

## Infections aiguës graves à virus Epstein-Barr

### Severe acute Epstein-Barr virus infections

J.P. Stahl \*, P. Pavese, J.P. Brion

*Maladies infectieuses, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cedex 09, France*

#### Résumé

Le virus Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, maladie bénigne, infecte plus de 90 % des humains. La rupture de la rate est la complication emblématique, mais exceptionnelle. Les myocardites et hépatites peuvent avoir des conséquences graves. Les encéphalites à EBV sont probablement plus fréquentes. Le syndrome d'activation macrophagique est souvent associé à une infection virale, et tout particulièrement à EBV. Ce syndrome, lorsqu'il est associé à une infection par EBV, est le plus souvent fatal s'il n'est pas traité. Les infections à EBV survenant chez les garçons atteints du syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome de Purtilo) ont une mortalité de 80 %. Les agranulocytoses isolées sont rares, mais leur mortalité est importante, de l'ordre de 50 %. La mononucléose infectieuse est une maladie virale bénigne qui doit cependant inciter à la méfiance en raison de la gravité potentielle de certaines manifestations. La valeur pronostique de la charge virale reste à évaluer.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

#### Abstract

Epstein Barr virus (EBV) is the agent of infective mononucleosis, a benign disease, and infects 90% of humans. Spleen rupture is the most well known complication, but it remains exceptional. Myocarditis and hepatitis are sometimes severe. EBV encephalitis are probably more frequent. Hemophagocytic syndrome is often associated to a viral infection, mainly EBV. This syndrome, when associated with EBV, is most of the time lethal if it is not treated. EBV infections occurring in males suffering with X-linked lymphoproliferative syndrome have a fatal prognosis in 80% of cases. Isolated agranulocytosis are rare, but mortality is high, up to 50%. Infective mononucleosis is a mild viral disease, but one has to be cautious, because of severity of some clinical presentations. Prognosis value of the viral load remain to be assessed.

© 2005 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Virus Epstein-Barr ; Syndrome d'activation macrophagique ; Syndrome de Purtilo ; Agranulocytose

*Keywords*: Epstein-Barr virus; Hemophagocytic syndrome; X-linked lymphoproliferative syndrome; Agranulocytosis

Le virus Epstein-Barr (EBV) est responsable de la mononucléose infectieuse, pathologie bénigne et extrêmement répandue : il infecte plus de 90 % des humains et persiste la vie entière, à l'état latent chez la plupart des individus [1]. Cependant, ce tableau rassurant est quelquefois démentis. Certaines formes graves, en plus du rôle bien connu dans la carcinogénèse et qui n'est pas ici le propos, incitent à une certaine prudence dans la gestion de cette infection.

#### 1. Quelques notions virologiques et physiopathologiques

L'EBV est un gamma-herpes, à double brin d'ADN, de 172 kb, contenant une centaine de gènes connus. Onze d'entre eux seulement sont exprimés en phase de latence, entraînant la production de six protéines nucléaires EBNA (1, 2, 3A, 3B, 3C, LP), trois protéines de membranes LMP (1, 2A, 2B) et deux petits ARN nucléaires EBER [1,2]. L'expression de cet ensemble définit la latence de type III dans les lignées lymphoblastiques. La latence de type II (liée à la maladie de Hodgkin et au cancer du nasopharynx) correspond à l'expres-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [JPStahl@chu-grenoble.fr](mailto:JPStahl@chu-grenoble.fr) (J.P. Stahl).

sion de LMP 1 et EBNA 1, la latence de type I correspond à l'expression d'EBNA 1. Toutes les protéines, sauf EBNA 1, sont reconnues par le système immunitaire, d'où le rôle très important des lymphocytes cytotoxiques dans la défense de l'hôte [2].

Lors de l'infection aiguë, le virus provoque une prolifération polyclonale explosive des lymphocytes B et T. On assiste à une augmentation dans le sang périphérique du nombre de cellules portant le phénotype CD8 suppresseurs–cellules T lytiques, et des cellules B portant le génome EBV. En premier apparaissent dans le sérum des IgM pour la capsidite et l'antigène précoce, des anticorps pour l'antigène nucléaire ensuite. Puis la latence se met en place. C'est dans cette mécanique immunitaire que des déficiences peuvent se manifester et entraîner certaines formes graves [3].

## 2. Les formes cliniques graves

- La splénomégalie est un signe clinique fréquent (60 %) et bénin de la mononucléose infectieuse. La rupture de la rate en est la complication emblématique, mais exceptionnelle.
- Les myocardites et hépatites peuvent avoir des conséquences graves, mais le plus souvent chez des patients préalablement fragilisés par une déficience antérieure [1].
- Probablement plus fréquentes, encore que les études épidémiologiques soient parcellaires, les encéphalites à EBV retiennent l'attention. Dans un collectif de 334 patients avec encéphalites, Glaser et al. [4] retiennent quatre fois la responsabilité d'EBV.

