

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES

Faculté de Médecine - Institut de Pharmacie

Service de Microbiologie et d'Hygiène

Directeur: Prof. M. DEVLEESCHOUWER

Campus de la Plaine - Boulevard du Triomphe - 1050 Bruxelles

EPSTEIN-BARR virus (E.B.V.)

OU

Le Virus d'EPSTEIN-BARR

Aspects immunologiques

Mémoire présenté par Monsieur
OUEDRAOGO SOTISSE Prosper,
en vue de l'obtention du grade
de **Pharmacien**

Année académique 1993-1994.

Je dédie ce travail

A Ma Famille

qui m'a soutenu moralement et matériellement durant mes études.

Mes sincères remerciements

au Professeur Devleeschauwer qui a accepté d'être mon maître de mémoire:

- ❶ *à Madame P. Boussard pour la disponibilité qu'elle m'a témoignée;*
- ❷ *à mon maître de stage, Françoise Preat, pour le "Bon Sens";*
- ❸ *à mes amis K. Abdoulaye, B. Abraham et Ouédraogo Joseph;*
- ❹ *à Yaméogo Claudine pour son soutien moral.*

TABLE DES MATIERES

I: INTRODUCTION GENERALE	1
II: CARACTERES DU VIRUS	2
II.1. Morphologie (1-2).....	2
II.2. Physiologie (2, 3, 4).....	3
II.2.1. Absorption et intégration.....	3
II.2.2. Multiplication.....	3
II.2.3. La réactivation	4
II.3. Protéines et antigènes viraux (1, 2, 4).	4
II.4. Pouvoir infectieux et résistance.....	6
III. PATHOLOGIE.....	7
III.1. La mononucléose infectieuse (M.I.)	7
III.2. Le lymphome de Burkitt (L.B.) (9).....	10
III.3. Le carcinome du naso-pharynx (C.N.P.) ou carcinome du rhino- pharynx (CRP)	13
III.4. E.B.V. et immunodéprimés.	15
III.4.1. Les immunodéprimés innés.....	15
III.4.1.a. Maladies lymphoprolifératives de l'immunodépression innée (14).....	15
III.4.1.b. Les lymphomes malins: Hodgkiniens et non-Hodgkiniens	16
III.4.1.c. Les maladies autoimmunes et E.B.V.	17
III.4.2. Immunodéprimés acquis	17
III.4.2.a. Les causes d'une immunodépression acquise	17
III.4.2.b. Les transplantations d'organes et LPD (14, 17).....	18
III.4.2.c. Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (22, 23).....	18
IV. CARACTERISATION DES MARQUEURS D'E.B.V.....	21
IV.1. Sérologie.....	21
IV.1.1. Les anticorps.....	21
IV.1.1.a. Intérêts.....	21
IV.1.1.b. Méthodes d'identification	21
IV.1.1.c. Caractérisation.....	21
IV.1.2. Les protéines.....	22
IV.2. Autres méthodes	22
V. EPIDEMIOLOGIE (11)	24
V.1. Distribution.....	24
V.2. Transmission.....	24
V.3. Incidence de l'infection à l'E.B.V.....	24
V.3.1. Les régions endémiques.....	24
V.3.2. Les Régions non endémiques.....	26

VI. ASPECT IMMUNOLOGIQUE	27
VI.1. Généralités sur le système immunitaire (23, 29, 30).....	27
VI.1.1. La défense anti-virale.....	27
VI.1.2. L'immunité antitumorale.....	28
VI.2. Immunité d'E.B.V.	29
VI.2.1. Caractéristiques de la primo-infection	30
VI.1.2.a. Biologie des cellules infectées (I, 31).....	30
VI.1.2.b. La réponse immunitaire	32
VI.1.2.c. La défense anti-E.B.V.	36
VI.1.2.d. Conséquence de la réaction anti-E.B.V.....	39
VI.2.2. Les infections silencieuses	41
VI.3. Les cancers.....	42
VI.3.1. Immunologie du lymphome de Burkitt.....	42
VI.3.1.a Condition d'apparition du L.B.	42
VI.3.1.b Caractères antigéniques du L.B.	42
VI.3.1.c La réponse immunitaire	42
VI.3.1.d Conséquences.....	43
VI.3.2. La carcinome du nasopharynx.....	43
VI.3.2.a Caractères antigéniques.....	43
VI.3.2.b La réponse immunitaire	43
VI.4. E.B.V. et l'immunodéprimé (aspects immunologiques).	44
VI.4.1. Caractéristiques de l'immunodépression.....	44
VI.4.2. Réponses immunitaires et les maladies lymphoprolifératives (LPD) liées à l'E.B.V.....	45
VII: TRAITEMENT ET PREVENTION DES INFECTIONS A E.B.V.....	47
VII.1. Traitement	47
VII.1.1. Traitement de la mononucléose infection	47
VII.1.1.a L'aspirine et autres analgésiques.....	47
VII.1.1.b Les corticoïdes	47
VII.1.1.c Les antiviraux	47
VII.1.1.d Divers 47	
VII.1.1.e La sérothérapie.....	48
VII.1.1.f La chirurgie	48
VII.1.2. Traitement des tumeurs de la primo-infection	48
VII.1.2.a Le lymphome de Burkitt.....	48
VII.1.2.b Le carcinome du nasopharynx.....	48
VII.1.2.c La radiothérapie.....	49
VII.1.2.d La chirurgie	49
VII.1.3. Traitement des maladies lymphoprolifératives des immunodéprimés.....	49
VII.1.4. La sérothérapie.....	49
VII.2. Prévention des infections d'E.B.V.....	50
VII.2.1. Mesures préventives.....	50
VII.2.2. Traitements prophylactiques.....	50
VII.2.2.a La séroprophylaxie.....	51
VII.2.3. Les vaccins.....	51
VII.2.4. Cas de l'immunodéprimés	52
VIII. CONCLUSION	53
BIBLIOGRAPHIE.....	55

LISTE DES FIGURES

Figure 1:	Structure du Virus d'Epstein-Barr	2
Figure 2:	Organisation génomique de l'EBV.....	3
Figure 3:	Cartes épidémiologiques du L.B. en Afrique (Coexistence avec la malaria).....	11
Figure 4:	Incidence du L.B. en fonction de l'âge chez les garçons et chez les filles en Ouganda	11
Figure 5:	Tumeur des maxillaires d'un Ougandais atteint du L.B.	12
Figure 6:	Distribution du C.N.P. en fonction de l'âge et selon le sexe en Tunisie	13
Figure 7:	Gonflement du noeud lymphatique cervical (Aspect clinique commun).....	14
Figure 8:	Caractéristiques de la primo-infection aux C.N.P. en Afrique et distribution du L.B. en fonction de l'âge	25
Figure 9:	Principe général de la défense immunitaire.....	28
Figure 10:	Les anticorps spécifiques à l'E.B.V. associés aux différents types d'infections.....	29
Figure 11:	Mécanismes biochimiques de la modification de la biologie des lymphocytes B par les E.B.N.A.s et les L.M.P.s	30
Figure 12:	Influence du HLA sur les réponses immunitaires.....	31
Figure 13:	Evolution des titres des anticorps au cours de la mononucléose infectieuse.....	32
Figure 14:	Fonctions des cellules T.....	33
Figure 15:	Les adhésines augmentent la liaison du récepteur des cellules T à l'antigène	34
Figure 16:	Les produits majeurs sécrétés par les cellules CD ₄ ⁺ et leurs cibles	36
Figure 17:	Le rôle de l'anticorps.....	37
Figure 18:	Les trois principaux types de cellules cytotoxiques	39
Figure 19:	Activation des cellules cytotoxiques	39
tableau 8:	Effets de maladies par immunodéficience sur la fréquence de tumeurs	45
tableau 9:	Cibles cellulaires des immunosuppresseurs	46
Figure 20:	Immunisation prophylactique pour des tumeurs associées à EBV	51
Figure 21:	Mécanisme immunopathologique d'E.B.V.	53

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Antigènes de l'EBV	5
Tableau 2: Physiopathologie de l'infection à EBV	7
Tableau 3: Incidence du lymphome de Burkitt associé à l'EBV chez l'enfant de 4 à 14 ans	10
Tableau 4: Pathologies associées à l'EBV chez l'immunodéprimé.....	19
Tableau 5: Spectre pathologique de l'E.B.V.....	20
Tableau 6: Autres méthodes de diagnostic.....	23
Tableau 7: EBV et lymphome de Burkitt.....	42

I: INTRODUCTION GENERALE

Historique

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, de la famille des Herpès virus et de la sous-famille des gamma-Herpès, fut appelé le «*Virus d'Epstein-Barr (E.B.V.)*» ou «*Virus du type IV*».

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 (M.I.). Dans la même année, Niederman et associés démontrèrent la présence d'anticorps anti-E.B.V. 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.

Généralités

E.B.V. est un virus opportuniste et ubiquiste qui se transmet par la salive. L'infection par ce virus a une distribution mondiale. La majeure partie des adultes sont porteurs d'anticorps anti-E.B.V.. La nature pathologique est liée aux conditions climatiques et socio-économiques, à l'âge, au sexe et à l'immunocompétence.

Le virus infecte spécifiquement les lymphocytes B et les cellules épithéliales. Le système immunitaire s'active dès le début de l'infection. Les virus, les cellules épithéliales et lymphocytaires infectées sont systématiquement neutralisés par les cellules cytotoxiques et facteurs solubles du système immunitaire. La déficience d'un des éléments du système de défense favorise l'infection et la réactivation du génome viral, d'où les maladies lymphoprolifératives et cancéreuses des immunodéprimés (innés ou acquis). La défense immunitaire s'adapte à la nature et au stade de l'infection mais le génome viral peut s'en échapper par un mécanisme de camouflage dans les cellules où il séjourne pendant la phase de latence.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est généralement bénigne mais on peut assister à des complications pouvant entraîner la mort. Des mesures prophylactiques permettent de prévenir les pathologies lymphoprolifératives des immunodéprimés.

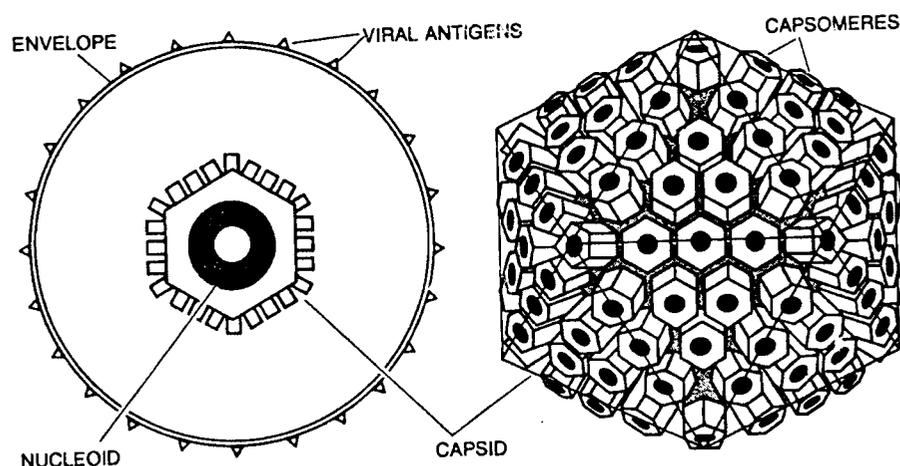
II: CARACTERES DU VIRUS

II.1. MORPHOLOGIE (1-2)

C'est un virus à DNA-Bicaténaire, linéaire, entouré d'une capsidie enveloppée à symétrie ico-saédrique. De l'extérieur vers l'intérieur, on a:

1. l'enveloppe,
2. le tégment,
3. la capsidie,
4. le nucléoïde.

Figure 1: Structure du Virus d'Epstein-Barr (3).



L'enveloppe: elle délimite le virus avec un diamètre de 150 à 200 nm. C'est un double feuillet lipidique dans lequel s'insèrent des protéines et des glycoprotéines dont certaines sont responsables, soit de la fixation du virus sur les cellules, soit de l'action immunogène (1).

Le tégment: il assure la jonction entre la capsidie et l'enveloppe. Il est de nature fibrillaire.

La capsidie: elle est constituée de 162 capsomères formant une symétrie icosaédrique. Elle a un diamètre de 100 à 150 nm et porte des protéines antigéniques ou antigènes de capsidie virale (V.C.A.).

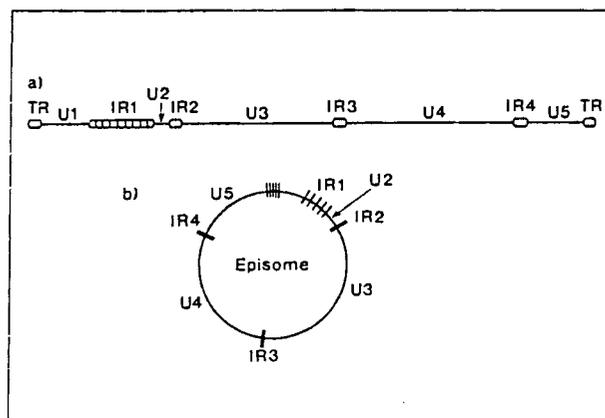
Le nucléoïde: il est constitué du génome viral et des protéines associées. Le génome est composé de 172 à 182 kpb formant plusieurs séquences (1, 2, 3, 4, 5):

- des séquences répétitives internes (IR₁ à 4): 40 kb;

- des séquences uniques (U_1 à U_5): 10 kb;
- des séquences répétitives terminales (TR).

Ces séquences codent pour la synthèse de plus de 80 protéines et ce en fonction du stade de multiplication et de la nature de l'infection.

Figure 2: Organisation génomique de l'E.B.V. (d'après Kieff):
 (a): linéaire dans le virion;
 (b): circulaire dans la cellule infectée (1).



II.2. PHYSIOLOGIE (2, 3, 4)

II.2.1. ABSORPTION ET INTEGRATION

Les cellules lymphocytaires B et les cellules épithéliales portent à leur surface le récepteur C.R.2 (ou C.D.21) du complément C3d et de l'interféron α . Ce récepteur est le site de liaison de la glycoprotéine gp350/300 du virus. Le virus se lie à la cellule par le gp350/300 et forme un complexe avec le C.R.2. Après fusion de l'ensemble, complexe, gp85 (une autre glycoprotéine d'enveloppe), enveloppe, avec la membrane cellulaire, il se forme un cytosome qui pénètre dans le cytoplasme. Le cytosome fusionne avec des lysosomes qui sont responsables de la décapsidation. Le nucléoïde libre, par la voie du réticulum endoplasmique, atteint le noyau cellulaire où s'effectueront la réplication et la transcription du génome.

II.2.2. MULTIPLICATION

On distingue deux phases: lytique productrice et latente non productrice.

La phase lytique: on distingue 3 périodes:

1. une période précoce immédiate où seules les protéines précoces immédiates sont produites. Ce sont les protéines de latence composées en grande partie d'enzymes (transcriptases, répliques, etc.). les messagers sont des ARNs.
2. une période précoce caractérisée par l'expression des protéines précoces et des éléments constitutifs de la nucléocapside.
3. une période tardive marquée par l'assemblage des protéines constitutives de la capsid et du génome. Les protéines sont synthétisées dans le cytoplasme mais l'assemblage se passe dans le noyau. L'acquisition de l'enveloppe se fait par bourgeonnement à partir des membranes nucléaires, golgiques, endoplasmiques et plasmiques de la cellule. Les glycoprotéines s'insèrent par la même occasion dans l'enveloppe. Les virions sont libérés après lyse de la cellule.

La phase lytique est caractéristique des cellules épithéliales de l'oropharynx mais dans de rares cas, elle se passe dans les lymphocytes.

La latence: elle se passe dans les lymphocytes B. Le génome est sous forme circulaire (ou épisode) dans le noyau où il se réplique en même temps que le lymphocyte immortalisé.

II.2.3. LA REACTIVATION

C'est le passage spontané de la latence au cycle lytique. Elle est caractéristique des lymphocytes B. Les protéines E.A.s initient l'activation du génome viral. In vitro, on peut provoquer la réactivation avec des substances chimiques comme les phospho-esters des euphorbiacées, le butyrate de sodium, et des analogues des nucléosides.

II.3. PROTEINES ET ANTIGENES VIRAUX (1, 2, 4).

On distingue les protéines selon la chronologie d'apparition dans la phase lytique et leurs localisations dans la cellule ou dans la particule virale:

Les protéines très précoces liées à la latence du virus, dont deux types sont reconnus:

1. les antigènes nucléaires ou E.B.N.A.s (Epstein-Barr Nucléaire Antigène) subdivisés en 1, 2, 3, 4, 5, 6, L.P. (Latente Protéine). On distingue deux types d'E.B.N.A.2 (A et B) et 3 types d'E.B.N.A.3 (A, B, C). Selon qu'ils portent l'E.B.N.A.2A ou l'E.B.N.A.2B on a deux types d'E.B.V. dont respectivement E.B.V.1 et E.B.V.2. Les E.B.N.A.s sont localisés dans le noyau.

2. les L.M.P.s (latente membrane protéine) dont L.M.P.1 et L.M.P.2: ils sont membranaires.

Les protéines précoces ou E.A. (Earlys antigènes): on a deux types: E.A.-R. (restrictifs) et E.A.-D. (diffus). L'E.A.-R. est dénaturé par le méthanol et l'acétone, l'E.A.-D. non.

Les protéines tardives: ce sont les V.C.A.s (ou viral capsid antigène) et les L.M.A.s (ou latentes membranes antigènes). Les V.C.A.s sont les protéines de la capsid tandis que les L.M.A.s sont des protéines induites par le génome viral à la surface des membranes cellulaires et peuvent se retrouver au niveau de l'enveloppe virale.

Remarque: les antigènes de membrane ou M.A.s regroupent les L.M.A.s et les E.M.A.s (Earlys membrane antigènes). L'expression des E.M.A.s est précoce (pendant la période très précoce). Le tableau 1 reprend les antigènes, leurs localisations et leurs rôles.

Tableau 1: Antigènes de l'E.B.V..

