

Le **virus de la mononucléose** et son lien avec d'autres maladies

Traitement immunomodulateur et prise en charge thérapeutique

Comment le virus d'Epstein-Barr affecte-t-il la santé ?

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un agent pathogène omniprésent, répandu dans la population, qui se transmet généralement par voie orale, habituellement dans l'enfance ou l'adolescence. L'infection primaire peut être infraclinique ou provoquer une mononucléose infectieuse¹. Cependant, ce virus, qui n'est pas éliminé de l'organisme, a été étiologiquement lié à de nombreuses autres maladies chroniques, allant de la lymphopénie aux maladies auto-immunes, et il est de plus en plus fréquent de le retrouver **réactivé dans une multitude de pathologies**^{1,2}.

Divers facteurs liés à l'immunosuppression (stress chronique, infections...) favorisent la réactivation sporadique du virus normalement en état de latence.

Maladies caractéristiques liées à l'infection par l'EBV¹⁻⁴

- Mononucléose infectieuse
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome de Hodgkin
- Cancer du nasopharynx
- Cancer de l'estomac
- Lymphome après une greffe de cellules souches

Pathologies courantes associées à l'infection par l'EBV^{1,5-15} dans la pratique clinique

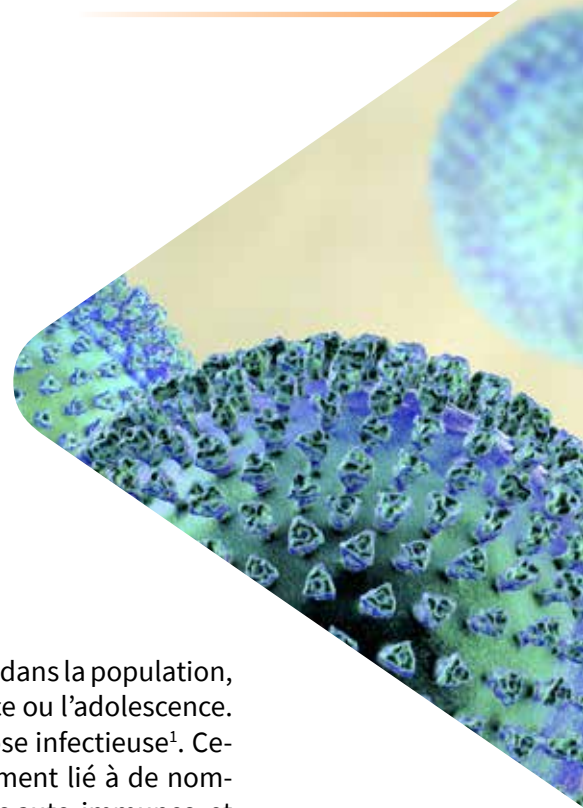
- Polyarthrite rhumatoïde
- Syndrome de Sjögren
- Thyroïdite d'Hashimoto
- Lupus érythémateux disséminé
- COVID long
- Sclérose en plaques
- Syndrome de fatigue chronique
- Dépression
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Lichen plan
- Érythème polymorphe
- Parodontite

Cycle viral

Le virus d'Epstein-Barr est principalement transmis par la salive. Après l'infection, il pénètre dans l'organisme par les voies respiratoires supérieures, se réplique dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et infecte les lymphocytes B, à partir desquels il se propage dans les ganglions lymphatiques, le sang et les muqueuses. Dans les lymphocytes B, le virus peut rester latent, maintenu sous forme épisomique dans le noyau de la cellule¹⁶⁻¹⁸.

Réponse immunitaire face à l'EBV

Le contrôle de la primo-infection par l'EBV implique une réponse immunitaire cellulaire et humorale, bien que la réponse des cellules Natural Killer, des lymphocytes TCD4+ et des lymphocytes TCD8+ cytotoxiques soit essentielle pour maîtriser la prolifération des lymphocytes B infectés. Les lymphocytes TCD8+ cytotoxiques sont nécessaires pour garder sous contrôle la prolifération des lymphocytes B infectés. Après la primo-infection, l'EBV est principalement maintenu sous contrôle par l'activité des lymphocytes T mémoire¹⁹.