Weinsberg et al. [5] rapportent 16 infections neurologiques à EBV, associées à un autre pathogène. Les copathogènes sont *Cytomegalovirus* ( $n = 3$ ), virus JC ( $n = 2$ ), virus Zona Varicelle ( $n = 3$ ), virus Herpes Simplex de type 1 ( $n = 1$ ), *S. pneumoniae* ( $n = 2$ ), virus West Nile ( $n = 1$ ), *Ehrlichia* ( $n = 2$ ), *Mycoplasma* ( $n = 1$ ). Le problème est cependant que la responsabilité d'EBV est affirmée dans cette étude par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans le liquide céphalorachidien (LCR). Le nombre de copies/ml va de 900 à 615 000. Autant le chiffre supérieur est sans doute significatif, autant le chiffre inférieur n'est sans doute pas significatif ; on ne peut pas affirmer le diagnostic d'infection avec un virus latent pour lequel se pose en permanence la question du « bruit de fond ». En effet, nous manquons d'études sur la charge virale dans le LCR. En revanche, dans le sérum, en cas de mononucléose infectieuse aiguë, le nombre de copies se situe autour de 60 000 copies/ml, 20 000/ml en phase de convalescence. En cas de mononucléose infectieuse grave, la charge virale est multipliée par dix, par rapport à la phase aiguë [6].

Les petites séries publiées incriminent une immunodépression sous-jacente : VIH [6], greffe [7–9]. Fujimoto et al. [10] rapportent dix cas d'implications neurologiques de l'EBV : quatre encéphalites, une ataxie cérébelleuse, deux encéphalomyélites aiguës disséminées, une myélite et

deux méningites. La primo-infection à EBV est enfin rapportée comme cause d'encéphalite aiguë chez le jeune enfant [11].

Quoiqu'il en soit, le traitement de ces formes neurologiques n'est absolument pas codifié. L'acyclovir est peu efficace in vitro et n'est pas le traitement des mononucléoses infectieuses. Le rapport de guérison avec le gancyclovir [9] doit être examiné avec précaution, concernant une pathologie susceptible de guérir spontanément.

## 3. Les désordres hématologiques (hors cancérogène)

- Le syndrome d'activation macrophagique est souvent associé à une infection virale, mais il peut compliquer également une hémopathie ou un lupus érythémateux disséminé. Parmi les virus, celui d'Epstein-Barr domine chez les patients non immunodéprimés et il semble jouer un rôle particulier, en dehors de toute hémopathie. EBV pourrait intervenir soit par induction de la production de cytokines (interleukines 18) par les lymphocytes T infectés par le virus, soit par immortalisation et prolifération d'un clone cellulaire responsable de la prolifération de ces mêmes cytokines [12]. Cette interleukine provoque l'hypersécrétion de TNF- $\alpha$  et d'INF- $\gamma$  par les lymphocytes T et les cellules NK, avec pour conséquence une augmentation de leur activité cytotoxique.

Les critères proposés associent clinique, biologie et histologie [13]. L'hyperthermie est présente dans 60 à 100 % des cas, selon les séries et surtout les étiologies, la splénomégalie et l'hépatomégalie chez 35 à 100 % des patients. Les adénopathies sont retrouvées dans la moitié des cas, de même que des rashes cutanés et des signes neurologiques (syndrome méningé, encéphalite, crises comitiales). L'anomalie biologique la plus fréquente est la cytopénie, qui peut être très profonde. Une hyperbilirubinémie et une élévation des lactate-deshydrogénases accompagnent une hémolyse. Le fibrinogène sérique est bas, souvent associé à une coagulation intravasculaire disséminée.

L'hémophagocytose est constatée lors de l'examen histologique de la moelle, du foie, de la rate et des adénopathies : les macrophages activés ont « englouti » des érythrocytes, des leucocytes, des plaquettes, leurs précurseurs et des fragments cellulaires.

Ce syndrome, lorsqu'il est associé à une infection par EBV, est le plus souvent fatal s'il n'est pas traité. Il n'existe cependant pas d'essai thérapeutique et seules des recommandations peuvent être proposées, élaborées à partir de petites séries : etoposide et dexaméthasone sont la base du traitement, certains y ajoutent la cyclosporine A [14]. Le rôle des immunoglobulines n'est pas clair et reste discuté.