	Dénomination	Localisation	Fonctions connues
Ag de latence	▪E.B.N.A.1	▪Noyau	▪Maintien de la forme épisomique
	▪E.B.N.A.2	▪Noyau	▪Immortalisation cellulaire
	▪E.B.N.A.3 (3A)		
	▪E.B.N.A.4 (3B)		
		▪Noyau	▪Maintien de la latence ?
	▪E.B.N.A.5 (LP)		
	▪E.B.N.A.6 (3C)		
	▪L.M.P.	▪Membrane cellulaire	▪Association au cytosquelette ▪Corrélation avec l'apparition des protéines d'adhésion cellulaire.
Ag précoces		R ▪Cytoplasme	
	▪E.A.		▪Induction du cycle lytique
		D ▪Noyau	▪Réplication de l'ADN viral
Ag tardifs	▪V.C.A.	▪Noyau et cytoplasme	▪Protéines structurales de la capsid
	▪L.M.A.	▪Membrane cellulaire	▪Fixation sur récepteur cellulaire et pénétration

Les protéines d'enveloppe: ce sont des protéines ou des glycoprotéines insérées dans l'enveloppe virale. Voici quelques protéines et glycoprotéines (1):

protéines: p160, p140.

glycoprotéines : gp85, gp115, gp250/200, gp350/300, gp340.

Des protéines et des glycoprotéines de membrane (ou antigènes de membrane) peuvent se retrouver à la surface des enveloppes virales.

II.4. POUVOIR INFECTIEUX ET RESISTANCE

Le pouvoir infectieux est faible et dirigé vers les cellules B portant les récepteurs CR2 et les IgM de surface. On distingue deux types de virus selon leur capacité d'induire ou non un cycle productif ou une transformation des cellules B: le virus B95-8 est immortalisant et transforme les cellules B en lymphoblastoïdes. Le virus du type P3HRI est non-immortalisant (1).

La propagation par la salive est rapide. Cependant, le virus ne résiste pas longtemps dans le milieu extérieur et au traitement par les médicaments antitherpéliques. Il est dénaturé par les solvants organiques. C'est un virus opportuniste qui ne survit pas chez l'immunocompétent. L'invasion de l'organisme est favorisée par l'immuno-dépression.

III. PATHOLOGIE

On distingue trois types d'infections:

1. une primo-infection qui se manifeste par une mononucléose infectieuse (M.I.) ou par une tumeur (lymphome de Burkitt (L.B.) et carcinome du nasopharynx (C.N.P.)). La primo-infection est cependant asymptomatique dans la majeure partie des cas;
2. une infection latente asymptomatique où le virus se retrouve sous-forme génomique dans les lymphocytes B.
3. une infection secondaire ou récidivante observée dans les cas d'immunodépression. Elle se caractérise par une maladie lymphoproliférative ou LPD (lymphoproliferative diseases). C'est un ensemble de pathologies regroupant une M.I., une M.I. fatale (M.I.F.), des lymphomes (lymphomes non hodgkiniens ou L.N.H.) et parfois des carcinomes (leucoplasie chevelue, cancer de la parotide ou de la glande salivaire).

Tableau 2: Physiopathologie de l'infection à E.B.V. (4).

	Voie d'entrée	Primo-infection	Latence	Réactivation (facteurs favorisants)	Réactivation	
					Immuno-compétent	Immuno-déprimé
E.B.V.	orale	<ul style="list-style-type: none"> ▪asymptomatique ▪mononucléose infectieuse ▪fièvre long cours 	<ul style="list-style-type: none"> ▪lymphocytes B ▪cellules épithéliales oro-pharyngées 	<ul style="list-style-type: none"> ▪Immuno-dépression 	<ul style="list-style-type: none"> ▪fièvre long cours 	<ul style="list-style-type: none"> ▪excrétion salive ▪lympho-prolifération

III.1. LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE (M.I.)

La M.I. est une maladie infectieuse prédominant chez les adolescents et jeunes adultes. Elle fait partie de ce groupe de pathologies désignées sous le nom de «*syndromes mononucléosiques*», dont plusieurs agents pathogènes sont mis en cause: cytomégalovirus, virus de la rubéole, bactéries et parasites.

Les transfusions sanguines, les transplantations, les substances chimiques toxiques ou allergiques, sont également des causes de syndrome mononucléosique. La M.I. est caractéristique des pays développés d'Europe et d'Amérique où les conditions d'hygiène sont bonnes. Le fac-

teur important est l'âge de la primo-infection. Il varie de 15 à 25 ans en fonction des conditions d'hygiène et des habitudes sociales. La primo-infection est donc tardive.

La M.I. a une haute prévalence dans ces régions. L'incidence est de 50 pour 10.000 habitants par an aux Etats-Unis d'Amérique. Elle atteint 5.460 dans les collèges. On estime que la vitesse de propagation du virus est de 11.500 pour 100.000 par an, ce qui laisse supposer des infections inapparentes.

Etiologie

Le virus a été identifié grâce à la microscopie électronique, par Henle, Henle et Dienh, dans le sang d'une laborantine atteinte de M.I. C'était en 1968. Niederman confirme la responsabilité du virus d'Epstein-Barr en mettant en évidence les anticorps par la technique d'immuno-fluorescence indirecte (11). En plus, les études sérologiques révèlent que:

1. les anticorps anti-E.B.V. sont absents avant l'infection et persistent plusieurs années après celle-ci;
2. les signes cliniques apparaissent chez les personnes dépourvues d'anticorps anti-E.B.V.;
3. tous les individus ayant eu des antécédents de M.I. portent les anticorps.

Actuellement, il ne fait pas de doute que l'E.B.V. soit l'agent causal de la maladie. Le virus atteint l'oropharynx où il se multiplie dans les cellules épithéliales. Les virions sont libérés dans le milieu. Les lymphocytes B s'infecteront lors de leur passage. Les tissus lymphoïdes sous-jacents seront atteints. Le lymphocyte B infecté sera immortalisé et retrouvera un état blastoïde. Ce sont des cellules atypiques au cytoplasme dense et au noyau hyperbasophile. C'est le signe d'une activité de synthèse et mitogène accélérée. La période d'incubation va durer 4 à 7 semaines

Du point de vue pathologique, la M.I. se manifeste par une augmentation du volume des tissus lymphoïdes. Il survient alors des lymphadénopathies, une hyperplasie des lymphoïdes pharyngales et une spénomégalie.

L'étude histologique montre une infiltration des tissus (noeuds lymphatiques, rates, amygdales, poumons, foie, rein, coeur, glandes adrénaliennes et parfois système nerveux central) par des cellules atypiques, des lymphocytes N.K., K, T. Cytotoxiques et des macrophages. Les cellules atypiques sont en majorité des lymphocytes T, les B ne représentant que 6 à 10%.

Les signes cliniques apparaissent après la phase d'incubation. Ils se caractérisent par une simple fièvre pouvant évoluer en une lymphadénopathie. On retrouve:

1. une fièvre avec ou sans frissons accompagnée de sueur froide;

2. une lymphadénopathie: les noeuds lymphatiques peuvent atteindre 6 fois leur volume normal. Ce phénomène peut se généraliser aux mésentères. La lymphadénopathie mésentérique peut être confondue avec une appendicite aiguë;
3. une splénomégalie dans 50% des cas et des atteintes hépatiques avec jaunisse. Il peut se développer un ictère.

Les autres signes sont des éruptions cutanées, des atteintes pulmonaires (pneumonies non spécifiques), des signes neuro-méningés (méningites, encéphalites).

Les complications sont rares. Elles sont marquées par une rupture de la rate, des péricardites, des orchites, des conjonctivites, des anémies hémolytiques.

Le pronostic est généralement bon. Les signes cliniques disparaissent dans les 2 à 4 semaines. On distingue trois formes cliniques::

1. forme pharyngée avec une angine prédominante à 78%;
2. forme ictérique: 11%;
3. forme typhoïde isolée avec ou sans splénomégalie.

A ces formes cliniques, on peut associer des formes cutanées et pseudodiphthériques. Les signes disparaissent en général après trois semaines mais il peut persister un état d'asthénie. Des rechutes, bien que rares, sont à craindre. On a observé des cas de mononucléoses infectieuses fatales sporadiques (M.I.F.S.) entraînant la mort. La rupture de la rate ainsi que des anomalies poussées au niveau hématologiques (pancytopénie, thrombocytopenie, hémolyse) sont des causes de mortalité. Une agammaglobulinémie survient dans des cas de M.I. chronique.

Diagnostic

Il est basé sur l'interprétation du tableau clinique et de l'hémogramme. La mise en évidence de l'anticorps hétérophile, des anticorps anti-E.B.V. et des antigènes permet de confirmer le diagnostic.

L'hémogramme: c'est une méthode classique basée sur le comptage des cellules mononuclées et l'identification des cellules atypiques. On observe un nombre élevé de cellules mononuclées et un rapport [lymphocytes]/[mononuclées totales] largement au-dessus de la normale. La valeur des globules rouges et des plaquettes est en général non modifiée.

La réaction de Paul-Bunnell-Davidson: c'est également une méthode classique qui met en évidence les anticorps hétérophiles (ou IgM). Ces IgM hétérophiles agglutinent les globules rouges de mouton, de cheval et de boeuf. Le test est effectué sur au moins 3 échantillons à la première, deuxième, troisième et quatrième semaine de la maladie. Les IgM de la M.I. ne s'absorbent pas sur les reins de cobaye mais sur les globules rouges de boeuf bouillis. Ces IgM apparaissent dès le 8^{ième} jour, atteignent leur pic vers la 3^{ième} semaine, puis régressent en 2 à

4 mois. En plus de l'agglutination, il faut s'assurer que seuls les globules rouges de boeuf ont absorbé les anticorps. La spécificité atteint 80%. C'est un test empirique qui permet de différencier la M.I. des autres syndromes mononucléosiques.

Méthodes rapides: Agglutination sur lame de globules rouges par les agglutinines hétérophiles. On utilise soit les globules de cheval formolés, soit les hématies de cheval citratées et absorbées sur rein de cobaye (monopost). cette dernière est plus fiable. Il faut toujours confirmer avec la réaction de Paul-Bunnell-Davidson.

Méthodes spécifiques: on tente d'isoler le virus ou d'identifier les anticorps induits par les antigènes viraux et les antigènes eux-mêmes. Ces méthodes seront vues dans la partie «Caractérisation des marqueurs de l'E.B.V.».

III.2. LE LYMPHOME DE BURKITT (L.B.) (9)

Le lymphome de Burkitt (ou L.B.) a été décrit en 1958 par Denis Burkitt lui-même en Ouganda. C'est une tumeur des lymphocytes B localisées dans les maxillaires. Ils possèdent des caractères des lymphomes non hodgkiens (ou L.N.H.). Le L.B. est caractéristique des infections à E.B.V. des régions sous-développées où il révèle un caractère endémique (Afrique, Amérique du sud). Aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe, on rencontre des lymphomes de Burkitt sporadiques (ou L.B.s).

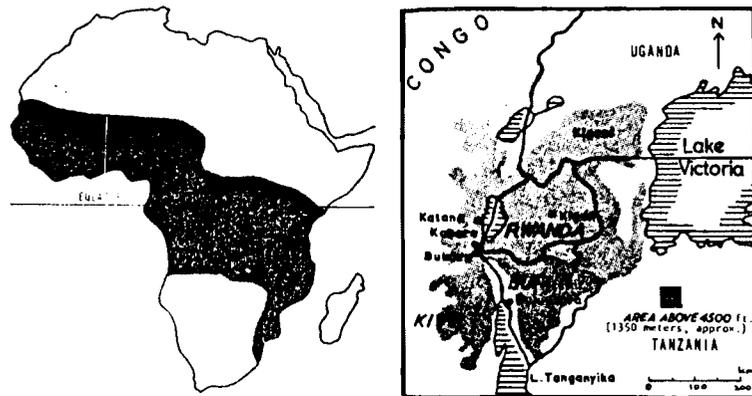
Le L.B. a une haute prévalence dans les régions endémiques où la primo-infection est précoce, c'est-à-dire entre l'âge de 1 et celui de 15 ans. La moyenne d'âge est de 7 ans. L'incidence du L.B. dans ces régions endémiques est de 8 à 10 par 100.000 habitants par an (Tableau 3). Elle est plus élevée chez les garçons que chez les filles avec un rapport de 2,5/1 (Figure 4).

La malaria est considérée comme le facteur qui favorise le plus le développement du L.B. en Afrique. En effet, l'étude épidémiologique montre que ce lymphome a une haute prévalence dans les régions où se trouve la malaria (Figure 3).

Tableau 3: Incidence du lymphome de Burkitt associé à l'E.B.V. chez l'enfant de 4 à 14 ans (2).

	Incidence du L.B. (10 ⁵ /an)	Incidence du L.B. associé à l'E.B.V. (10 ⁵ /an)
Afrique de l'Est (Ouganda)	8 à 12	7,8 à 11,7
Afrique du Nord	1 à 2	0,8 à 1,7
Europe	0,3 à 0,7	0,04 à 0,08

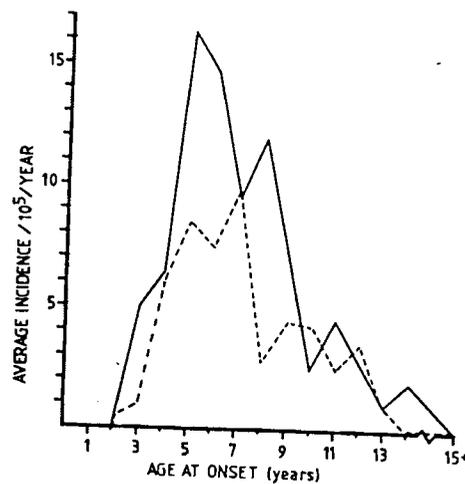
Figure 3: Cartes épidémiologiques du L.B. en Afrique (Coexistence avec la malaria). (8).



The Burkitt's lymphoma belt where the tumor is endemic. There are tumor-free regions within this area, however, and occasional cases have been reported north and south of it.

Mountainous regions between Lake Victoria and the Congo. Areas above 1350 m shaded, corresponding to BL-free areas and to regions where malaria is not transmitted the year round.

Figure 4: Incidence du L.B. en fonction de l'âge chez les garçons et chez les filles en Ouganda (11).



Age-specific incidence of BL in the West Nile district of Uganda during the period 1961-1975. (—) Males, (---) females. From Williams *et al.* [1978].

Etiologie (8)

En 1964, la diopsie des tissus de L.B. a permis d'identifier le virus d'Epstein-Barr (E.B.V.). La microscopie électronique, les techniques d'hybridation (42) et le PCR (Polymérase Chain Réaction) ont permis de lier le lymphome au virus.

Si on est certain de la responsabilité du virus dans le lymphome africain, on se pose toujours des questions sur le lymphome sporadique où seulement 10% portent le génome viral. Dans tous les cas, on a une similarité entre les différents lymphomes de Burkitt: tous présentent des translocations chromosomiques et une similitude cytopathologique et clinique. Les translocations 8q24 ou entre le chromosome 8 et 2 (ou 22) sont observées. Ces translocations juxtaposent le gène C-myc avec les gènes IgM localisés sur le chromosome 14 (gène de la chaîne lourde), le chromosome 2 (gène de la chaîne légère κ) ou 22 (gène de la chaîne légère λ). La conséquence de ces translocations est l'activation du C-myc oncogénèse (**1, 10**).

Pathologie et signes cliniques (11)

Le L.B. est localisé dans les tissus sous maxillaires dans saphase primaire. Les lymphocytes B sont des cellules peu ou pas différenciées. Ce sont de petites cellules capables de croître indéfiniment et de doubler leur nombre en 18-24 heures. Le L.B. est du type monoclonal. On remarque également une infiltration des tissus par les macrophages. On a une hypertrophie des tissus extranoedaux qui se généralise sur la face jusqu'à l'orbite osseuse (Voir Figure 5 à la page 12). La tumeur est infiltrée par des histocytes selon l'aspect étoilé.

Figure 5: Tumeur des maxillires d'un Ougandais atteint du L.B. (**11**).



En second stade, il apparaît des localisations secondaires dans les différents tissus: foie, ovaires, reins, intestins, estomac, péritoine. La rate et le système lymphoïde sont rarement atteints sauf dans les phases finales. Dans les cas chroniques, on note une invasion intracrânienne et un dépôt épidual des cellules lymphomateuses. En phase terminale, les cellules indifférenciées infiltrant la moelle osseuse. C'est la métastase qui survient lorsque le diagnostic n'a pas été précoce.

Diagnostic

On se base sur le caractère histopathologique et l'examen des biopsies de tissus. Les antigènes, anticorps induits, le DNA et RNA viraux sont mis en évidence par des réactions ou des méthodes spécifiques.

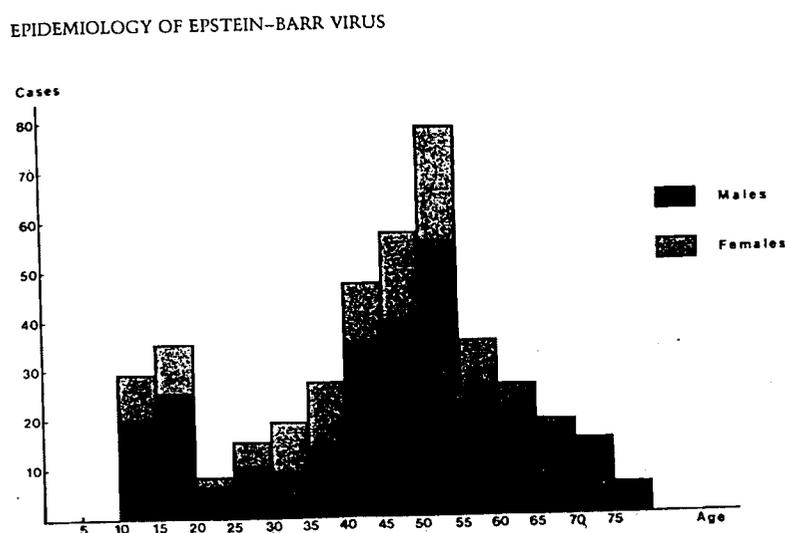
Le pronostic est mauvais dans les phases avancées de la maladie. Le L.B. entraîne la mort si aucun traitement n'est préconisé. Il faut un diagnostic et un traitement précoces, c'est-à-dire avant les métastases. Le L.B. réagit bien au traitement anticancéreux s'il est précocement traité.

III.3. LE CARCINOME DU NASO-PHARYNX (C.N.P.) OU CARCINOME DU RHINO-PHARYNX (CRP)

C'est un épithéliome indifférencié infiltré de lymphocytes. Contrairement au L.B. et à la M.I., c'est une tumeur des adultes (40 ans en Chine et 20% ont 20 ans en Tunisie) (Voir Figure 6 à la page 13). Le C.N.P. est plus ou moins restreint aux régions endémiques mais ressemble à la plupart des tumeurs de ce type rencontrées dans le monde. Il est fréquent en Chine du sud où il fut décrit et moins en Europe et en Afrique.