1 Quand suspecter une infection par l'EBV ?

Les symptômes de la mononucléose infectieuse peuvent comprendre fatigue, courbatures, céphalées, fièvre, maux de gorge, nausées, gonflement des ganglions lymphatiques, splénomégalie¹.

D'autre part, une fatigue ou un état d'épuisement inexplicables, des épisodes de fièvre d'origine indéterminée, une rhinite ou une sinusite chronique, ainsi qu'une gêne articulaire ou des sueurs nocturnes peuvent être des signes de réactivation du virus d'Epstein-Barr²⁰. Cependant, ces signes ne sont pas spécifiques et, dans ce contexte, un diagnostic différentiel est nécessaire.

La réactivation de l'EBV peut également être présumée dans certaines maladies auto-immunes, en cas de lymphome, chez les patients présentant des infections récurrentes, ou encore chez les patients soumis à des conditions de stress. En effet, le stress peut entraîner une faiblesse immunitaire qui favorise à son tour la réactivation de l'infection latente²⁰.

	Maux de gorge et gonflement des ganglions
	Douleurs articulaires et musculaires
	Poussées de fièvre d'origine inconnue
	État d'inconfort et sensation de faiblesse
	Manque d'énergie et grande fatigue

Ce virus peut également être détecté chez les patients atteints de sclérose en plaques ou de syndrome de fatigue chronique^{8,20}, et sa réactivation a été signalée chez des patients souffrant de COVID long⁵.

2 Diagnostiquer l'EBV

Le test sérologique est le plus utilisé en pratique clinique pour établir un diagnostic de l'infection par l'EBV.

Le test sérologique est basé sur la détection d'anticorps IgM et IgG contre les principaux antigènes viraux, à savoir : les antigènes de la capsid du virus (viral capsid antigens, VCA), les antigènes précoces (early antigens, EA), les antigènes nucléaires spécifiques (Epstein-Barr nuclear antigens, EBNA).

Dans l'espace professionnel du site de l'IFMi, vous trouverez tous les détails pour en savoir plus sur le diagnostic de l'EBV, comment le réaliser et dans quels cas il peut être intéressant de compléter la sérologie par d'autres méthodes de diagnostic comme le typage lymphocytaire ou autres.

Tableau 1 : Diagnostic différentiel de l'infection par l'EBV

	VCA (IgG)	VCA (IgM)	EBNA (IgG)	EA (IgG)
Infection aiguë	±	+	-	+
Infection ancienne	+	-	+	-
Réactivation	+	±	+	±

3 Traiter avec une approche immunomodulatrice : la micro-immunothérapie

Dans les infections par l'EBV, les options thérapeutiques sont encore limitées, basées spécifiquement sur le soulagement des symptômes, et orientées presque exclusivement vers l'infection aiguë : antiviraux, antipyrétiques, analgésiques ou corticoïdes en cas de complications, en plus des mesures d'hydratation et de repos.

Une approche immunomodulatrice dans la prise en charge des maladies associées à la réactivation virale et le contrôle de l'infection persistante offre une valeur ajoutée différentielle grâce à un double objectif :



Limiter la réplication virale, afin d'empêcher l'infection de nouvelles cellules.



Optimiser l'immunosurveillance, en favorisant une réponse immunitaire efficace contre le virus.

La micro-immunothérapie est un traitement qui utilise des molécules immunologiquement actives pour réguler et soutenir l'immunité naturelle dans le contrôle de l'infection, limitant ainsi la réplication virale²¹⁻²⁴. Sa conception unique garantit :



Prise en charge des infections aiguës et des troubles associés à une réactivation virale.



Bien tolérée. En raison de ses faibles doses, aucun effet indésirable.



Compatible avec d'autres traitements, pas de risque d'interactions médicamenteuses chez les patients polymédicamentés.



Facile à prendre et adapté aux patients de tous âges.