- Les infections à EBV survenant chez les garçons atteints du syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (syndrome de Purtilo) ont une mortalité de 80 % [15]. Les causes de mortalité sont soit l'infection par EBV elle-même (infiltration des organes par des cellules NK et des lymphocytes B por-

teurs 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. Dans la série de Grierson et Purtilo, qui rapportait 161 patients, 159 présentaient une déficience de la réponse à EBNA. Soixante-cinq pour cent des 161 patients ont présenté une mononucléose infectieuse grave ou fatale, 29 % une hypogammaglobulinémie, et 24 % un lymphome malin. Soixante-dix pour cent des décès sont survenus dans les dix premières années d'âge, la totalité avant 40 ans [15] ;

- une neutropénie modérée est habituelle dans le cadre des infections à EBV. Une neutropénie inférieure à  $1000/\text{mm}^3$  est souvent décrite en cas de syndrome d'activation macrophagique ou au cours du syndrome de Purtilo. L'apoptose induite par EBV lui-même chez les neutrophiles pourrait être l'explication du phénomène [16]. Les agranulocytoses isolées sont plus rares, mais leur mortalité est importante, de l'ordre de 50 % [17,18]. Le risque est en fait celui de toute agranulocytose, avec translocation bactérienne, choc septique éventuel, métastases septiques. La relation entre la survenue de cette agranulocytose et une charge virale élevée est soupçonnée, mais il est trop tôt pour l'affirmer, en l'état actuel des études.

#### 4. Conclusion

La mononucléose infectieuse est une maladie virale bénigne qui doit cependant inciter à la méfiance en raison de la gravité potentielle de certaines manifestations. La valeur pronostique de la charge virale reste à évaluer.

#### Références

- [1] Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *New Engl J Med* 2000;343:81–92.
- [2] Raphaël M, Feuillard J. Rôle du virus Epstein Barr dans la maladie de Hodgkin. *Med Ther* 2000;6:14–8.
- [3] Grierson HL, Skare J, Hawk J, Pauza M, Purtilo DT. Immunoglobulin class and subclass deficiencies prior to Epstein-Barr virus infection in males with X-linked lymphoproliferative disease. *Am J Med Genet* 1991;40:294–7.
- [4] Glaser CA, Gilliam S, Schnurr D, Forghani B, Honarmand S, Khetisuriani N, et al. In search of encephalitis etiologies: diagnostic challenges in the California Encephalitis Project, 1998–2000. *Clin Infect Dis* 2003;36:731–42.
- [5] Weinsberg A, Bloch KC, Li S, Tang Y-W, Palmer M, Tyler KL. Dual infections of the central nervous system with Epstein-Barr virus. *J Infect Dis* 2005;191:234–7.
- [6] Yamamoto M, Kimura H, Hironaka T, Hirai K, Hasegawa K, Kuzushima K, et al. Detection and quantification of virus DNA in plasma of patients with Epstein-Barr virus-associated diseases. *J Clin Microb* 1995;33:1765–8.
- [7] Broyet C, Guérin C, Pozzetto B, Berthoux F. Méningoencéphalites au cours d'une réactivation à virus Epstein-Barr chez un transplanté rénal. *Presse Med* 1989;18:1168.
- [8] Garamendi I, Montejo M, Cancelo L, Lopez L, Aguirrebengoa K, Martin A, et al. Encephalitis caused by Epstein-Barr virus in a renal transplant recipient. *Clin Infect Dis* 2002;34:287–8.
- [9] Mc Ginley R, Bartley PB, Sloots T, Johnson DW. Epstein-Barr virus encephalitis in a renal allograft recipient diagnosed by polymerase chain reaction on cerebrospinal fluid and successfully treated with ganciclovir. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:197–8.
- [10] Fujimoto H, Asaoka K, Ayabe M, Shoji H, Kaji M. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Intern Med* 2003;42:33–40.
- [11] Follet-Bouhamed C, Nassimi A, Troller S, Loiseau -Corvez MN, Berthier M, Oriot D. Une cause d'encéphalite aiguë : la primo-infection à virus d'Epstein-Barr. *Arch Pediatr* 1999;6:286–9.
- [12] Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601–8.
- [13] Henter JI, Elinder G, Ost A. The FHL study group of the histiocyte society - Diagnostic guidelines for hemocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol* 1992;18:29–33.
- [14] Imashuku S, Kuriyama K, Tabata Y, Hashida T, Iwai A, Kato M, et al. Management of severe neutropenia with cyclosporin during initial treatment of Epstein-Barr virus-related hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2000;36:339–46.
- [15] Grierson H, Purtilo DT. Epstein-Barr virus infections in males with the X-linked lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1987;106:538–45.
- [16] Larochelle B, Flamand L, Gourde P, Beachamps D, Gosselin J. Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils. *Blood* 1998;92:291–9.
- [17] Sammons RT, Medearis DN. Transient agranulocytosis in a child with primary Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Infect Dis* 1988;7:887.
- [18] Pavese P, Périno CL, Morand P, Epaulard O, Peoc'h M, Barnoud D, et al. Infection mortelle à Epstein-Barr virus, avec agranulocytose. *Med Mal Infect* 2001;33:447S.