Le C.N.P. constitue 0,25% des cancers du monde occidental, 7% des cancers masculins en Afrique et 20% en Asie du sud-est. En Chine, son incidence atteint 12-20 pour 100.000 habitants et par an, avec 98 pour 100.000 par an chez les hommes.

Figure 6: Distribution du C.N.P. en fonction de l'âge et selon le sexe en Tunisie (11).



Etiologie (12, 13)

Le génome viral a été retrouvé dans les tumeurs mais on ignore par quel mécanisme le virus entraîne la transformation des cellules épithéliales. On pense que d'autres facteurs favorisent le développement du C.N.P.. Outre l'âge et le sexe, l'environnement, le style de vie et la prédisposition génétique jouent un rôle dans l'apparition de la tumeur. Les diméthylnitrosoamines contenues dans les poissons fumés et salés sont considérés comme des promoteurs de tumeurs. Il en est de même de l'alcool et de la fumée de cigarette (11). Dans tous les cas, la présence des DNA d'E.B.V., des anticorps induits et des antigènes plaident pour la responsabilité du virus.

Etude cytologique

On distingue trois types (11):

1. le carcinome du nasopharynx indifférencié;
2. le carcinome non kératisant;
3. le carcinome des cellules squameuses kératinisantes.

Signes cliniques

La tumeur est localisée à la base du cou où elle obstrue le nerf cranien (Voir Figure 7 à la page 14). Elle est caractérisée par un lymphotropisme et une augmentation du volume des noeuds lymphatiques cervicaux et bilatéraux. Moins fréquemment, on observe une obstruction nasale, une épistaxie et une invasion des nerfs craniens. L'évolution clinique montre:

1. un type métastasique avec invasion des noeuds lymphatiques limités aux tumeurs primaires ou, le plus souvent, étendu au foie, poumon et autres tissus;
2. un type invasif: 10% des cas. Les différents tissus sont infiltrés par les cellules tumorales;
3. un type combiné (métastasique et invasif). On le rencontre fréquemment en Chine.

Figure 7: Gonflement du noeud lymphatique cervical (Aspect clinique commun) (11).



On classe le C.N.P. en quatre stades d'évolution (**11**):

1. Stade I: tumeur limitée au nasopharynx (N.P.), non palpable et sans métastase;
2. Stade II: tumeur étendue à deux régions du N.P.;
3. Stade III: tumeur limitée, étendue sans envahissement de l'os et présentant un noeud. Il n'y a pas de métastases;
4. Stade IV: extension à l'os avec métASTases.

Une guérison est possible si le diagnostic a été précoce dans les stades I, II et même III. Le traitement préconisé est la radiothérapie et la chirurgie. La chimiothérapie s'est avérée décevante mais apporte quelques résultats positifs.

III.4. E.B.V. ET IMMUNODEPRIMES.

III.4.1. LES IMMUNODEPRIMES INNES

Ils accusent un déficit d'un ou plusieurs éléments de la défense immunitaire. Cette situation favorise les infections opportunistes du type E.B.V.. La primo-infection à l'E.B.V. entraîne des maladies lymphoprolifératives (ou LPD, lymphoproliferative disease).

Celles-ci regroupent:

1. la mononucléose infectieuse (M.I.)
2. la mononucléose infectieuse fatale (M.I.F)
3. les lymphomes non hodgkiniens (L.N.H.)
4. les hypo ou agammaglobulinémies

Les tumeurs des cellules épithéliales sont également représentées: tumeurs de glandes salivaires et des parotides, leucoplasie chevelue, etc.

L'immunodépression innée est héréditaire et est caractérisée par une anomalie ou une absence de la réponse immunitaire à l'infection à l'E.B.V.. L'anomalie est génétique.

III.4.1.a. Maladies lymphoprolifératives de l'immunodépression innée (14)

X-LP (ou X-Linked Lymphoproliferative disease): c'est un ensemble de maladies ayant pour origine une aberration au niveau du chromosome X. La maladie frappe surtout les garçons. Ces maladies sont connues également sous le nom de «*Syndrome de Purtilino*» ou «*Syndrome de Duncan*» (selon le nom de celui qui les a décrites ou le nom de la famille où elles ont été décrites pour la première fois). La majeure partie des enfants sont atteints de M.I. et de M.I.F dès l'âge de deux ans. Ceux qui survivent développent une hypo ou agammaglobulinémie et des lymphomes non hodgkiniens (**1**).

La M.I. et la M.I.F sont cliniquement analogues à celles développées par les sujets normaux mais l'évolution est rapide et l'intensité forte. Les altérations tissulaires (rate, foie, tissus nerveux) surviennent rapidement. Les anémies et les déficits de cellules sanguines sont fréquents. La M.I.F a une incidence de 40 pour 100.000 chez les personnes prédisposées. Les lymphomes malins sont fréquents dans 25% des cas. Ce sont en général des lymphomes non hodgkiniens monoclonaux.

L'ataxie téléangiectasie (A.T.) (1, 15): le désordre est chromosomique récessif. Elle est caractérisée par une ataxie cérébrale, une téléangiectasie oculocutanée et des infections respiratoires. Ces malades sont fréquemment atteints de lymphomes malins (hodgkiniens et non-hodgkiniens) et d'adénocarcinomes gASTriques.

Le syndrome de Wiskatt-Aldrich (WAS) (1): on observe surtout des manifestations cutanées et des LPD. Les manifestations cutanées sont des eczémas. On observe également des otites, des anémies. L'immunité à médiation cellulaire est ici déficiente.

Le syndrome de Chediak-Higashi (CHS) (1): C'est un désordre récessif caractérisé par un albinisme des cheveux pales, des lymphodénopathies. Une splénomégatie et une lymphocytose atypique progressant vers des thrombocytopénies et invasions de la moelle osseuse sont des observations fréquentes. E.B.V. est retrouvé dans LPD.

III.4.1.b. Les lymphomes malins: Hodgkiniens et non-Hodgkiniens

La maladie de Hodgkin ou Hodgkin disease (HD): HD est un lymphome caractérisé par une néoplasie histiocytaire et la présence de cellules de Sternberg. Les cellules de Sternberg sont de grands lymphocytes polymorphes aux noyaux denses. Le cytoplasme est abondant et hyperbasophile.

La maladie survient à tous les âges, mais elle est fréquente chez les personnes adultes. Le pronostic est sombre chez les personnes âgées et dans les stades avancés ou généralisés.

HD atteint les tissus lymphoïdes. Au début, localisée à un ganglion bien défini, elle s'étend à des régions de plus en plus éloignées. Le point de départ peut être médiASTal, cervical ou sous-diaphragmique. L'extension de ganglion à ganglion, d'abord par voie lymphatique, peut se faire par voie hématogène.

Dans les recherches étiologiques de la maladie, on a retrouvé les DNAs, les RNAs et les antigènes du virus dans les biopsies et dans les cellules de Sternberg. On a retrouvé également des anticorps spécifiques à l'E.B.V. On a donc essayé de rendre l'E.B.V. responsable de la HD. Malheureusement, il n'y a pas de corrélation entre la présence de l'E.B.V. et l'évolution clinique de la maladie (1, 6). Les cellules de Sternberg ne sont pas caractéristiques de l'infection à l'E.B.V. L'E.B.V. aide à l'évolution fatale de la maladie (14, 16). Les personnes atteintes de

la maladie de Hodgkin sont prédisposées à des L.N.H. Dans ces derniers cas, l'E.B.V., dont l'activation est favorisée par la déficience immunitaire des malades, entraîne des transformations lymphomateuses.

Les lymphomes non-hodgkiniens (L.N.H.) (1, 17, 18, 19): c'est une prolifération cancéreuse des cellules lymphocytaires et/ou du tissu réticulaire. On remarque une infiltration des tissus extranoëdaux par des cellules atypiques. Dans ce groupe on retrouve les lymphomes maligns type-Burkitt, d'autres lymphomes monoclonaux et polyclonaux de cellules B, peu ou non différenciés. Le virus d'Epstein-Barr est responsable des lymphomes des cellules B. L'anomalie est une ou plusieurs translocations chromosomiques touchant généralement les chromosomes 8 et 14 (T(8; 14)). Les L.N.H. touchent les immunodéprimés innés dès l'âge de 4 ans et les immunodéprimés acquis dans l'âge adulte.

III.4.1.c. Les maladies autoimmunes et E.B.V.

L'E.B.V. est soupçonné dans beaucoup de maladies autoimmunes dont le syndrome de Sjögren (S.S.) (20) et l'arthrite rhumatoïde (24). Il serait responsable de la maladie lymphoproliférative du S.S. où on a identifié le DNA et les antigènes viraux. On a découvert également que les facteurs rhumatoïdes de l'arthrite rhumatoïde sont les mêmes que les anticorps induits par la présence de l'E.B.V. (IgM hétérophile, IgM monoclonaux, IgG et IgA) (44). Dans tous ces cas, on n'a pas encore de preuve que l'E.B.V. soit le responsable des pathologies associées à ces maladies auto-immunes.

III.4.2. IMMUNODEPRIMÉS ACQUIS

III.4.2.a. Les causes d'une immunodépression acquise

- ❖ Mauvaise hygiène et malnutrition.
- ❖ Irradiation par les rayonnements.
- ❖ Exposition à des substances chimiques immunosuppressives.
- ❖ Les médicaments immunosuppressives.
- ❖ Dans les transplantations d'organes, l'utilisation d'immunosuppresseurs poly ou monoclonaux entraîne une déficience des cellules immunitaires.
Exemples d'immunosuppresseurs: cyclosporine A (45), cyclophosphamide, corticoïdes, sérums antilymphocytaires mono et polyclonaux.
- ❖ Les maladies infectieuses: le syndrome d'immunodéficience acquis ou SIDA en est un exemple. Le virus d'E.B. entraîne également une dépression cellulaire dans les infections chroniques.

III.4.2.b. Les transplantations d'organes et LPD (14, 17)

L'utilisation de la cyclosporine A. entraîne une baisse de la surveillance antivirale et antitumorale. Il se développe des pathologies lymphoprolifératives type M.I., M.I.F. et des lymphomes non-hodgkiniens (le cas le plus fréquent). L'immuno-dépression spontanée entraîne une réactivation du génome viral et des translocations chromosomiques. Les lymphomes peuvent se localiser à plusieurs endroits de l'organisme (entérogASTriques, cutanés). Les transplants de rein, coeur, thymus et même les transplants allogéniques de la moelle osseuse (20) entraînent parfois des complications lymphoprolifératives.

III.4.2.c. Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (22, 23)

C'est une maladie infectieuse due au virus III lymphotropique. La voie de transmission est sexuelle ou sanguine (transfusion ou contact direct par les ouvertures cutanées). L'infection est classée en 4 groupes ou stades d'évolution: le stade I est analogue à la mononucléose infectieuse.

L'OMS estime à 1.000.000 d'adultes et 500.000 enfants séropositifs (21).

C'est une maladie des cellules TCD_4^+ favorisant les infections opportunistes. Le virus d'EB est l'une des causes de l'évolution fatale du SIDA. Il est responsable de L.N.H. (1, 47) et de la leucoplasie chevelue (14, 22, 46). (Voir Tableau 4 à la page 19).

Les lymphomes non-hodgkiniens (L.N.H.) sont le plus souvent localisés au niveau testiculaire bien que d'autres localisations soient reconnues (tractus gASTro intestinal, peau, moelle osseuse, système nerveux central). La leucoplasie chevelue est une lésion blanchâtre située à la face latérale de la langue. C'est une tumeur bénigne.

Autres pathologies associées:

- ✧ orchites et tumeurs du testicule (22);
- ✧ transformation des HD en L.N.H. (17, 22);
- ✧ pneumopathie intersticielle et lymphadénopathie chronique;
- ✧ lésions cutanées et épithéliales

Son association à une mononucléose n'est pas clairement établie.

Tableau 4: Pathologies associées à l'E.B.V. chez l'immunodéprimé. (4)

Type d'immunodépression		Pathologies associées à l'E.B.V.
Immunodéficit primitif	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Syndrome de Purtilo ▪ Ataxie telangiectasie ▪ Syndrome de Chediak-Higashi ▪ Déficit combiné sévère ▪ Déficit commun variable 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mononucléose fatale ▪ Lymphome malin non hodgkinien ▪ Hypogammaglobulinémie ▪ Lymphome malin non hodgkinien
Immunodéficit acquis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Transplantations ▪ SIDA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperplasie lymphoïde polyclonale ▪ Lymphome malin non hodgkinien ▪ Lymphadénopathie chronique ? ▪ Pneumopathie intersticielle ▪ Lymphome malin non hodgkinien ▪ Leucoplasie chevelue

Le virus d'Epstein-Barr a un spectre d'action très large (1). Il est soupçonné dans beaucoup d'autres maladies où le génome a été retrouvé: syndrome de fatigue post-infectieux (24), syndrome d'activation macrophagique (24). Les investigations sont toujours en cours.

Tableau 5: Spectre pathologique de l'E.B.V. (1).

<ul style="list-style-type: none"> ■ Mononucléose infectieuse (M.I.) ■ Tumeurs malignes classiques <ul style="list-style-type: none"> ▪ L.B. ▪ C.N.P. ■ Tumeurs malignes inhabituelles <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hodgkin's diseases (H.D.) ▪ Carcinome des amygdales ▪ Carcinome laryngal supraglottique ▪ Carcinome thymique ▪ Lymphoépithéliome - type carcinome gastrique ▪ Carcinome des glandes salivaires ▪ Carcinome indifférencié des glandes salivaires ▪ Lymphomes des cellules T, leucémie ▪ Granulomatoses lymphomatoïdes ▪ Désordre lymphoprolifératif ■ Divers <ul style="list-style-type: none"> ▪ Icère oral et vaginal ▪ Ulcère en colonie (E.B.V. et adénovirus: coinfection) ▪ Réactivation dans les grossesses ▪ Défauts innés ▪ Vasculites lymphoïdes nécrosantes angio-centriques ▪ Syndrome de Kawasaki ■ Désordres dans l'immunodéficience primaire <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphomes malins des cellules B ou lymphoprolifératifs (primaires) ▪ X.L.P. ▪ A.T. ▪ Syndrome de Wiskott-Aldrich ▪ Immunodéficience combinée sévère ▪ Immunodéficience variable commun ▪ Syndrome de Chédiak-Higashi ▪ Déficience sélective en IgM ■ Désordres lymphoprolifératifs chez les receveurs de transplants (rénal), cardiaques, poumons, foie, moelle osseuse, épithélium thymique) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphomes malins des cellules B ou maladies lymphoprolifératives ▪ M.I. ▪ Rejet accentué des allogreffes 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Infection à l'E.B.V. associée au S.I.D.A. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leucoplasie chevelue ▪ Lymphadénopathie ▪ Lymphome malin des cellules B ▪ Pneumonie interstitielle lymphoïde ▪ Hyperplasie des colonies lymphoïdes ■ Complication de la M.I. (aiguë, récurrente, chronique) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hépatites ▪ Rupture de la rate ▪ Syndrome hémophagocitique lié aux virus ▪ Anémie hémolytique ▪ Anémie aplasique ▪ Agranulocytoses ▪ Erythroblastopénie ▪ Thrombocytopénie ▪ Agammaglobulinémie ou Hypogammaglobulinémie ▪ Cryoglobulinémie ▪ Désordres neurologiques (méningoencéphalites, myélites transverses, syndrome de Guillain-Barré, ataxie cérébrale, et syndrome de sécrétion inappropriée d'hormones diurétiques) ▪ Arthrites ▪ Rétinites ▪ Myocardites ▪ Lymphadénites nécrosantes (maladies de Kikuchi) ■ Complication de l'infection chronique active à l'E.B.V. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphadénopathie ▪ Hépatosplénomégalie ▪ Pancytopénie ▪ Hypergammaglobulinémie ▪ Lymphome malin des cellules T ou B ou lymphoprolifération
---	---

IV. CARACTERISATION DES MARQUEURS D'E.B.V.

Les signes cliniques, l'étude de l'hémogramme, l'identification de l'anticorps hétérophile par réaction de Paul-Bunnell, permettent de poser un diagnostic dans les phases aiguës de la mononucléose infectieuse et d'apprécier l'étendue de la maladie. Il est cependant constaté que l'anticorps hétérophile est absent chez 10% des adultes et 10% des enfants. Il n'apparaît pas également dans les tumeurs. Aussi, ces anticorps ne permettent pas une étude épidémiologique de l'infection d'E.B.V.. La sérologie, les méthodes d'hybridation et le PCR (Polymérase Chain Réaction) seront utiles pour mettre en évidence les anticorps et les antigènes spécifiques, le DNA et les RNAs viraux.

IV.1. SEROLOGIE

IV.1.1. LES ANTICORPS

IV.1.1.a. Intérêts

- ☆ diagnostic et pronostic;
- ☆ étude épidémiologique;
- ☆ étude des possibilités de séroprophylaxie et/ou de sérothérapie.

IV.1.1.b. Méthodes d'identification

- ☆ test d'agglutination;
- ☆ test d'immunofluorescence directe et indirecte;
- ☆ test d'immunofluorescence l'anti-complément;
- ☆ les méthodes ELISA.

IV.1.1.c. Caractérisation

Les anticorps anti-E.A., V.C.A. (IgM et IgA) sont identifiés et quantifiés à 100% par immunofluorescence indirecte. Ils apparaissent à la primo-infection sur les lignées productrices. Les IgG anti-V.C.A. apparaissent tôt et persistent toute la vie de l'individu. Ils sont utiles pour les études épidémiologiques et pour apprécier l'immunité anti-E.B.V..

Les IgM ne sont présents qu'en phase aiguë de la M.I. et peuvent être identifiés par des tests d'agglutination des globules rouges bovines sensibilisées par des particules de latex ou par des méthodes connues.

Les anticorps anti-E.B.N.A. apparaissent tardivement. les IgG persistent toute la vie au contraire des IgM qui disparaissent.

Les IgM anti-E.B.N.A. sont caractérisés par la technique d'immunofluorescence à l'anti-complément. On utilise des réactifs spécifiques (26).