Des solutions thérapeutiques ciblées sont disponibles pour traiter l'infection par l'EBV et les conséquences associées.

4 Cas cliniques du Dr Cristina Zemba, dermatologue :

« Dans ma pratique clinique quotidienne, j'ai l'habitude d'explorer la réactivation du virus d'Epstein-Barr dans des affections chroniques dont la cause n'est pas claire, dans des infections virales qui ne répondent pas bien au traitement et dans des pathologies telles que le lichen plan, le psoriasis, la pelade ou la toxicodermie ».

► **CAS 1** : Homme de 32 ans présentant une éruption cutanée prurigineuse disséminée sur le tronc et les extrémités, d'une évolution de 4 mois, diagnostiquée par biopsie comme un pityriasis lichénoïde. Six mois auparavant, il a eu la COVID-19 avec une forte fièvre et des maux de tête. Il a eu la mononucléose à 15 ans. Dans ce contexte, on pense que l'infection par le SARS-CoV-2 aurait pu induire une réactivation du virus d'Epstein-Barr. En effet, les résultats de la sérologie sont compatibles avec une réactivation virale. Un traitement avec **la formule de micro-immunothérapie EBV** a été initié, entraînant la disparition des lésions après 4 mois.

► **CAS 2** : Femme de 38 ans présentant de nombreux condylomes génitaux. Les frottis sont négatifs. Elle commence le traitement avec **la formule de micro-immunothérapie PAPI** et une cryothérapie des lésions une fois par mois. Après 6 mois de traitement, il n'y a pas eu d'amélioration et les lésions restaient très tenaces. La possibilité d'une réactivation du virus Epstein-Barr a été suspec-

tée, car la patiente souffrait de stress chronique. La sérologie est d'ailleurs compatible avec une réactivation virale. **La formule EBV** a donc été ajoutée à **la formule PAPI**. En 1 mois les condylomes ont commencé à s'atténuer, puis à disparaître après 2 mois de traitement combiné.

► **CAS 3** : Homme de 45 ans présentant un herpès génital récurrent depuis 2 ans et des récurrences une à deux fois par mois. Il suit un traitement antiviral pendant 6 mois. Malgré le traitement, il a continué à avoir des crises, mais seulement tous les deux mois. Lorsque les antiviraux ont été arrêtés, il est revenu à des crises bimensuelles. Il s'est ensuite rendu à une consultation de micro-immunothérapie et on lui a prescrit **la formule HERP**. Il l'a prise pendant 4 mois et, bien que les poussées aient été moins intenses, il a continué à rechuter tous les mois et demi. Par conséquent, un typage lymphocytaire et une sérologie EBV ont été sollicités. La sérologie est compatible avec un contexte de « mononucléose chronique ». **La formule EBV** est alors ajoutée à **la formule HERP**. A partir de ce moment, les crises ont cessé.

La posologie de chaque formule de micro-immunothérapie dépend du cas individuel et de la pathologie à traiter. Pour plus d'informations, consultez l'espace professionnel du site de l'IFMi !

