium (< 0,1%) et pen/strep (0,01%)	1 x 0.4 ml
R6	Conjugate	Conjugué (prêt-à-l'emploi) : Anticorps anti-IgM humaines (chèvre) marqués à la peroxydase de raifort. Conservateurs : ProClin™ 300 (0,1%) et gentamycine	1 x 16 ml
R7	Diluent II	Diluant II (prêt à l'emploi) : tampon (pH 7,5) avec IgG anti-humaines (Mouton/Chèvre). Conservateurs : ProClin™ 300 (0,1%)	2 x 45 ml
R9	Chromogen TMB	Solution de Chromogène / Substrat (prête à l'emploi) : Tetramethylbenzidine (TMB). Le réactif doit rester fermé s'il n'est pas utilisé; dans le cas contraire, un précipité peut se former dans le puits de réaction.	1 x 15 ml
R10	Stopping Solution	Solution d'arrêt (prête à l'emploi) : Solution d'acide sulfurique 1N	1 x 15 ml

ANNEXE V

CONTENTS OF THE KIT

All reagents are exclusively for *in vitro* diagnostic use.

Label		Nature of reagents	Presentation
R1	Microplate	Microplate : 12 Strips (8 wells each) coated with purified EBV-Viral Capsid Antigen (inactivated), stored in a foil pouch with desiccant/humidity indicator.	1
R2	Concentrated Washing Solution (20x)	Concentrated washing solution (20 x) : Tris buffer (pH 7.2 ± 0.2) with 1% Tween® 20. Preservatives: ProClin™ 300 (0.1%).	1 x 50 ml
R3	Non reactive control	Non reactive control (human) for anti-EBV-VCA IgG antibodies. Negative for HBs Ag and HIV-1, HIV-2 and HCV antibodies ; Preservatives: sodium azide (< 0.1%) and pen/strep (0.01%)	1 x 0.4 ml
R4a	Positive Control I	Positive control I (human) for anti-EBV-VCA IgG antibodies. Negative for HBs Ag and HIV-1, HIV-2 and HCV antibodies ; Preservatives: sodium azide (< 0.1%) and pen/strep (0.01%)	1 x 0.4 ml
R4b	Positive Control II	Positive control II (human) for anti-EBV-VCA IgG antibodies. Negative for HBs Ag and HIV-1, HIV-2 and HCV antibodies ; Preservatives: sodium azide (< 0.1%) and pen/strep (0.01%)	1 x 0.4 ml
R5	Calibrator	Calibrator (human) for anti-EBV-VCA IgG antibodies, with kit specific factor printed on the outer box label. Negative for HBs Ag and HIV-1, HIV-2 and HCV antibodies Preservatives: sodium azide (< 0.1%) and pen/strep (0.01%)	1 x 0.4 ml
R6	Conjugate	Conjugate : goat antibodies to human IgG coupled with horseradish peroxidase. Preservatives: ProClin™ 300 (0.1%) and gentamycine	1 x 16 ml
R7	Diluent I	Diluent I : ready-to-use buffer (pH 7.5 ± 0.2) Preservatives: ProClin™ 300 (0.1%)	1 x 30 ml
R9	Chromogen TMB	Chromogen/Substrate solution (ready-to-use): Tetramethylbenzidine (TMB). The reagent should remain closed when not in use; otherwise, a precipitate may form in the reaction wells.	1 x 15 ml
R10	Stopping Solution	Stopping solution (ready-to-use): 1N Sulfuric acid	1 x 15 ml

Résumé :

Le CMV et l'EBV sont responsables d'une endémie à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Ils causent un syndrome mononucléosique associé à durant la primo-infection.

Le CMV peut se transmettre au fœtus induisant des malformations et des séquelles neurosensorielles. L'EBV, avec son pouvoir oncogène, cause une lymphoprolifération chez les immunodéprimés après une réactivation. Chez les transplantés, le CMV et l'EBV posent un problème avant et après la greffe.

Notre étude se concentrant sur l'aspect épidémiologique des infections à CMV et EBV au niveau du CHU Frantz Fanon Blida de 2015 à 2018, a révélée une séroprévalence de, 86,30% et 78,90% pour le CMV et l'EBV respectivement chez les patients dépistés dans cet établissement, 2,10% des infections congénitales à CMV, 0.19 % des infections à CMV et EBV à la fois chez les transplantés rénaux et 1.15% des infections à EBV chez les cancéreux.

Nous devons donc nous concentrons davantage sur les populations citées ci-dessus, en mettant en place des programmes de dépistage afin de découvrir toute une transmission et réactivation de ces deux virus.

Mots clés : *Cytomégalo*virus, *Epstein-Barr virus*, Epidémiologie, Diagnostic, Blida.

Abstract:

CMV and EBV are responsible for endemic disease worldwide, but also nationally. They cause mononucleosis syndrome during primary infection.

CMV can be transmitted to the fetus inducing malformations and neurosensory sequelae. EBV, with its oncogenic potential, causes lymphoproliferation in immunocompromised patients after reactivation. In transplant patients, both viruses pose a problem before and after the transplant.

Our study focusing on the epidemiological aspect of CMV and EBV infections at the CHU Frantz Fanon Blida from 2015 to 2018 revealed a seroprevalence of 86, 30% and 78, 90% for CMV and EBV respectively in patients screened at this hospital, 2, 10% of congenital CMV infections, 0, 19% of CMV and EBV infections in both in renal transplant patients and 1, 15% of EBV infections in cancer patients.

We must therefore focus more on the population mentioned above, by setting up screening programs to discover the transmission and reactivation of these viruses.

Keys words: *Cytomégalo*virus, *Epstein-Barr virus*, Epidemiology ,Diagnosis , Blida.

ملخص:

الفيروس المضخم للخلايا وفيروس ابشتاين بار مسؤولان عن عدوى وبائية على المستوى العالمي وأيضاً على الصعيد الوطني. الفيروسان يسببان متلازمة كريات الدم البيضاء أثناء العدوى الأولية ممكن أن ينتقل فيروس الضخم للخلايا إلى الجنين مسبباً تشوهات واضطرابات حسية عصبية. فيروس ابشتاين بار، مع إمكانيةه المسرطنة، يسبب انتشار اللمفاويات لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة بعد إعادة تنشيطه. يشكل كلا الفيروسين مشكلة قبل و بعد عملية الزرع.

كشفت دراستنا التي ركزت على الجانب الوبائي لعدوى فيروس المضخم للخلايا و فيروس ابشتاين بار في المركز الإستشفائي 86,30 و 78,90 بالمئة لفيروس الأول و الثاني على التوالي لدى المرضى الجامعي للبلدية من 2015 إلى 2018 , عن إنتشار بلغ الذين تم فحصهم, 2,10 عدوى فيروس المضخم للخلايا لدى الرضع, 0,19 بالمئة من عدوى كلا الفيروسين لدى مرضى الزرع و 1,15 بالمئة من عدوى فيروس ابشتاين بار لدى مرضى السرطان.

لذلك يجب التركيز على الفئات المذكورين أعلاه من خلال إعداد برامج فحص لكشف انتقال هذين الفيروسين وإعادة

تفعيلها.

الكلمات المفتاحية: فيروس المضخم للخلايا, فيروس ابشتان بار, علم الأوبئة, التشخيص, البلدية.