La méthode ELISA permet également de mettre en évidence les IgM anti-E.B.N.A. En plus, elle différencie les IgM des IgG. On utilise une peptide synyhétique appelée P₆₂. C'est un épitope de l'E.B.N.A.. La sensibilité atteint 70,3% et plus; chez l'enfant de 5 ans, la méthode d'agglutination a une sensibilité de 65,1%.

Si on associe la méthode d'immunofluorescence indirecte à la méthode d'immunofluorescence à l'anti-complément, on obtient une plus grande sensibilité. L'interprétation des résultats permet de se prononcer sur lanature de l'infection (27). Interprétation des résultats:

- IgM ≥ IgG ⇒ Infection aiguë
- IgM < IgG ⇒ Infection passée
- IgM = IgG = 0 ⇒ Pas d'infection

Les anticorps anti-E.A. sont également caractérisés par la méthode d'immunofluorescence et/ou par la méthode ELISA. Dans le premier cas, l'intensité de la fluorescence sera fonction du titre en anticorps. Les méthodes ELISA utilisant des protéines synthétiques spécifiques d'E.B.V. sont plus spécifiques que l'immunofluorescence.

IV.1.2. LES PROTEINES

Les méthodes d'immunofluorescence permettent d'identifier les antigènes viraux. C'est le cas des E.B.N.A.s, des E.A.s, des V.C.A.s et des M.A.s. Certains marqueurs de surface (LY.D.M.A.) nécessitent des méthodes plus spécifiques comme la lymphocytotoxicité et la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps. La spécificité est augmentée par l'utilisation d'anticorps monoclonaux.

IV.2. AUTRES METHODES

La cytotoxicité cellulaire est en principe utilisée dans l'étude immunopathologique. Des anticorps neutralisants sont aussi utilisés. On apprécie le résultat en constatant l'inhibition des cellules B transformées et de leurs transformations.

Les méthodes d'hybridation (8) et le PCR (28) sont utilisées pour l'identification des DNAs et des RNAs. Ce sont des méthodes de la biologie moléculaire utilisées dans les cas de cancers

et de réactivations et dans les pathologies de l'immuno-déprimé pour confirmer un diagnostic (Voir Tableau 6 à la page 23).

La particule virale elle-même est mise en évidence dans les biopsies ou dans les salives par microscopie électronique.

Tableau 6: Autres méthodes de diagnostic. (4)

Recherche	Méthode utilisée	Infection aiguë	Infection chronique Réactivation	Cancer associé
Antigène E.B.N.A. dans les lymphocytes	Immunofluorescence anti-complément	-	+	+
Virus infectieux dans la salive	Culture sur lymphocytes	-	+	-
Génome viral dans les lymphocytes	Hybridation moléculaire (Southern blot ou PCR)	+	+	+
	Mise en culture des lymphocytes et établissement d'une lignée	+	+	-

V. EPIDEMIOLOGIE (11)

V.1. DISTRIBUTION

L'infection par le virus d'Epstein-Barr a une distribution mondiale. Les deux types d'E.B.V. sont aléatoirement distribués bien que le type 2 soit retrouvé dans les lymphomes de Burkitt africains. Cependant, l'infection est différente selon les régions et les conditions socio-économiques. On définit des régions endémiques (Afrique, Asie du sud) et des régions non-endémiques (Europe, Amérique du Nord) où elle apparaît comme une épidémie.

V.2. TRANSMISSION

La transmission se fait par voie orale par la salive lors des baisers ou par les gouttelettes de Pflugge. L'E.B.V. ne survit pas dans le milieu extérieur et nécessite un contact direct. La voie sexuelle est aussi incriminée dans la propagation du virus. Il se transmet également par voie sanguine (transfusion, blessure). On pense également que les ustensiles et les verres soient des sources de contamination. Pour cela, le passage d'un individu à l'autre doit être rapide. Le virus se propage rapidement. On estime à 11.500 pour 100.000 par an sa vitesse de propagation (11).

V.3. INCIDENCE DE L'INFECTION A L'E.B.V.

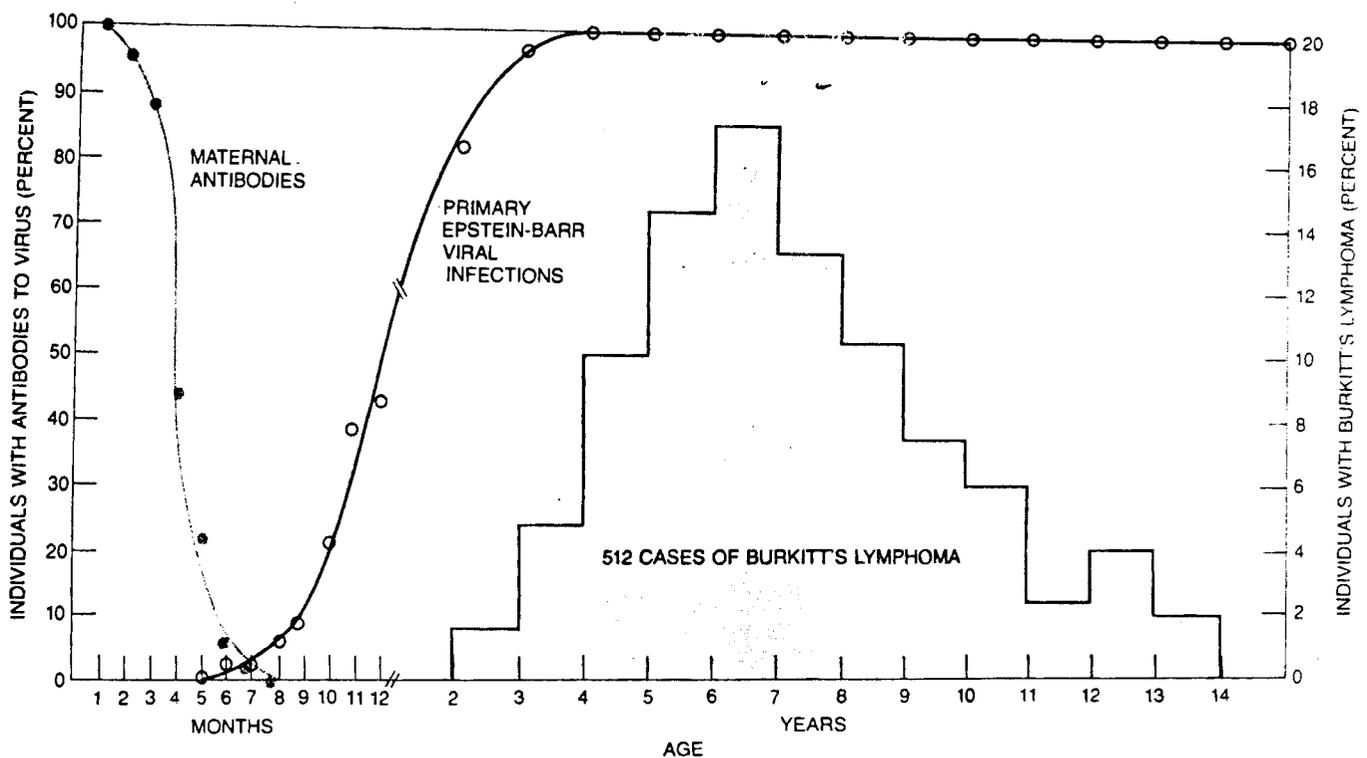
V.3.1. LES REGIONS ENDEMIQUES

Ce sont les régions à condition socio-économique déficiente (pays en voie de développement). La primo-infection est précoce et se révèle par des tumeurs. 100% des adultes sont séropositifs, c'est-à-dire qu'ils portent l'anticorps IgG anti-E.B.N.A. (4).

En Afrique centrale et du sud, ou plus exactement en Ouganda et au Rwanda, les enfants contractent le virus dès l'âge de 0 à 7 mois par la salive des adultes (la maman surtout) qui produisent en permanence le virus dans l'oropharynx. Les enfants sont par contre protégés par le lait maternel. L'infection massive ne se fera qu'à l'âge de sevrage (7 mois à 1 an). En effet, la prévalence des L.B.s (caractéristiques de la primo-infection en Afrique) s'élève en ce moment pour atteindre un maximum vers l'âge de 7-8 ans (3) (Voir Figure 8 à la page 33). C'est égale-

ment le cas en Amérique du sud et dans les populations démunies des états du Nord. En Ouganda, 95% des enfants sont V.C.A.+ . L'incidence du virus dans les lymphomes des pays endémiques est de 96% et 80% dans les L.B.s en Afrique. Il est retrouvé dans 10% des L.B.s américains, ce qui laisse supposer l'apport d'autres agents pathogènes.

Figure 8: Caractéristiques de la primo-infection aux C.N.P. en Afrique et distribution du L.B. en fonction de l'âge (11).



En Asie du sud (particulièrement en Chine du sud) il est retrouvé dans le carcinome du nasopharynx. Les études épidémiologiques ont montré que 23% des enfants de 3 ans étaient séropositifs (V.C.A.+) dans la région de Singapour.

L'association du virus au carcinome n'est pas restreinte aux régions endémiques d'Asie mais étendue dans le monde. La présence des IgG anti-V.C.A., E.A., E.B.N.A., confirme la responsabilité du virus. Il faut rappeler que la prévalence du C.N.P. dans les cancers du monde occidental est de 0,25% contre 12-20% à Singapour et 0,1-1% en Afrique (Nigéria, Sénégal). La présence du génome viral est confirmée à 100% dans ces carcinomes. La question qui se pose

est «Comment il agit et comment explique-t-on le temps entre la primo-infection et les signes cliniques?». D'autres facteurs sont mis en cause dans les régions de Chine.

V.3.2. LES REGIONS NON ENDEMIQUES

Ce sont des régions développées aux conditions socio-économiques élevées. La primo-infection est tardive. Le virus est transmis par la salive dès les premiers baisers des adolescents (13-15 ans), d'où le nom de «*Maladie du baiser*» donné à la mononucléose infectieuse. Dans ces régions, 80% des adultes sont séropositifs avec une haute prévalence dans les milieux fermés (collèges, lycées, couvents) et les familles pauvres.

La prévalence du virus est de 90% dans les syndromes de mononucléose. Il est absent dans 25% des syndromes de mononucléose des enfants.

Son incidence dans la maladie de Hodgkin est mal définie. Il a par contre une forte incidence dans les LPD des immunodéprimés.

VI. ASPECT IMMUNOLOGIQUE

VI.1. GENERALITES SUR LE SYSTEME IMMUNITAIRE (23, 29, 30)

Le système immunitaire est très complexe: le contact avec l'antigène entraîne une cascade d'événements impliquant diverses cellules et facteurs solubles (anticorps, cytokines, système de complément). On distingue deux types d'immunités: humorale et à médiation cellulaire assurée par les lymphocytes T. On définit également une immunité anti-virale et une immunité anti-tumorale faisant intervenir, soit l'un ou l'autre type d'immunité, soit les deux.

VI.1.1. LA DEFENSE ANTI-VIRALE

Elle fait intervenir les deux types d'immunités.

L'immunité humorale: elle est assurée par les lymphocytes B et les plasmocytes dont ils donnent naissance. La présence de l'antigène entraîne la libération d'anticorps neutralisant le virus. Les lymphocytes B sont activés par le virus, en collaboration avec les cellules TCD_4^+ . Ils peuvent cependant s'activer sans les TCD_4^+ . Les anticorps produits sont les IgM, les IgG, les IgA, les IgD, les IgE. Ils sont opsonisants et assurent également la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

L'immunité à médiation cellulaire est dirigée par les lymphocytes TCD_4^+ qui reconnaissent l'épitope fixée au niveau des complexes majeurs d'histocompatibilité du CPA. Les macrophages jouent le rôle de cellules présentatrices bien que leur rôle soit la phagocytose et la lyse cellulaire. Les cellules TCD_4^+ activées produisent des cytokines (ou lymphokines) qui activent le reste des cellules immunitaires.

Les lymphokines sont les interleukines, les interférons et des facteurs de nécrose tumorale, activateurs des lymphocytes T et B. Les cellules TCD_8^+ cytotoxiques sont activées par les lymphokines et assurent la cytotoxicité cellulaire contre les cellules infectieuses. Les lymphocytes N.K.s et Ks interviennent pour la lyse cellulaire. Les N.K.s sont spécifiques des tumeurs et sont activées par les lymphokines. Ils donnent naissance aux cellules L-A-K (lymphokine activated killer) spécifiques des tumeurs. Les Ks sont responsables, avec les anticorps, de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps.

Le système du complément est activé par les anticorps et les antigènes viraux. Ils sont responsables de lyses cellulaires. L'immunité antivirale est assurée par les lymphocytes T et B mémoires et la présence d'anticorps solubles ou fixés à la surface des lymphocytes B.

VI.1.2. L'IMMUNITE ANTITUMORALE

Les antigènes ici sont situés à la surface de cellules tumorales. Ce sont les A.S.T.s (antigène de surface de tumeurs) exprimés par les cellules transformées. L'immunité antitumorale est plutôt cellulaire que humorale. Elle est assurée par les cellules N.K., les macrophages, les cellules K et les cellules TCD₈⁺ cytotoxiques. Les TCD₄⁺ assurent toujours le rôle de producteurs de facteurs de stimulation et de croissance des autres cellules immunitaires. Les lymphokines TN-Fs sont dirigés contre les cellules tumorales. Ils sont produits par les macrophages et aussi par les TCD₄⁺. La défense antitumorale est essentiellement assurée par les cellules N.K., qui donnent des cellules LAK, et les cellules TCD₈⁺ cytotoxiques. Les anticorps peuvent également jouer un rôle dans la cytotoxicité mais leur apport est insignifiant.

Les tumeurs peuvent cependant échapper à la défense immunitaire; cela est possible par différents mécanismes:

- ✧ les A.S.T.s ne sont pas exprimés;
- ✧ les A.S.T.s ne sont pas reconnus par les défenses anti-tumorales;
- ✧ le système de défense est débordé;
- ✧ des lymphocytes inhibent la défense immunitaire.

Les trois premiers cas sont caractéristiques des tumeurs induites par le virus d'Epstein-Barr.

Figure 9: Principe général de la défense immunitaire (23).

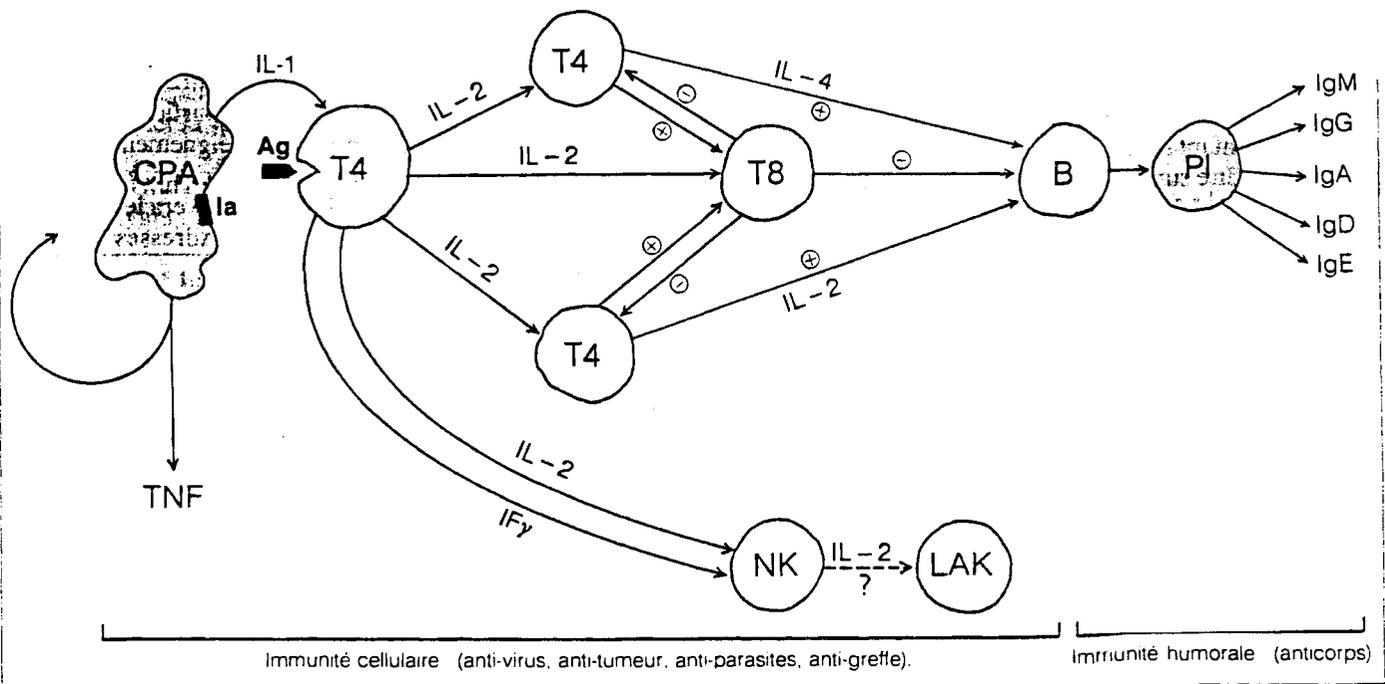


FIGURE 4 : Schéma de la réponse immunitaire

L'activation immunitaire n'est pas toujours bénéfique pour l'organisme. C'est le cas dans les mononucléoses où on rencontre des lésions tissulaires et des atteintes nerveuses.

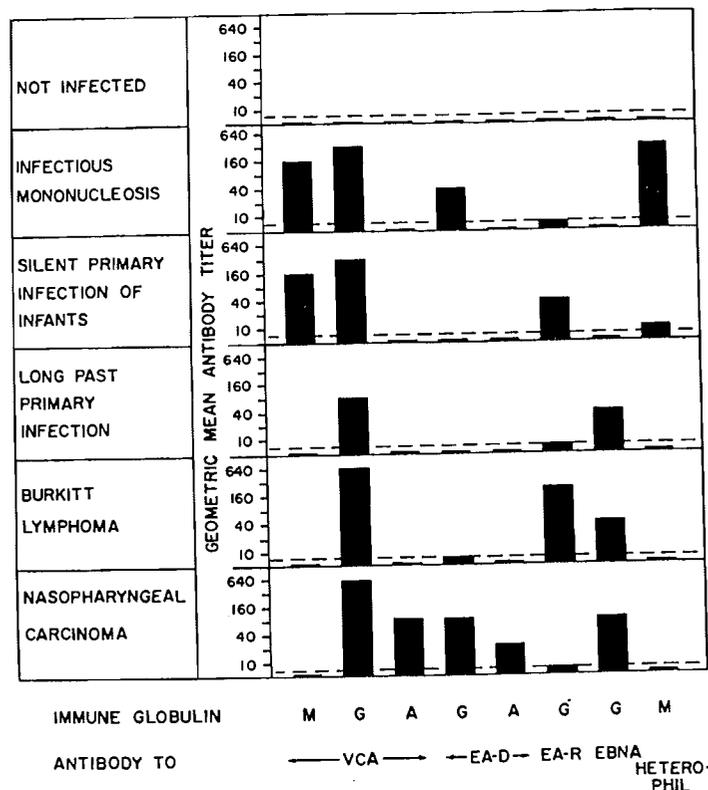
VI.2. IMMUNITE D'E.B.V.