Références bibliographiques

1. Fugl, A. & Andersen, C. L. Epstein-Barr virus and its association with disease - A review of relevance to general practice. *BMC Family Practice* vol. 20, 62 (2019).
2. Sarwari, N. M., Khoury, J. D. & Hernandez, C. M. R. Chronic Epstein Barr virus infection leading to classical Hodgkin lymphoma. *BMC Hematol.* 16, 1–6 (2016).
3. Ng, S. B. & Khoury, J. D. Epstein-Barr virus in lymphoproliferative processes: An update for the diagnostic pathologist. *Adv. Anat. Pathol.* 16, 40–55 (2009).
4. Zapatka, M. et al. The landscape of viral associations in human cancers. *Nat. Genet.* 52, 320–330 (2020).
5. Gold, J. E., Okyay, R. A., Licht, W. E. & Hurley, D. J. Investigation of long covid prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens* 10, 763 (2021).
6. Jones-Brando, L. et al. Atypical immune response to Epstein-Barr virus in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 264, 221–226 (2020).
7. Goetgebuer, R. L., van der Woude, C. J., de Ridder, L., Doukas, M. & de Vries, A. C. Clinical and endoscopic complications of Epstein-Barr virus in inflammatory bowel disease: an illustrative case series. *Int. J. Colorectal Dis.* 34, 923–926 (2019).
8. Bjornevik, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* (80-.). 375, 296–301 (2022).
9. Lossius, A., Johansen, J. N., Torkildsen, Ø., Vartdal, F. & Holmoy, T. Epstein-Barr virus in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and multiple sclerosis—association and causation. *Viruses* 4, 3701–3730 (2012).
10. Turnbull, N., Hawkins, D., Atkins, M., Francis, N. & Roberts, N. Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection. *Clin. Exp. Dermatol.* 39, 154–157 (2014).
11. Mašliška, M. The role of Epstein-Barr virus infection in primary Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.* 31, 475–483 (2019).
12. Houen, G. & Trier, N. H. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 11, 3334 (2021).
13. Ashraf, S. et al. The association between Epstein-Barr virus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis. *J. Oral Pathol. Med.* 49, 969–976 (2020).
14. Assaad, S. N., Meheissen, M. A., Elsayed, E. T., Alnakhal, S. N. & Salem, T. M. Study of Epstein-Barr virus serological profile in Egyptian patients with Hashimoto's thyroiditis: A case-control study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 20, 100222 (2020).
15. Vindegaard, N., Petersen, L. V., Lyng-Rasmussen, B. I., Dalsgaard, S. & Benros, M. E. Infectious mononucleosis as a risk factor for depression: A nationwide cohort study. *Brain. Behav. Immun.* 94, 259–265 (2021).
16. Smatti, M. K. et al. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front. Oncol.* 8, 211 (2018).
17. Shannon-Lowe, C. & Rowe, M. Epstein Barr virus entry; kissing and conjugation. *Curr. Opin. Virol.* 4, 78–84 (2014).
18. Grinde, B. Herpesviruses: latency and reactivation – viral strategies and host response. *Journal of Oral Microbiology* 5, 22766 (2013).
19. Tangye, S. G., Palendira, U. & Edwards, E. S. J. Human immunity against EBV—lessons from the clinic. *J. Exp. Med.* 214, 269–283 (2017).
20. Sausen, D. G., Bhutta, M. S., Gallo, E. S., Dahari, H. & Borenstein, R. Stress-Induced Epstein-Barr Virus Reactivation. *Biomol.* 11, 1380 (2021).
21. Abusalah, M. A. H. et al. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus. *Pathog.* 2020, Vol. 9, Page 226 9, 226 (2020).
22. Floris, I., García-gonzález, V., Palomares, B., Appel, K. & Lejeune, B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH[®] Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. 2020, (2020).
23. Jacques, C. et al. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LEID Exhibits an Immunostimulant Effect by Boosting Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Int. J. Mol. Sci.* 23, (2021).
24. Floris, I., Chenuet, P., Togbe, D., Volteau, C. & Lejeune, B. Potential Role of the Micro-Immunotherapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. *Dose. Response.* 18, (2020).
25. Jacques, C., Chatelais, M., Fekir, K., Brulefert, A. & Floris, I. The Unitary Micro-Immunotherapy Medicine Interferon- γ (4 CH) Displays Similar Immunostimulatory and Immunomodulatory Effects than Those of Biologically Active Human Interferon- γ on Various Cell Types. *Int. J. Mol. Sci.* 23, (2022).



Institut Français de Micro-immunothérapie
49 rue de Ponthieu
75008 Paris
Tél : +33 (0) 1 86 95 41 63
E-mail : ifmi@microimmuno.fr

Suivez-nous sur :



Approfondissez les informations de ce document et obtenez tous les détails sur le diagnostic et le traitement du virus d'Epstein-Barr à travers le matériel pédagogique mis à votre disposition **dans l'espace professionnel du site IFMi.**

www.microimmuno.fr

Accédez à l'espace professionnel