Il est bien clair que le virus donne lieu à des infections silencieuses et symptomatiques lors de la primo-infection. La réaction immunitaire va dépendre de l'immunocompétence de l'individu. Les deux types d'immunité interviennent dans la lutte antivirale et antitumorale.

Les infections latentes et récidivantes des immunodéprimés entraînent une réaction de défense qui sera spécifique à la nature de la déficience.

L'expression des antigènes et des anticorps sera également fonction du type d'infection. Les anticorps IgG anti-V.C.A. sont présents dans tous les types d'infections au contraire des IgG anti-E.B.N.A. qui n'apparaissent que dans les infections primaires passées, les L.B.s et les C.N.P.s. Les IgM hétérophiles sont retrouvés uniquement dans les mononucléoses infectieuses et les C.N.P.. La Figure 10 à la page 29 reprend les anticorps fréquents dans les différents types d'infections.

Figure 10: Les anticorps spécifiques à l'E.B.V. associés aux différents types d'infections (26).

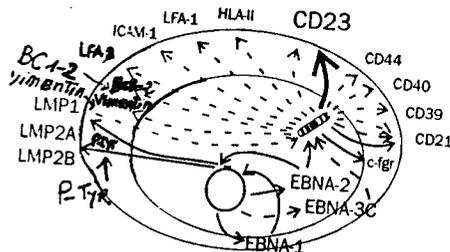


VI.2.1. CARACTERISTIQUES DE LA PRIMO-INFECTIION

VI.1.2.a. Biologie des cellules infectées (1, 31)

Les lymphocytes B constituent les cibles privilégiées du virus. Ces lymphocytes portent le récepteur CR2 (CD21) et les IgM de surface. La pénétration du génome dans le noyau cellulaire est suivie par la formation de l'épisome. Le génome viral va coder pour la synthèse des protéines antigéniques dont les rôles sont plus ou moins définis:

Figure 11: Mécanismes biochimiques de la modification de la biologie des lymphocytes B par les E.B.N.A.s et les L.M.P.s (48).



I.C.A.M.=Inter-cellular Adhésion Molécule.
 =CD54:glycoprotéine transmembranaire
 de 80-115 Kd:monomère avec 5 régions
 servant de point d'attache.
 CD=Classe de différenciation ou Cluster of
 différenciation
 LFA=Leucocyte factor Adhésion ou
 Facteur d'adhésion leucocytaire.

1. Les E.B.N.A.1 assurent le maintien et la réplication de l'épisome viral tandis que l'E.B.N.A.2 s'associe au DNA cellulaire et contribue à l'immortalisation du lymphocyte (32).

2. Les L.M.P.1 se lient à la surface des lymphocytes B.

Les fonctions des autres E.B.N.A.s et du L.M.P.2 ne sont pas connues.

L'expression du génome viral et la synthèse des protéines entraînent des modifications au sein de la cellule. Les lymphocytes B transformés montrent un cytoplasme basophile, et un noyau granuleux et dense: c'est le signe d'une activité métabolique intense. Ils vont retrouver un état blastoïde ou de cellules atypiques. Les caractères immunogènes changent.

Le nombre de récepteurs CR2 augmente à la surface des cellules. C'est également le cas des CD23. Le CR2 est une glycoprotéine du groupe des immunoglobulines. Ils favorisent l'infection. Le CD23, une glycoprotéine de 45 KD, est le site de fixation d'un facteur de croissance des lymphocytes B. Il a une grande affinité pour le fragment Fc des IgE. Le CR2 et le CD23 semblent impliqués dans l'activation du lymphocyte B infecté qui entre en phase de croissance.

L'expression des CR2 et CD23 est stimulée par l'E.B.N.A. (38, 43). Mes L.M.P.1 activent l'expression des CD23 B et l'oncogène bcl-2.

Dans les trois heures qui suivent l'infection, l'expression des protooncogènes c-fgr est stimulée. Le pic est atteint en 24 heures. L'immortalisation des lymphocytes B serait due à l'expression du protooncogène c-fgr et de l'oncogène bc1-2 (**1, 31**). La permanence et la croissance des lymphocytes B atypiques sont favorisées par la production de lymphokines et facteurs de croissance auto-stimulantes (**34**).

Les L.M.P.1 activent l'expression des molécules d'adhésion leucocytaire requises pour l'adhésion des cellules cytotoxiques aux lymphocytes atypiques: LFA, ICAM.I., LFA3.

Ils induisent également l'expression des HLAsI et II (Human Leucocytes Antigènes classes I et II) et les CDs (Cluster Differentiation) (Figure 11, page 30)

Les antigènes reconnus par les cellules cytotoxiques

Ce sont les antigènes L.M.P.1, E.B.N.A.2, 3A, 3B, 3C, LP, LY.D.M.A. et M.A.

Les L.M.P.I sont des cibles des lymphocytes T. L'épitope est formé de 10 acides aminés (**31**).

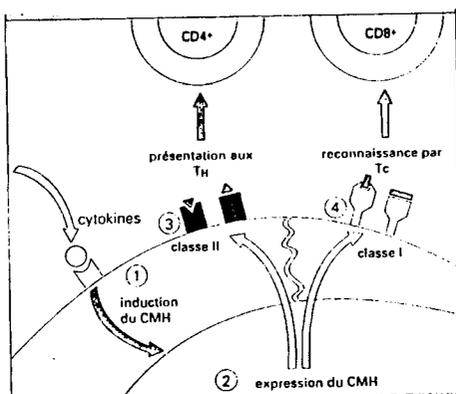
Les LYDM.A.s (ou Lymphocytes Detected Membrane Antigène) sont les cibles privilégiées des lymphocytes TCD₈⁺ cytotoxiques, des macrophages et des cellules N.K. (**1, 31**).

Les M.A.s (surtout les L.M.A.s) sont des générateurs d'anticorps (IgG et IgM) et sont responsables de l'induction de la cytotoxicité cellulaire-dépendant des anticorps (**30, 35**).

Les antigènes type-Ia sont des formes de HLA-D: ce sont les gp23/30 et gp27/37. Ces antigènes sont responsables de la stimulation mixte des lymphocytes et plus spécifiquement des lymphocytes T (**31**).

Les HLAs (Antigènes de leucocytes humains): les modifications sont plus quantitatives que qualitatives. Les cellules B transformées expriment les HLA-A, B, C de la classe I. Ils sont responsables de la présentation des antigènes aux cellules cytotoxiques TCD₈⁺ et de leur action cytotoxique (**31**). Les HLA-A, B, C baisseraient l'action cytotoxique des cellules N.K. (**33**). La Figure 12 suivante (page 31) montre l'influence du HLA sur la réponse immunitaire.

Figure 12: Influence du HLA sur les réponses immunitaires (**30**).



Le HLA peut influencer les réponses immunitaires de plusieurs façons : (1). L'expression des gènes HLA est sous le contrôle des cytokines dont la sécrétion et les séquences qui contrôlent leur induction peuvent varier; (2) l'expression de base dans les différents tissu est déterminée génétiquement; (3) les molécules CMH des différents haplotypes peuvent présenter les antigènes différemment selon leur structure et les sites de liaison; ceci déterminera comment des cellules T CD4⁺, surtout Th, sont stimulées; (4) la structure des molécules de classe I influence leur interaction avec l'antigène et la présentation de celui-ci aux cellules T CD8⁺, surtout Tc.

VI.1.2.b. La réponse immunitaire

Les anticorps (36, 26)

Des anticorps IgM apparaissent en premier lieu à la surface des lymphocytes B stimulés. Les lymphocytes B atypiques expriment également à leur surface des anticorps IgM. Les IgM de surface sont des sites de fixation des antigènes et de facteurs de croissance. Lorsqu'ils sont occupés, ils induisent la croissance de la cellule B. En début d'infection, ce sont des lymphocytes B polyclonaux qui sécrètent des chaînes légères et lourdes. La spécification monoclonale vient avec les chaînes lourdes. Les IgM de surface sont responsables de l'activation polyclonale. Ils coexistent à la surface avec les IgD (cas du L.B.) mais peuvent aussi exister seuls (31).

Les anticorps circulants sont sécrétés par les lymphocytes B activés. Dans le cas de l'infection par le virus d'Epstein-Barr, l'activation de la lignée lymphocytaire B est induite par les lymphokines sécrétées par les cellules TCD_4^+ , les lymphocytes B activés et les cellules présentatrices d'antigènes. L'activation est également possible par la simple fixation du virus ou de l'antigène viral. Dans ce dernier cas, il ne nécessite pas la coopération des TCD_4^+ . La sécrétion des anticorps va dépendre surtout de l'intégrité du génome viral (37).

Les anticorps sont des immunoglobulines neutralisantes dirigées contre:

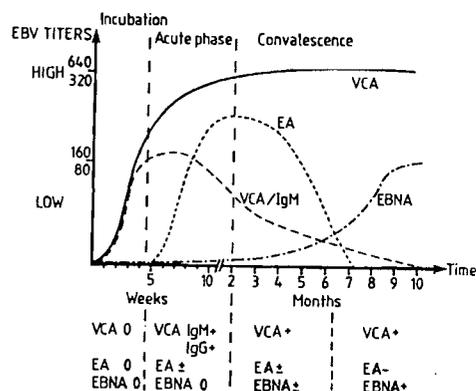
- ✧ les V.C.A.s (IgM poly et mono clonaux, IgG);
- ✧ les E.B.N.A.s;
- ✧ les antigènes des membranes cellulaires. Les M.A.s sont responsables de la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (25);
- ✧ les antigènes d'enveloppes: ces anticorps sont neutralisants pour le virus (26).

On rencontre également les anticorps IgM dirigés contre les IgM et autres immunoglobulines de surface.

Remarques: les IgM agglutinent les érythrocytes traités par la glutaraldéhyde. Ils ont des fonctions non spécifiques.

La Figure 13 à la page 32 donne un aperçu de l'évolution des anticorps de la mononucléose infectieuse.

Figure 13: Evolution des titres des anticorps au cours de la mononucléose infectieuse (3).



Les lymphocytes

Ce sont les lymphocytes T, B, N.K. et K.

1. Environ 10% des lymphocytes B sont atypiques. La lignée des cellules B est activée par les facteurs de croissance (IL-1, IL-2) libérés par les cellules TCD_4^+ et les cellules B activées par l'interaction avec le virus ou l'antigène viral. Les lymphocytes B portent le récepteur de la gp340 (glycoprotéine d'enveloppe du virus): c'est l'anticorps de surface (ou IgM de surface). On trouve également à cette surface le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe II dont le rôle est la présentation de l'antigène aux cellules TC_4^+ , le récepteur CD25 de haute affinité pour l'interleukine (IL-2) qui est un facteur de prolifération et de différenciation des cellules T et B.

2. Les lymphocytes T (LyT): $LyTC_4^+$, les $LyTC_8^+$ (cytotoxiques/suppresseurs).

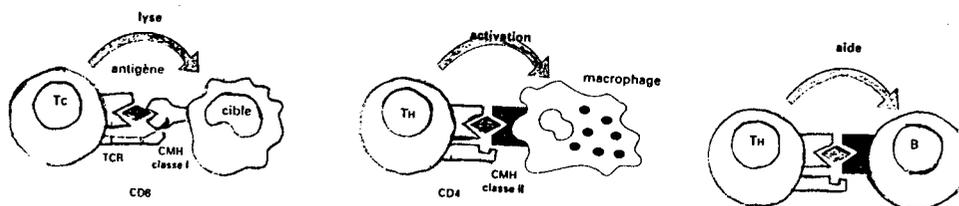
Les $LyTC_4^+$ sont activés par l'interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) portant le CMH classe II modifié par l'antigène viral. L'interaction est possible grâce au CMH, au récepteur des cellules T ou TCR (CD_4^+) et aux molécules d'adhésion ou adhésines. Ces $LyTC_4^+$ sont également activés par la collaboration avec les cellules B pour reconnaître les antigènes (Voir Figure 14).

Les $LyTC_8^+$ cytotoxiques sont activés par les cytokines des $LyTC_4^+$ (IL2, IL4, TNF, IFN, ...) ainsi que ceux libérés par les CPA, les macrophages et les lymphocytes N.K. et K. Leurs cibles sont les cellules B atypiques portant les antigènes L.M.P.1, LYDM.A.s, HLAs (A, B, et C). D'autres protéines d'enveloppe et de membrane sont des cibles de la cytotoxicité. Ils exercent leur cytotoxicité grâce aux molécules d'adhésion LFA1, ICAM.1, LFA3 (1, 36).

Les lymphocytes TC_8^+ suppresseurs sont retrouvés en phase finale de la primo-infection en rémission. Ils inhibent la prolifération de la lignée lymphocytaire B. Leur absence est marquée par une hyperglobulinémie. Le mécanisme d'action n'est pas connu.

Les Figures 14 (page 33) et Figure 15 (page 34) suivants montrent respectivement les principales fonctions des cellules T et le mécanisme d'intervention des molécules d'adhésion (adhésines).

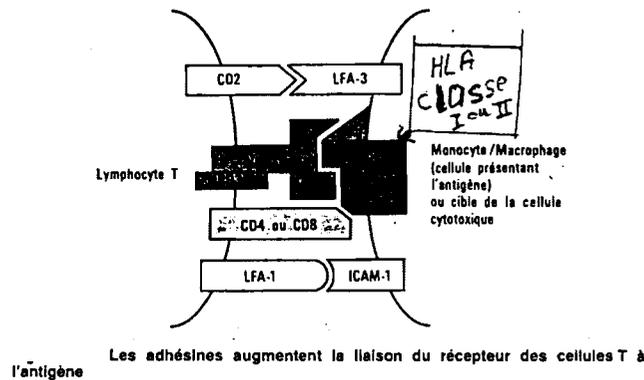
Figure 14: Fonctions des cellules T (30).



Les différentes fonctions des cellules T sont : la lyse des cellules cibles par reconnaissance des molécules CMH de CI, l'activation des CPA (macrophages) et l'aide qui induit les cellules B à produire des anticorps.

Figure 15: Les adhésines augmentent la liaison du récepteur des cellules T à l'antigène (30).

Les récepteurs des cellules T, CD₃, CD₄⁺ ou CD₈⁺ interagissent avec le HLA classe I ou II du C.P.A. ou de la cellule cible.



4. Les lymphocytes N.K. (natural killer) et K (killer) sont dirigés contre les cellules atypiques portant à leur surface les M.A.s (ou L.M.A.s). Les N.K.s assurent la surveillance de la transformation cancéreuse ou procancéreuse des lymphocytes B. Ils sont activés dans la mononucléose infectieuse et les tumeurs. Les cellules Ks sont responsables de l'ADCC avec les anticorps IgG. Les N.K.s et Ks sont producteurs de lymphokines: TNF, IFN γ , IL-1, IL-6 (36).

Les macrophages

Ils ont également le récepteur de la gp340 et peuvent fixer l'antigène viral. Leur rôle est la phagocytose des virus et cellules transformées et la lyse cellulaire. Ils sécrètent des facteurs de nécrose tumorale les TNFs qui exercent une action antitumorale et activatrice des lignées T et B. Les TNFs induisent l'inflammation. Ils sont responsables des signes nerveux. Les macrophages jouent également le rôle de CPA (39).

Les CPAs: Ils ont le récepteur des gp340 sur lequel se fixe le virus. Après digestion du virus, le fragment antigénique (ou l'épitope) est transféré par la voie du réticulum endoplasmique et du golgi au niveau du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe II. Ce fragment sera reconnu par les TCD₄⁺ qui seront activées (36). La cytotoxicité est plus liée au LyTCD₈⁺ cytotoxique dont une partie est spécifique à E.B.V.

Cytokines (ou lymphokines)

Ce sont des produits de sécrétion des lymphocytes B, T, N.K., K des macrophages et des cellules de l'épithélium. Les lymphokines sont des activateurs, des pyrogènes. Ce sont des médiateurs de la prolifération cellulaire. Les lymphocytes TCD_4^+ sont les plus grands producteurs de lymphokines.

1. Les IL-1 augmentent la prolifération des cellules B et des autres lignées cellulaires. Toutes les cellules en produisent.
2. Les IL-2 sont spécifiques des lymphocytes TCD_4^+ . Ils sont produits par ceux-ci et augmentent la prolifération des lignées lymphocytaires. On a trouvé des récepteurs des IL-2 dans le sang, ce qui amène à penser qu'ils inhibent l'induction de la prolifération des lymphocytes B atypiques (1). Les HLA classe I (A, B, C) stimulent les TCD_4^+ à produire des IL-2 et les HLA classe II stimulent les TCD_8^+ et les TCD_4^+ (37).
3. Les IL-3 également présents préviennent l'émergence des lignées de cellules lympholatoïdes ou LCL (1). Ce sont également des protecteurs des cellules souches dont ils assurent la survie.
4. Les IL-4 stimulent également la prolifération des cellules B, la synthèse des IgE et induisent l'expression des CD23, LFA1 et LFA3 (1).
L'IL-6 a une action antivirale et induit les protéines de l'inflammation. Ils promeuvent la prolifération des cellules B (1).
5. Les IL-10 baissent la synthèse de $IFN\gamma$. Le génome de l'E.B.V. induit l'expression d'une glycoprotéine le BCRF1 qui est analogue de l'IL-10. Cette glycoprotéine pourrait inhiber la cytotoxicité médiée par ces interleukines et leur action stimulante sur les cellules N.K., K et les macrophages.
6. Les $IFN\alpha$ et β augmentent la prolifération des cellules N.K. et K et des macrophages. Les $IFN\alpha$ et γ baissent la synthèse des IgE, des IL-4 et la prolifération des cellules B. Les $IFN\gamma$ assurent également la prolifération des cellules T cytotoxiques. Ils sont produits par les lymphocytes T cytotoxiques, les N.K. et K. Les $IFN\gamma$ ont une action antivirale et induisent la sécrétion des IgG, IgM et l'expression des antigènes type-Ia des autres cellules. Ils antagonisent l'action des IL-4. Ils stimulent l'expression des $TNF\alpha$ qui, en retour, induisent la synthèse des récepteurs de ceux-ci: on a un effet de coopération (1).

Les lymphokines TNFs sont sécrétés par les macrophages. Ils ont une action antitumorale. Ils sont également responsables des manifestations nerveuses de la M.I. Ce sont des pyrogènes. Ces TNFs sont toxiques pour les cellules de la lignée de cellules lymphoblastoïdes. Les $TNF\alpha$ sont également produits par les lymphocytes TCD_4^+ et exercent une action proliférative sur les lymphocytes B et T.

Il faut rappeler que les lymphokines agissent en se fixant sur des récepteurs extérieurs. Ils induisent, par des signaux, l'expression de protéines antivirales (ou PAV) qui sont des endonu-

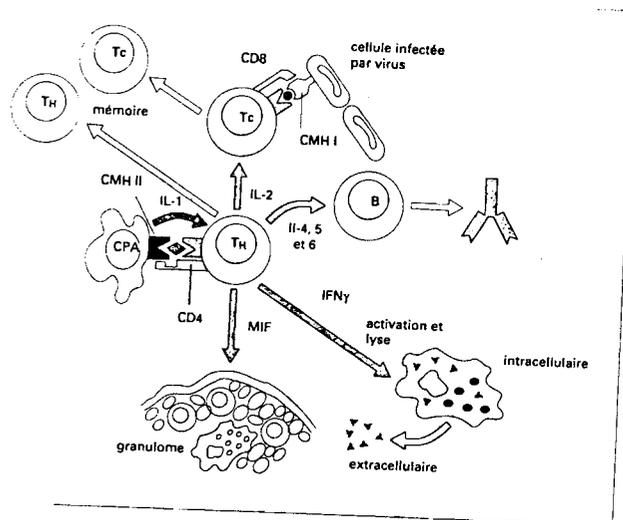
cléases ou des cytotoxines. Ces PAV inhibent la fixation des virus sur les cellules et baissent la permmissivité des cellules impliquées.

Le système du complément est activé par des glycoprotéines d'enveloppe et de membrane. La gp340 et l'antigène nucléaire E.B.N.A. activent la voie du complément qui participe à la lyse cellulaire. C'est le cas également des immunoglobulines IgG et IgA qui fixent le complément (31).

VI.1.2.c. La défense anti-E.B.V.

La défense est assurée par les deux types d'immunités régulées par les lymphocytes TCD_4^+ ou Thelper (Voir Figure 16 à la page 36).

Figure 16: Les produits majeurs sécrétés par les cellules CD_4^+ et leurs cibles (30).



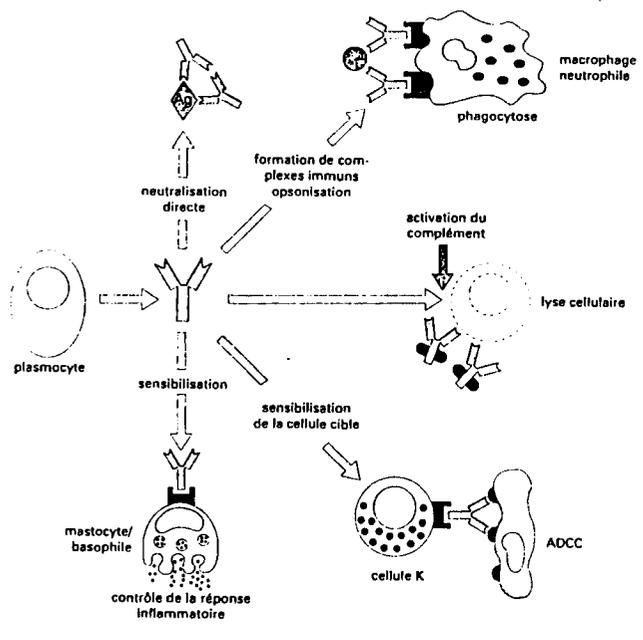
L'immunité humorale:

Elle est précoce et est assurée par les LyB aidés des TCD_4^+ et des CPA. Lors de la primo-infection, les protéines virales et les virions rentrent en contact avec les récepteurs de surface des cellules B. L'interaction peut se faire avec les récepteurs de surface des gp340 et les IgM - IgG de surface. Les molécules CMH II et d'adhésion se présentent à la surface des cellules B et aident à la présentation de l'antigène. Les HLA classes I et II (DR, DP) sont des activateurs des cellules TCD_4^+ et TCD_8^+ .

Les LYTC D_4^+ activés libèrent les IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IFN α , β , γ et les TNF α . Les Ly β immortalisés et les cellules épithéliales infectées libèrent les facteurs de croissance des macrophages et des granulocytes (FGC:MG). Ils sécrètent également les IL-1. ce sont des activateurs des différentes lignées cellulaires. La lignée des cellules B activées reconnaît les antigènes V.C.A.s, E.A.s, E.B.N.A.s (2, 3A, 3C) et la gp340 avec lesquels ils interagissent par les IgM de surface. Ces IgM sont auto-réactives et sont également sous régulation de lymphocytes TCD 8^+ . La prolifération des LyB transformées et la sécrétion des anticorps (IgM et aussi les IgG) dépendent de la présence ou non des TCD 8 . Cette interaction n'est cependant pas efficace pour baisser la réponse des lymphocytes B significativement (36, 38).

Les lymphocytes B sont stimulés par les antigènes et les lymphokines. La libération des anticorps IgM, IgG, IgA est due aux LyB producteurs qui sont issus de la différenciation. La lignée lymphocytaire B peut s'activer sans la coopération des LYTC D_4^+ : c'est l'activation T-in-dépendante des lymphocytes B. Cette dernière dépend seulement des antigènes. Les anticorps vont neutraliser des antigènes et éventuellement les virions produits dans les phases lytiques. Ils agissent également sur les lymphocytes B transformés mais comme opsonisants pour les macrophages ou anticorps de la cytotoxicité par les lymphocytes K. La Figure 17 (page 37) donne une vue générale du rôle des anticorps.

Figure 17: Le rôle de l'anticorps (30).



L'activation du complément va aider à la lyse cellulaire avec les anticorps (IgG).

L'immunité à médiation cellulaire

Elle survient deux à quatre semaines après l'infection. Elle est régulée par les lymphocytes TCD_4^+ qui sont activées par plusieurs voies:

- ✧ la voie des lymphocytes B;
- ✧ la voie des cellules présentatrices d'antigènes (C.P.A.s);
- ✧ la voie des macrophages.

Les LYTCD_4^+ activés libèrent les lymphokines qui sont des facteurs d'activation des colonies qui les ont stimulées. Ainsi donc, on a une activation des lymphocytes N.K., K, des macrophages, des LYTCD_8^+ cytotoxiques et éventuellement de la différenciation des lymphocytes B.

Les lymphocytes CD_8^+ suppresseurs n'apparaissent qu'en phase aiguë de la mononucléose. Le mécanisme d'action n'est pas connu mais ils entraînent la baisse de la lymphocytose et des lymphadénopathies. Les lymphocytes TCD_8^+ cytotoxiques (activés par les lymphokines libérés par les lymphocytes B infectés ou activés, les cellules épithéliales où se passent la phase lytique et les lymphocytes TCD_4^+) vont agir sur les lymphocytes B atypiques présentant à leurs surfaces les L.M.P.s, les LYDM.A.s, et/ou les E.B.N.A.s. La cytotoxicité passe par l'adhésion sur les molécules d'adhésion (LFA1, ICAM1, LFA3), l'interaction entre les HLAs (A, B, C) et les récepteurs CD_8^+ , et enfin la reconnaissance de l'antigène. la lyse de la cellule B transformée suit avec la libération de substances toxiques.

Les lymphokines et les facteurs de croissance des macrophages (M:CGF) libérés par les LYB infectés et les cellules épithéliales de l'oropharynx activent les macrophages qui exercent une cytotoxicité directe ou indirecte:

- directe sur les cellules B transformées après adhésion et interaction avec l'antigène de surface;
- indirecte par les TNFs libérés toxiques pour les cellules.

Les lymphocytes N.K. interviennent par interaction avec les M.A.s et après adhésion sur les LFAs. La reconnaissance de l'antigène ne requiert pas la coopération des LYTCD_4^+ mais l'activation est lymphokine-dépendante (1, Z) (lymphokines des TCD_4^+ , TNF des macrophages et des C.P.A.s, facteur de croissance des cellules B et cellules épithéliales infectées).

Les lymphocytes K, avec les fragments FC des IgG, sont activés par ces mêmes lymphokines et agissent sur les lymphocytes B atypiques. C'est la cytotoxicité dépendant des anticorps dirigée contre les antigènes de membranes (L.M.A.s) (Z).

Les Figure 18 (page 39) et Figure 19 (page 45) montrent respectivement les principales cellules cytotoxiques et le mécanisme d'activation des cellules effectrices.

Figure 18: Les trois principaux types de cellules cytotoxiques (30).

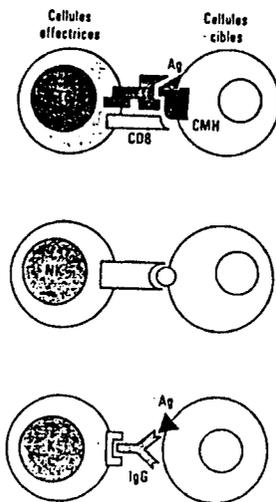
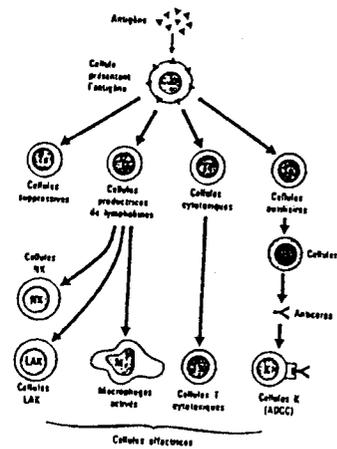


Figure 19: Activation des cellules cytotoxiques (30).



En résumé, les $LyTCD_4^+$ assurent la jonction entre les deux types d'immunité, la reconnaissance des antigènes présentés par les lymphocytes B, les macrophages et les CPAs et libèrent des lymphokines. Ces lymphokines activent les colonies des cellules immunitaires (la croissance, la multiplication et la différenciation des cellules souches). Ils sont pyrogènes, inhibiteurs de l'infection des cellules B et favorisent la lyse cellulaire par induction des molécules d'adhésion et des HLAs. Les macrophages, les lymphocytes N.K. et K tuent les cellules atypiques. Les macrophages digèrent également le virus. Les lymphocytes N.K. peuvent donner des cellules LAKs qui assurent la surveillance des cellules à caractère tumoral. Les TCD_8^+ cytotoxiques activés tuent les cellules infectées. Dans la phase aiguë de la maladie, les lymphocytes TCD_8^+ suppresseurs sont activés pour baisser la réponse immunitaire. D'autres facteurs solubles peuvent intervenir pour faire baisser la prolifération des cellules immunitaires ou la production d'anticorps. Les anticorps neutralisent le virus, les antigènes viraux et participent à la lyse des cellules B infectées par opsonisation de celles-ci ou par la CCDA.

VI.1.2.d. Conséquence de la réaction anti-E.B.V.

La conséquence est une prolifération de cellules mononuclées (mononucléose) ou plus précisément des lymphocytes (lymphocytose). C'est le résultat d'une activation exagérée. Il appa-

raît des cellules T atypiques ou indifférenciées. Sous la stimulation des lymphokines et la sensibilisation par les antigènes viraux, les lymphocytes B et T atypiques infiltrent les ganglions lymphatiques proches du foyer d'infection (amigdaliers, pharyngaux).

La prolifération des cellules mononuclées entraîne une hyperplasie des ganglions qui se généralise. Cette généralisation s'étend aux ganglions de plusieurs tissus (rate, foie, ganglion intestinal, et même cervical).

Les polynucléaires sont normaux ou peu élevés. Les plaquettes et les globules rouges ne sont pas touchés sauf dans le cas aigu et/ou fatal où on observe une anémie hémolytique (hémolyse des globules rouges) par les IgG, IgM et le système du complément.

L'activation des lymphocytes est polyclonale et non spécifique (35). C'est également le cas de la sécrétion des anticorps. La cytotoxicité cellulaire se dirige contre des cellules normales de l'organisme et entraîne la dégénération cellulaire: c'est la rupture de l'auto-immunité.

Les facteurs de croissance des macrophages (ou Macrophages Growth Factors, MGF-I) libérés par les lymphocytes B transformés (39) et les cellules épithéliales sont pyrogènes et toxiques pour les cellules (36).

Parmi les anticorps, on retrouve des facteurs rhumatoïdes: IgM, IgG, IgA. Par déduction, on tente de lier le virus d'Epstein-Barr à l'arthrite rhumatoïde. On observe également des anticorps anti-noyaux, anti-membranes pouvant entraîner des nécroses cellulaires ou tissulaires: ictères, endocardites, éruptions cutanées, ...

En résumé, la prolifération polyclonale des lymphocytes et la sécrétion des lymphokines et anticorps polyclonaux sont responsables des symptômes et signes cliniques de la primo-infection (ou mononucléose infectieuse) des pays développés.

L'immunité:

L'action anti-infectieuse de la primo-infection s'accompagne également d'autres phénomènes:

- ✧ les lymphocytes T suppresseurs baissent la réaction immunitaire et préviennent l'altération cellulaire;
- ✧ les lymphocytes T et B donnent chacun des lymphocytes mémoires qui préviennent une éventuelle infection.

L'immunité cellulaire sera méditée par les TCD₈⁺ cytotoxiques qui assurent la surveillance des lignées cellulaires lymphoblastoïdes. Les lymphocytes N.K.s persistent après la primo-infection (1, 6). Les anticorps IgG anti-E.B.N.A. et IgM anti-V.C.A. assurent la surveillance humorale. Ils n'ont pas d'action sur les cellules transformées ou tumorales.

La latence

Certains virions libérés n'expriment que les E.B.N.A.I dans les lymphocytes B transformés. Il n'apparaît pas de cellules tueuse anti-E.B.N.A.I. Le génome viral échappe ainsi à l'action anti-virale.

La latence peut être le résultat d'une production continue des virions dans l'oropharynx. Il y a un équilibre entre la production de virions et la défense immunitaire. Cet équilibre est rompu par les agents chimiques immunosuppresseurs, les bactéries, les parasites, les virus et dans les cas d'immunodépression (innée ou acquise).

La persistance virale peut entraîner des translocations chromosomiques et provoquer l'apparition des tumeurs (L.N.H., carcinome du nasopharynx, etc.) (1, 31). On a observé des lymphomes après des mononucléoses infectieuses.

VI.2.2. LES INFECTIONS SILENCIEUSES

L'étude épidémiologique montre une prévalence élevée des anticorps anti-E.B.V. dans la population adulte. On observe par contre une faible incidence des maladies liées au virus. L'explication est que les infections dans la majeure partie des cas passent inaperçues.

Dans les régions endémiques, la primo-infection précoce reste asymptomatique car les enfants sont protégés par les anticorps anti-E.B.V. maternels. L'immunité apparaît progressivement avec l'âge et le contact avec les virus. des IgG anti-E.B.N.A., anti-V.C.A. et anti-E.A.B sont présents chez les jeunes enfants. Il en est de même des lymphocytes T effectrices et N.K.. Les personnes séropositives sont protégées et ne développent pas la mononucléose infectieuse (11).

La persistance des IgG semble liée à une production continue des virions dans l'oropharynx. Les lymphocytes B transformés sont détruits grâce aux lymphocytes présents.

En pays développés, la primo-infection peut passer inaperçue ou se manifester par une mononucléose infectieuse. Il peut s'agir également d'une fièvre banale ou d'une simple fatigue. L'immunité apparaît après la primo-infection.

Le génome viral peut rester en latence dans les lymphocytes B. La réaction survient tôt ou tard en fonction de l'état immunologique de l'individu et des facteurs promoteurs.

La surveillance de la latence est assurée par les lymphocytes B mémoires, TCD₈⁺ cytotoxiques mémoires et les N.K.s.

VI.3. LES CANCERS

Le L.B. et le C.N.P. se développent dans les régions endémiques où l'immunité est compromise par les maladies infectieuses, le manque d'hygiène et le comportement alimentaire. Les substances chimiques ont un rôle promoteur.

VI.3.1. IMMUNOLOGIE DU LYMPHOME DE BURKITT

VI.3.1.a Condition d'apparition du L.B.

Dans les L.B.s on a montré que les IgGs et les IgAs sont présents avant les signes cliniques. Cette observation est une preuve d'infection passée.

En Afrique, la malaria sollicite les cellules TCD₄⁺ et TCD₈⁺ cytotoxiques (41). Cette sollicitation excessive entraîne une déficience de la surveillance antivirale et antitumorale. Ces conditions immunologiques favorisent le démarrage de la phase lytique qui entraîne également des translocations chromosomiques et la cancérisation des cellules B (3, 10, 11). Le même phénomène se produit dans les lymphomes de Burkitt sporadiques des pays développés. Des lymphomes type-Burkitt ont été décrits à partir de mononucléose infectieuse. Le tableau 7 suivant (page 42) décrit les conditions d'apparition du L.B. en Afrique.

Tableau 7: E.B.V. et lymphome de Burkitt.

	Etape 1	Etape 2	Etape 3
Hypothèse de Klein	▪E.B.V.	▪Paludisme	▪Translocation chromosomique
	▪Infection primaire précoce	▪Immunodépression T ▪Activation polyclonale	
	▪Immortalisation des Lys B cibles	▪Accroissement du nombre des cellules-cibles	▪Dérégulation du C-myc ▪Transformation maligne

VI.3.1.b Caractères antigéniques du L.B.

Les cellules du L.B. n'expriment en général que les E.B.N.A.I.s et rarement les M.A.s et les LYDM.A.s (19). Les L.M.P.s et les autres E.B.N.A.s sont absents (18). L'expression des C.M.H.s classe I et II et des molécules d'adhésion LFA1, ICAM.I., LFA3 est faible ou absente. Ces molécules sont importantes pour la cytotoxicité cellulaire et la surveillance antitumorale.

VI.3.1.c La réponse immunitaire

L'absence des E.B.N.A.s (2, 3, 4, 5, 6, LP), des L.M.P. entraînent une déficience des récepteurs CD21, CD23, CD30, des LFA1, des ICAM et des LFA3. Cette déficience entraîne celle

des lymphocytes T cytotoxiques, des TCD_4^+ , des N.K. et des K. La sous-régulation des CMHs ne favorise pas l'interaction cellulaire (**8, 11, 31**).

La prolifération monoclonale se trouve favorisée. Le L.B. augmente rapidement de volume. Dans les rares cas où le L.B. exprime les M.A.s et LYDM.A.s, les lymphocytes N.K. et K, les IgG sont présents. Les $LYTCD_4^+$ sont activés et produisent les IL-4 qui stimulent la prolifération des cellules immunitaires. Les IL-4 induisent également l'expression des LFA et LFA3. La réaction antitumorale est activée dans ce cas (**17, 18**). On a un titre élevé des IgGs et des IgAs anti-V.C.A., anti-E.A. et anti-E.B.N.A.. Les anticorps anti-E.A.-R sont les plus fréquents et persistent à la fin du lymphome. Ils réapparaissent dans les récives. Ils ont une valeur diagnostique et permettent le pronostic sur la pathologie. Ils n'ont cependant pas une influence sur l'évolution du lymphome (**8, 11**).

VI.3.1.d Conséquences

La déficience de la réponse immunitaire favorise l'évolution vers des stades métASTasiques.

Dans les cas d'un contrôle de la tumeur avant la métASTase, les cellules N.K. et lymphocytes T cytotoxiques sont présents dans le sang et assurent la surveillance anti-tumorale. Les anticorps présents assurent l'immunité tumorale dirigée contre le virus.

Les M.A.s sont importants pour le contrôle des tumeurs par les lymphocytes N.K., les cellules T cytotoxiques et la production des anticorps. Ils déclinent cependant dans le cas de rémission (**26**).

VI.3.2. LA CARCINOME DU NASOPHARYNX

VI.3.2.a Caractères antigéniques

Les cellules tumorales expriment l'E.B.N.A.I et pas les autres E.B.NAs. On rencontre fréquemment les V.C.A.s, les E.A.s et les M.A.s. Les L.M.P.s sont présents dans 2/3 des cas. Les L.M.P.s2 (A et B) sont également présents (**7, 26**).

VI.3.2.b La réponse immunitaire

Réponse humorale

Les anticorps sont presque absents dans le stade 1 de la maladie. leurs titres s'élèvent progressivement avec l'évolution des signes cliniques. Les immunoglobulines anti-V.C.A., E.A.-D, et les IgAs anti-E.A.-D sont présents. On trouve également les anticorps anti-M.A.s. Plusieurs anticorps sont présents avant les signes cliniques. Le temps entre la primo-infection et la tumeur est long (environ 30 à 40 ans). Le carcinome apparaît comme une réactivation induite par les substances chimiques promotrices de tumeur (**18, 26**).

La présence des IgAs serait liée soit à l'induction de la phase lytique dans certaines cellules du nasopharynx avant les signes cliniques, soit à la production continue des virions dans l'oropharynx. Des anticorps anti-E.B.V. sont présents dans la salive (**18, 26**).

Chez les patients, les anticorps de la CCDA sont présents et sont dirigés contre les M.A.s. La surveillance anti-tumorale est assurée par la CCDA médiée par les lymphocytes K et les Ig (A et G).

Réponse cellulaire

C'est le véritable pilier de la défense anti-tumorale (**49**). Elle est composée des cellules N.K., TCD_8^+ cytotoxiques, TCD_4^+ et des macrophages (**6, 11**).

L'E.B.N.A.I n'engendre pas de cellules tueuses et l'absence des autres sous-régule les molécules d'adhésion et la cytotoxicité médiée par les lymphocytes N.K. et T cytotoxiques. La présence des L.M.P.s et des M.A.s engendre des molécules d'adhésion, des LYDM.A.s, des HLA et par voie de conséquence les TCD_8^+ cytotoxiques et la CCDA.

Dans tous les cas, la réponse antitumorale est faible. On remarque souvent des infiltrations de lymphocytes T et N.K. dans les tumeurs. Le mécanisme pathogénique et immunogène du C.N.P. n'est pas bien connu.

VI.4. E.B.V. ET L'IMMUNODEPRIME (ASPECTS IMMUNOLOGIQUES).

VI.4.1. CARACTERISTIQUES DE L'IMMUNODEPRESSION

L'immunodépression est caractérisée par des modifications ou l'absence de réaction contre le virus ou les cellules transformées. La nature de la réponse dépendra de la nature de la déficience. Qu'elle soit innée ou acquise, on a plusieurs éventualités:

- ✧ une déficience en TCD_8^+ suppresseurs;
- ✧ une déficience en cellules T tueuses sensibles aux LYDM.A.s. La prolifération des cellules B lymphomateuses est favorisée. On peut avoir au contraire une augmentation des macrophages, des N.K.s et Ks. Dans la déficience en TCD_8^+ cytotoxiques/suppresseurs, les anticorps ont un titre élevé (cas de l'ataxie télangiectasie).
- ✧ une déficience en cellules N.K. et K entraîne la réponse anti-tumorale;
- ✧ la déficience en lymphocytes B entraîne une déficience en anticorps et une réponse normale des lymphocytes T et des macrophages. La CCDA et le système du complément seront affectés.

VI.4.2. REPONSES IMMUNITAIRES ET LES MALADIES LYMPHOPROLIFERATIVES (LPD) LIEES A L'E.B.V.

On observe plusieurs cas d'immunodéficience où l'infection par le virus d'Epstein-Barr conduit à des LPDs.

Les LPDs sont fréquents chez les immunodéprimés où on rencontre le plus souvent une déficience en cellules T, N.K. et/ou d'autres cellules immunitaires (Tableau 8, page 45).

Tableau 8: Effets de maladies par immunodéficience sur la fréquence de tumeurs (29).

Maladie par immunodéficience	Défaut	Fréquence de malignité	
		lymphoprolifératives	épithéliales et autres
Syndrome de Di George	↓cellules T	+	-
Syndrome de Wiskott-Aldrich	↓cellules T	+	-
Ataxie télangiectasie	↓cellules T	+	-
Immunodéficience sévère combinée	↓cellules B et T	+	-
Syndrome de Chediak-Higashi	↓granuleocytes, monocytes, cellules N.K.	+	-

Le syndrome d'immunodéficience combinée est marqué par la déficience en cellules T et B. La réponse humorale et cellulaire est défectueuse. le risque de lymphomes, d'épithéliomose est élevé. On a également une hypergammaglobulinémie. Dans cette maladie, le virus et les cellules cancéreuses ne sont pas neutralisées (1, 29).

Une déficience partielle en cellules B et T s'observe dans la maladie de Wiskott-Aldrich (WHD: Wiskott-Aldrich Disease) et dans l'ataxie télangiectasie (AT). Dans le premier cas, on a une déficience en IgM, une élévation des IgA et un déficit de la fonction des cellules T. Les lymphocytes B ne produisent pas d'anticorps. Dans le second cas, on a une baisse du titre des IgA, des IgG et des taux normaux en IgM. Les surveillances humorales en IgG-anti-V.C.A., anti-E.B.N.A. et cellulaires par les cellules T cytotoxiques sont défectueuses. les lymphomes sont fréquents dans ces types de maladies où il y a une prédisposition à des translocations chromosomiques.

La maladie de Hodgkin est marquée par une déficience de la réponse lymphocytaire T. La réponse humorale est normale ou élevée dans les infections. La cytotoxicité des TCD₈⁺ est absente. Les anticorps anti-V.C.A. et anti-E.A. ont un titre élevé. Il y a corrélation entre le titre le titre des anticorps et la présence des LYTC₈⁺ supresseurs (1, 8, 18).

Dans les transplantations d'organes, l'utilisation des immunosuppresseurs mono et polyclonaux entraîne une baisse des TCD_4^+ et/ou TCD_8^+ . Le risque des lymphomes non hodgkiniens est élevé. Le tableau 9 suivant (page 46) illustre quelques exemples d'immunosuppresseurs.

Tableau 9: Cibles cellulaires des immunosuppresseurs (30).

	Tc	Ta	Ts	B	M
Azathioprine	-	++	+	±	-
Cyclophosphamide	-	+	+++	++	-
Cyclosporine	?	+++	-	-	-
Corticoïdes	+	+	+	+	+
Ac anti-lymphocytes	++	++	-	-	-

La cyclosporine interagit avec un récepteur, la cyclophiline. Il se forme un complexe qui pénètre dans la cellule pour faire baisser la synthèse de l'IL-2 et de l'IFN.γ nécessaire à la stimulation de la prolifération des lymphocytes T et B. La cyclosporine est cytotoxique pour les néphrons, les hépatocytes et en plus expose les sujets à des lymphomes liés surtout à E.B.V..

Le SIDA entraîne une déficience en cellules TCD_4^+ situées au carrefour de la réponse humorale et cellulaire. Les lymphocytes TCD_8^+ sont normaux ou baissés. Les lymphocytes B augmentent et libèrent des anticorps polyclonaux. La libération d'anticorps spécifiques est par contre déficiente.

Des facteurs suppresseurs libérés par les cellules TCD_8^+ sont présents. Les cellules N.K. et K sont baissés. Les macrophages sont en nombres normaux. Les différentes anomalies associées à ces déficiences favorisent les infections telles celles dues à E.B.V.. Les translocations sont fréquentes entraînant les lymphomes. Les Ig polyclonaux peuvent entraîner des éruptions cutanées par réaction auto-immune. Les anticorps sont le plus souvent des auto-anticorps anti-nucléaires et du complexe immuns.

Divers: certaines infections (plasmodium falciparum) peuvent entraîner des déficiences immunitaires par sollicitation excessive des cellules de l'immunité. L'épuisement des cellules TCD_4^+ et/ou TCD_8^+ cytotoxiques favorise la réactivation du génome viral. Les cellules N.K. et K sont parfois atteintes. Le virus d'Epstein-Barr entraîne également un déficit des cellules TCD_8^+ cytotoxiques, des TCD_4^+ , N.K. et K accompagné le plus souvent d'hypogammaglobulinémie.

La malnutrition entraîne une déficience en protéines et en vitamines. L'hypoprotéinémie est la cause du kwashiorkor, d'une déficience de cellules immunitaires et d'une baisse de la production d'anticorps. Les enfants de moins de 3 à 4 ans sont les plus vulnérables d'où la précocité du L.B. Les personnes âgées sont également prédisposées à une déficience: le C.N.P. des Chinois et d'autres cancers sont les preuves de l'opportunité de l'infection à l'E.B.V. Dans ces derniers, d'autres facteurs interviennent comme promoteurs des tumeurs.

VII: TRAITEMENT ET PREVENTION DES INFECTIONS A E.B.V.

VII.1: TRAITEMENT

Le traitement préconisé s'adapte au type d'infection, à la nature pathologique et à l'état immunologique du patient.

VII.1.1. TRAITEMENT DE LA MONONUCLEOSE INFECTION

En général, la MNI ne nécessite pas de traitement: un simple repos suffit pour obtenir une guérison. Des médicaments sont indiqués lorsque les signes cliniques deviennent gênants ou sont susceptibles d'évoluer vers des lymphadénopathies graves.

VII.1.1.a L'aspirine et autres analgésiques

L'aspirine a été longtemps utilisé pour lutter contre les symptômes de fièvre, les douleurs et les gonflements des noeuds lymphatiques et les pharyngites. L'action est anti-inflammatoire. L'aspirine baisse la lymphocytose.

La codéine et la mépéridine sont des analgésiques morphiniques mineurs utilisés pour baisser les douleurs. Le traitement est symptomatique.

VII.1.1.b Les corticoïdes

Ils sont utilisés dans les cas d'angines, d'adénopathie douloureuse. Ils préviennent les signes nerveux.

N.B.: les hormones adrénaliennes sont contre-indiquées.

VII.1.1.c Les antiviraux

Le gancyclovir et l'acyclovir sont les plus indiqués. Ils inhibent plus spécifiquement les DNAs polymérase des virus et sont plus actifs sur les herpès-virus.

Ils ont un effet bénéfique sur les LPD.s Ils sont inefficaces sur les individus convertis en tumeurs malignes monoclonales. On s'attaque donc à la cause qu'est le virus dans la circulation sanguine et lymphatique.

VII.1.1.d Divers

Des antibiotiques ont été utilisés: érythromycine, tétracycline. L'intention est de prévenir les infections bactériennes. Leur efficacité n'est pas prouvée.

La chloroquine, selon les constats, baisse la durée d'hospitalisation dans les cas de haryngites, d'hépathomégalies et d'autres sympômes graves. On a montré que la chloroquine baisse la libération de l'IL-6 et du TNF par les macrophages (48). On a donc une baisse des signes nerveux des TNF et de la prolifération des lignées cellulaires induites par ces deux lymphokines.

VII. 1. 1. e La sérothérapie

Elle sera décrite dans un paragraphe qui lui est réservé.

VII. 1. 1. f La chirurgie

La splénectomie est préconisée dans les ruptures de la rate observées dans les mononucléoses infectieuses fatales. Il faut associer une antibiothérapie pour prévenir les infections bactériennes (pseudomonas, pneumocoques, etc.).

VII. 1. 2. TRAITEMENT DES TUMEURS DE LA PRIMO-INFECTIION

Le problème thérapeutique se pose dans les stades avancés des tumeurs. Les antitumoraux sont d'usage.

VII. 1. 2. a Le lymphome de Burkitt

On utilise les antitumoraux, le L.B. répond bien aux antitumoraux disponibles.

L'adréamycine, la vinristine, le cyclophosphamide sont couramment utilisés. On obtient une rémission des lymphomes en forçant sur les doses de l'adriamycine et les cyclophosphamides.

Le méthotrexate est utilisé à forte dose avec l'acide folique (1).

La combinaison cytosine-arabinoside en perfusion continue donne également des résultats.

Après irradiation des lymphomes, par les radiations (radiothérapie), On administre le méthotrexate en injection intra-rachidienne pour prévenir les rechutes nerveuses.

VII. 1. 2. b Le carcinome du nasopharynx

En plus des antiviraux, on utilise les antitumoraux utilisés dans le L.B.. On essaie également une thérapie avec les Ig et les lymphocytes N.K.. Comme antitumoraux, la 5-fluoro-uracil et la cis-platine sont utilisées avec la radiothérapie. Leur effet sur le prolongement de la vie des patients n'est pas prouvé.

VII.1.2.c La radiothérapie

Elle est utilisée dans les stades primaires des L.B.s et du C.N.P. Dans le C.N.P., on a une rémission dans 40% des cas de stades avancés II et III, 60% des stades I. Elle doit être précoce pour être efficace.

VII.1.2.d La chirurgie

Elle est la solution définitive: on procède à l'ablation de la tumeur. Elle doit être également précoce, c'est-à-dire avant les métASTases pour être efficace.

VII.1.3. TRAITEMENT DES MALADIES LYMPHOPROLIFÉRATIVES DES IMMUNODEPRIMÉS

En plus des antiviraux (acyclovir, gancyclovir), la sérothérapie est d'usage. Cette dernière donne des résultats moyennement satisfaisants (1).

Les greffes de moelle osseuse ont plus de succès et constituent la solution définitive dans le syndrome d'immunodéficience combinée et dans les maladies lymphoprolifératives liées au chromosome X (1, 20).

Dans les lymphomes non-hodgkiniens, le méthotrexate et le chlorambucil n'ont pas donné de bons résultats. Par contre, le méthotrexate associé à l'acide folique en perfusion IV donne des résultats plus ou moins satisfaisants dans les formes primaires chez l'enfant.

VII.1.4. LA SEROTHERAPIE

Le principe est l'utilisation des anticorps (le plus souvent monoclonaux) neutralisant le virus ou les cellules transformées portant les antigènes spécifiques. Des études ont été réalisées dans ce sens:

Les anticorps monoclonaux et l'IFN α ont été utilisés dans les LPDs des immunodéprimés. l'IFN α seul n'a pas de succès avec la mononucléose infectieuse des XLP (1).

Les IgM contre les cellules B transformées et les IgG anti-E.B.V. ont été étudiés. C'est également le cas des anticorps anti-M.A. et neutralisant des gp350/300. Ces derniers et les Ig anti-V.C.A., anti-E.B.N.A., anti-L.M.P. ont eu un léger succès dans le W.A.S., le S.C.I.D. et le X-L.P. (20).

Le récepteur CR2 soluble: la sérothérapie à base du CR2 est promettante. Elle permet de neutraliser le virus dans la circulation sanguine. Elle n'a pas d'effet sur les cellules infectées ou dans les phases non productrices. L'inhibition d'E.B.V. en présence du CR2 soluble est de 65 à 70% (40). Il y a plusieurs avantages avec ce sérum:

- ☆ on n'utilise pas d'adjuvant;
- ☆ il n'y a pas de modification d'activité par changement de gène ou polymorphisme;

- ✧ le CR2 est non-antigénique, non-toxique, non-allergique et, enfin, non-immunosuppresseur.

Indications:

- ✧ traitement et prophylaxie des maladies lymphoprolifératives de l'immunodéprimé;
- ✧ traitement des patients avec mononucléose sévère ou chronique avec risque de développement fatal de lymphomes

Divers: On génère in vitro des lymphocytes N.K. et T cytotoxiques dirigés contre les cellules transformées. On utilise des antigènes spécifiques ou des cultures de lymphocytes B transformés ou tumorales. On espère pouvoir recourir à ces techniques pour traiter et prévenir les LPD des immunodéprimés (20).

VII.2. PREVENTION DES INFECTIONS D'E.B.V.

VII.2.1. MESURES PREVENTIVES

Les mesures préventives sont destinées à prévenir les LPD des immunodéprimés, les cancers des régions endémiques et les cas graves et/ou fatals des pays développées. Les études épidémiologiques sont les bases d'une lutte préventive contre l'infection.

Les mesures préventives sont:

1. la lutte contre les maladies ou les infections immunosuppressives comme la malaria en Afrique;
2. l'amélioration des conditions d'hygiène: pour cela, il faut une amélioration de l'économie des pays en voie de développement;
3. une amélioration des comportements alimentaires.

Les produits susceptibles de contenir des agents promoteurs sont à éviter. Le tabac et l'alcool sont promoteurs de tumeurs.

4. divers: l'environnement peut favoriser l'immunodépression et des cancers s'il est pollué par des substances toxiques pour les cellules immunitaires et cancérigènes.

VII.2.2. TRAITEMENTS PROPHYLACTIQUES

Les mesures prophylactiques sont préconisées chez les immunodéprimés: on utilise les antiviraux et la séroprophylaxie. Les vaccins sont étudiés pour stimuler l'immunité cellulaire chez les séronégatifs.

VII.2.2.a La séroprophylaxie

Les Ig sont utilisées dans les XLP des individus séronégatifs ou ayant développé une agammaglobulinémie après l'infection à l'E.B.V.. Les perfusions d'Ig permettent de prévenir soit l'infection soit les LPD (20).

Les anticorps monoclonaux contre les antigènes des cellules B transformées ont été testés dans le syndrome de Wiskott-Aldrich. L'association à l'IFN α permet de prévenir les LPD des immunodéprimés (20).

Les Ig neutralisants les gp350/320, les V.C.A., les E.B.N.A. (2, 3, LP), les L.M.P. ont été utilisés dans le X-L.P., le W.A.S., le S.C.I.D. et les transplantations d'organes (20).

En règle générale, les anticorps sont utilisés en prophylaxie et en thérapie dans les stades peu avancés de la maladie.

VII.2.3. LES VACCINS

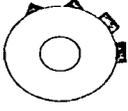
Le principe est une stimulation du système immunitaire par des virus tués, ou par des antigènes viraux ou membranaires (20).

Les virus tués: un vaccin à base de particules virales est difficile à réaliser avec l'E.B.V. pour les raisons suivantes:

- l'obtention d'une quantité suffisante de virus dans les cultures est impossible (20);
- vue l'opportuniste et la fréquence des réactivations, il est difficile de prévoir la réaction du vaccin chez les individus.

La transgénie: elle consiste à inoculer un gène spécifique d'antigène dans un autre virus: virus de la vaccine, virus de la varicelle et du zona (VZV). Le gène de la gp350/320 a été testé avec le VZV. On obtient des vaccins bivalents. Ce sont des vaccins en étude.

Figure 20: Immunisation prophylactique pour des tumeurs associées à E.B.V. (30).

Vaccin	Antigène	Réponse
 virus de la vaccine	 antigènes des cellules épithéliales de l'hôte et de vaccine	immunité anti-vaccine
 virus de la vaccine et gène(s) de EBV	 vaccine et antigène(s) de EBV	immunité anti-vaccine et EBV

! Le virus de la vaccine transfecté avec des gènes EBV infecte des cellules épithéliales de l'hôte ce qui aboutit à l'expression de produits des gènes d'EBV et l'induction d'une immunité anti-EBV (humorale et cellulaire). Même si ce type d'approche est conçu au départ dans un but prophylactique pour des groupes à haut risque, il peut être utilisé pour stimuler la réponse immunitaire antivirale d'individus atteints de cancer.

Les antigènes: Epstein et Morgan ont utilisé la sous-unité gp340 dans les X-L.P. et S.C.I.D. mais le résultat n'a pas été satisfaisant.

Les M.A.s sont en étude pour leur action génératrice d'anticorps neutralisants (dépendant ou non du complément) et de l'activation de la CCDA (**16**). Il y a une possibilité de prophylaxie des M.I.F, des infections tumorales.

Les E.B.N.A.s (2,3A, 3B, 3C, LP) et les L.M.P. 1 et 2 sont en étude. On pense stimuler la cytotoxicité médiée par les cellules T.

A l'heure actuelle, tous les vaccins sont en expérimentation et permettront de prévenir les cancers et les mononucléoses fatales.

VII.2.4. CAS DE L'IMMUNODEPRIMES

Dans ces cas, l'approche est variable. Il n'y a pas de possibilité de vaccination. La prophylaxie par les antiviraux et les immunoglobulines s'impose. L'interféron- α est souvent associée à la sérothérapie.

Les greffes de moelle osseuse (allogéniques surtout) sont les moyens prophylactiques les plus sûrs dans le S.C.I.D. et le W.A.S. (**1**).

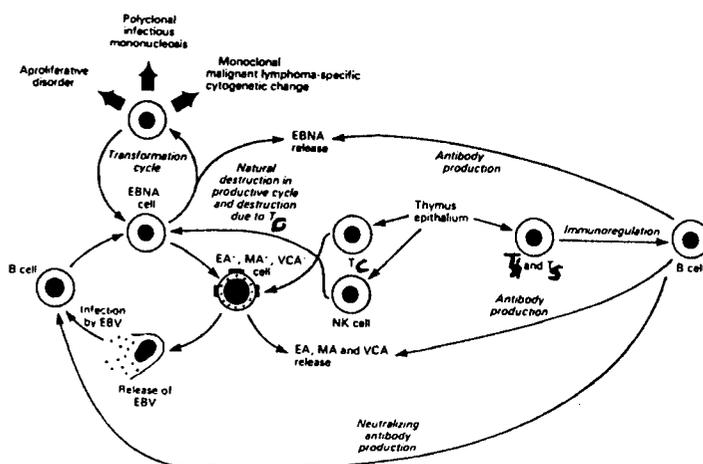
VIII. CONCLUSION

Le virus d'Epstein-Barr constitue un cas d'opportunisme qui mérite plus d'investigation. Il est ignoré du public du fait du caractère bénin de la majeure partie des infections. Dans le domaine médical, on se rend compte actuellement de l'ampleur des pathologies impliquant le virus.

L'ubiquité des infections fait que l'on a des difficultés à comprendre les caractéristiques immunologiques de l'E.B.V.. Les mécanismes de l'immortalisation, de l'activation du système immunitaire et de la cancérisation demandent plus d'investigation. Si on sait que les cellules immunitaires sont les piliers de la lutte antivirale et antitumorale, il est difficile de maîtriser le mécanisme d'activation.

E.B.V. se joue de la défense immunitaire. IL profite des défauts de cette défense, particulièrement chez l'immunodéprimé, pour se réactiver et entraîner des maladies cancéreuses. On peut résumer le mécanisme de l'interaction entre le virus et l'hôte par un schéma (Figure 21, page 53):

Figure 21: Mécanisme immunopathologique d'E.B.V. (9).



Le défaut immunitaire (défiance des cellules cytotoxiques) favorise le cycle de transformation du virus conduisant à la mononucléose infectieuse et aux tumeurs (L.B., C.N.P.) ainsi qu'aux maladies lymphoprolifératives. Les causes d'une dépression immunitaire ainsi que les facteurs qui la favorisent sont nombreux. Il est donc difficile de les prévenir notamment dans les pays endémiques dont le cas mériterait plus d'attention. En effet, l'éradication de la prolifération du virus ne peut se faire que par une lutte efficace contre des fléaux comme la malaria, le S.I.D.A. et la malnutrition.

La première prévention consisterait donc -particulièrement en Afrique où leur incidence est plus forte- dans l'amélioration de la situation économique et des soins de santé primaire. Cette tâche sera longue et ardue mais on peut cependant terminer sur une note plus optimiste car, fort heureusement, l'E.B.V. est sensible aux antiviraux classiques.

Il nous permet de comprendre l'immunopathologie des virus, surtout des virus opportunistes, et nous offre de nouvelles perspectives dans la recherche des vaccins.

BIBLIOGRAPHIE

1. David T. Purtillo; R. Scott Stobach; Motohiko Ckane & Jack R. Davis.
Biology of disease: Epstein-Barr Virus associated lymphoproliferative disorders.
Laboratory investigation, Vol. 67, N°1, P.5., 1992.
2. P. Morand & J. M. Seigneurin
Biologie du virus d'Epstein-Barr.
Ann.Biol. Clin., 1989, 47, 421-427.
3. Gertrude H., Werner H & Evelyne T. Lenette.
The Epstein-Barr Virus
Scientific American, 1979, 241, 1:40-51.
4. A. Mamette; Pseud Coll.
Le virus d'Epstein-Barr
Dans Virologie médicale, 14è édition, 1992.
5. Duncan J. Mc Geoch.
The genomes of human herpes viruses: contents, relationships and evolution.
Ann. Rev. Microbiol., 1989, 43:235-65.
6. V. Schuster & H. W. Kreth.
Epstein-Barr virus infection and associated diseases in children (Pathology, epidemiology and clinical aspects).
Eur. J. Pediatrics (1992), 151:718-725.
7. Niedermeyer H.; FelL.B.aunc; Hansman M. L. & Kraus I.
Influence of E.B.V. genome on patient survival in Hodgkin's disease.
Verh DTSCHE Pathol.:1992; 76, p173-6.
8. Guy de THE
The epidemiology of Burkitt's lymphoma: evidence for a causal association with Epstein-Barr.
Epidemiology review: 1979:Vol I, 1979, p53-54.
9. D. T. Purtillo; G. Manolova; Y. Manolova; S. Harada; H. Lipscom & E. Tatsumi.
Role of Epstein-Barr virus in the etiology of Burkitt's lymphoma.
Dans International agency for research; p231-247.
Burkitt's lymphoma: a human cancer model, 1985.
10. Harald zür Hausen
Viruses in human cancers: Epstein-Barr virus and human tumours.
Sciences, cancers; Vol. 254, Nov. 1991, p168-69.
11. Guy de Thé M.-D., Ph D.
Epidemiology of Epstein-Barr virus and associates diseases in man: p25-108
Dans The herpes virus, edited by Bernard and Reizman, Vol. I, 1982.
12. Permeen A. M.; Sam CK.; Pathmanathan R.; Prasad U. & Wolf H.
Detection of E.B.N.A. in nasopharyngeal carcinoma.
J. Viral. Methods, 1990 march, 27(3), p261-7.

13. Chan S.H.
Etiology of nasopharyngeal carcinoma
Ann. Acad. Med. Singapore: 1990 march, 19(2), p201-7.
14. Ercole Brusamolino; Guido Pagnucco & Carlo Bernasconi.
Secondary lymphomas: a review on lymphoproliferative diseases arising in immunocompromized hosts: prevalence, clinical features and pathogenetic mechanisms.
Haematologica, 1989, 74:605-22.
15. Ursula Zimmer; Hans K. Adldinger; GiL.B.ert M. Lenoir; Michele V.; M. V. Knebel-D.; G. Laux; Claudes D. & Georg. W. B.
Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus.
Virology, 154, 56-66 (1986).
16. Mohamed Abdel-Hamid; Jian-Jing Chen; Niel Constantine; Mohamed M. & Nancy Raab-Traub.
Virology, 190, 168-175 (1992).
17. Donald E. Mosier; gASTon R. Picchio; Stephen M. B.; Ryoko Bayashi & Thomas J. Kipps.
Epstein-Barr Virus induced human B-cell lymphomas in SCID Mice: reconstituted with human peripheral blood leukocytes.
Cancer research (suppl)52, 5552s-5553s, october 1, 1992.
18. Denis D. Weisenburger.
Pathological classification of non-hosgkin's lymphoma for epidemiological studies.
Cancer research (suppl)52, 5552S-5553S, october 1, 1992.
19. David Liebwitz & Elliott Keff.
The Epstein-Barr virus.
The human herpes virus, p107-172.
20. Masami Takei; Howard Dang & Mickael J.
Autostimulatory growth factors produced by Sjörengen's syndrome B-cell lines.
Clinical Immunology and Immunopathology, 53, 123-135(1989).
21. M. Simon, C. R. Bartram; W. Friedrich; R. Arnold; W. Hampl; H. K. Müller-H. & B. Heymer.
Fatal B-cell lymphoproliferative syndrome in allogenic marrow graft recipients: a clinical, immunobiological and pathological study.
Virchows Archiv. B-cell pathol (1991)66:307-319.
22. S. Cran.
Infection par H.I.V. et S.I.D.A.
A. Historique, définitions et classification.
B. Histoire naturelle de l'infection à HIV chez l'adulte.
Dans Les aspects récents des maladies sexuellement transmises.
Acta Urologica Belgica, Vol. 61, N°1-2, 1993.
23. Santé et Communauté: dossier S.I.D.A., octobre 1987. **N°5**
24. J. F. Mowbray & G. E. Yousef.
Immunology of postviral fatigue syndrome.
British Medical Bulletin (1991) Vol. 47, N° 4, pp886-894.

25. S. Lemerle; F. Bernauden; L. Papay-Paillerets; J. B. Lobut; E. Doppelt & Ph. Reinert.
Syndrome d'activation macrophagique lié au virus d'Epstein-Barr.
Annales de Pédiatrie, Vol. 36, octobre 1989, p539-43.
26. Werner Henle; M. D., & Gertrude Henle, M. D.
Immunology of Epstein-Barr virus
Dans The herpes virus, edited by Bernard Zoirman, Vol. I, 1982.
27. Fernando de Ory & José M. Echevarria.
Rapid diagnosis of E.B.V. virus infections: comparison of two commercial methods.
Serodiagnosis and immunotherapy, Vol. 4, 1990, p131-135.
28. Louise Pedneault; M. D.; Benz Katz; M. D. & George Miller, M. D.
Detection of Epstein-Barr virus in the brain by the polymerase chain.
Annals of neurology, Vol. 32, N°2, august 1992.
29. Jonathan Brostoff; Glenis K. Scadding; David Male & Ivan M. Roith.
Immunologie clinique, 1993.
Traduit de l'anglais par Ernst Hein et révisé par Pierre Galanad.
30. Jean-François Bach.
Immunologie.
Médecine Science: Flammarion 1989.
31. James E. Robinson, M. D., & Gertrude Henle, M. D.
Biology of lymphoid cells transformed by Epstein-Barr virus.
Dans The herpes virus, edited by Bernard Reizman, Vol. I, 1982.
32. Wolfgang H. & Bill Sugden.
Genetic analysis of immortalizing fonction of Epstein-Barr virus in human B lymphocytes.
Nature, Vol. 340, 3 august 1989.
33. Litwin V.; Gumpez J.; Partham P.; Phillips J. H. & Lanier L. L.
Specificity of HLA class I antigen recognition by human N.K. clones: evidence for cloned heterogeneity, protection by self and non-self alleles, and influence of the target cell type.
J. Exp. Med., 1993 oct., 178(4), p1321-36.
34. Scala G.; Quinto I.; Ruocco M. R.; Arcucci A.; Mallardo R.; Caretto P.; Forni G. & Venuta S.
Expression of an exogenous interleukin gene in human Epstein-Barr virus B cells confers growth advantage and in vivo tumorigenicity.
J. Exp. Med., 1990, Jul. 1, 172(1), p61-8.
35. Strigeki Keizumi; Shygeyoshi Fujiwara; H. Kikuta & M. Okano.
Production of human monoclonal antibodies against Epstein-Barr virus specific antigens by the virus-immortalized lymphoblastoid cell lines;
Virology, 150, 161-169 (1986).
36. Jooss J.; Eiermann Th.; Wagner H. & Kabelitz D.
Interleukin 2 production by alloantigens stimulated CD₄⁺ and CD₈⁺ human T cell subsets: frequency of HLA class I or class II reactive precursor cells and clonal specificity of activated T cells.
Immunology, 1989 oct., 179(4-5), p366-81.

37. Posner M. R.; EL.B.oim H. S. & Tumber M. B.
Epstein-Barr virus transformation of peripheral blood B cells secreting antibodies reactive with cell surface antigens.
Autoimmunity, 1990(2), p149-58.
38. Maria Teresa B.; Maria Grazia M.; Andrew M.; Bror M.; George Klein & Eva Klein.
Epstein-Barr virus (E.B.V.) antigens processed and presented by B cells, B blASTs, and macrophages trigger T cell-mediated inhibition of E.B.V.-induced B-cell transformation.
Journal of Virology, Mar. 1990, p1398-1401.
39. Reisbach G.; Sindermann J.; kremer J. P.; Hultner L.; Wolf H. & Dormer P.
Macrophage colony stimulating factor (CSF-1) is expressed by spontaneously cut grown E.B.V.-B cell lines and activated normal B lymphocytes.
Blood, 1989, aug. 15, 74(3), p959-64.
40. Glen R. Nemerow; James J. M. III; Phillip W. D. & Neil R. C.
Soluble recombinant CR2 (CD21) inhibits Epstein-Barr virus infection.
Journal of Virology, Mar. 1990, p1348-1452.
41. M. Rodrigues; R. S. Nussenzweig & F. Zavala.
The relative contribution of antibodies, CD4+ and CD8+ T cells to sporozoite induced protection against malaria.
Immunology, 1993, 80, 1-5.
42. S. Picot; F. Peyron; A. Donaldille; J.-P. Vuillez; G. Barbe & P. Ambroise Thomas.
Chloroquine induced inhibition of the production of TNF, but not of IL-6, is affected by disruption of iron metabolism.
Immunology, 1993, 80, 127-133.
43. M. Cordier; A. Calender; M. Billaud.
Stable transfection of Epstein-Barr virus (E.B.V.) nuclear antigen2 in lymphoma cells containing the P3HR1 genome induces expression of B-cell activation molecule CD21 and CD23.
Journal of Virology, Mar. 1990, p1002-1013.
44. Stuart Kaplan; Kevin Hyman; Ruth Brooks & Mariko W.
Monoclonal IgM, IgG and IgA human rheumatoid factors produced by synovial tissue derivated E.B.V. transformed B cell lines.
45. A. C. M. Kroes; M. L. Brouwer; M. Van Batenburg & A. H. M. M. Balti.
Primary Epstein-Barr Virus infection in n immunosuppressed patient: symptoms, serology, and T cell response.
The Journal of Infection diseases, 1991, 163:1385-1387.
46. Dona F. Patton; Pamela S.; Nancy Raab-Traub & Lionel R.
Defective viral D.N.A. in Epstein-Barr virus associated oral hairy leucophakia.
Journal of virology, jan. 1990, p397-400.
47. Darryl Schibata; Lawrence M. Weiss & Bharat N. Nathwani.
Epstein-Barr virus in benign lymph node biopsies from individuals infected with the human immunodeficiency virus is associated with concurent a subsequent development of non-hodgkin's lymphoma.
Blood, Vol. 77, N°7 (April 1), 1991, pp1527-1533.
48. Elliott Kieff, M. D., Ph.D. & Timothy Dambauch.
Biochemistry of Epstein-Barr virus.
Dans The herpes virus, edited by Bernard Zoizman, Vol I, 1982.

49. Nasopharyngeal carcinoma etiology and control.
International agency for research on cancer.
Editor = G. De Thé, Yito.