

Infections par le CMV et l'EBV

Le cytomégalovirus (CMV) et le [virus](#) d'Epstein Barr (EBV) appartiennent à la famille des *Herpesviridae*, pourvus d'un ADN bicaténaire linéaire, avec une capacité de latence après la phase d'infection primaire. La pathogénicité de ces virus est surtout liée au rôle essentiel que joue l'immunité cellulaire dans la réplication virale : quand celle-ci est déficiente, le risque de réactivations virales graves et récurrentes est très élevé.

1. Épidémiologie

1.1. Infection à CMV

L'infection par le CMV est ubiquitaire, avec une prévalence de l'ordre de 100 % dans le sous-continent africain et des disparités liées aux conditions socio-économiques (prévalence inversement proportionnelle au niveau économique).

L'homme est le seul réservoir du virus, la transmission est donc uniquement interhumaine. La transmission se fait le plus souvent par voie respiratoire (gouttelettes de salive) mais aussi par voie sexuelle, par l'urine ou le lait maternel. Le risque de transmission du virus de la femme enceinte au fœtus est de l'ordre de 40 %, le plus souvent par voie hématogène transplacentaire. Le CMV peut aussi se transmettre lors de la greffe d'organes solides et beaucoup moins souvent par transfusion à cause de l'utilisation de plus en plus fréquente de concentrés globulaires déleucocytés (voir le chapitre « [Transmission des infections](#) »).

Environ 20 % de la population infectée excrète du virus de façon continue ou intermittente, sans avoir de manifestation clinique.

1.2. infection à EBV

Tout comme celle du CMV, la séroprévalence de l'EBV est corrélée au niveau socio-économique de la population, soit quasiment de 100 % dans le continent africain. Environ 20 à 25 % des personnes infectées excrètent le virus de façon asymptomatique. La transmission s'effectue principalement par voie salivaire, exceptionnellement par voie sanguine ou sexuelle.

La primo-infection intervient le plus souvent lors de la petite enfance (50 % des moins de 5 ans ayant des anticorps), puis un pic de contamination s'observe à l'adolescence et chez l'adulte jeune.

2. Physiopathologie

Les deux virus présentent des caractéristiques physiopathologiques communes. Leur cycle viral se partage en trois phases :

- la phase de primo-infection, pouvant être inapparente ou symptomatique. À cette phase, la dissémination de ces deux virus s'effectue par voie hématogène ;
- la phase de latence (ou persistance), au cours de laquelle l'expression du génome viral se limite à quelques gènes de latence. L'ADN viral ne se réplique pas et la persistance s'effectue dans les macrophages et les cellules mononucléées circulantes (monocytes) pour le CMV, dans les lymphocytes B mémoires et certaines cellules épithéliales pour l'EBV ;
- la phase de récurrence, de fréquence variable. L'expression clinique est entièrement liée au statut immunitaire de la personne infectée. En effet, la gravité des récurrences du CMV (atteintes tissulaires) et de l'EBV (processus lymphoprolifératifs) est conditionnée à l'existence d'un déficit de l'immunité cellulaire T, par exemple une infection par le VIH, une transplantation ou une corticothérapie. En l'absence d'immunodépression, les récurrences du CMV et de l'EBV sont toujours asymptomatiques.

3. Clinique

3.1. Chez l'immunocompétent

La **primo-infection à CMV** est le plus souvent asymptomatique. Les formes symptomatiques présentent les caractéristiques suivantes :

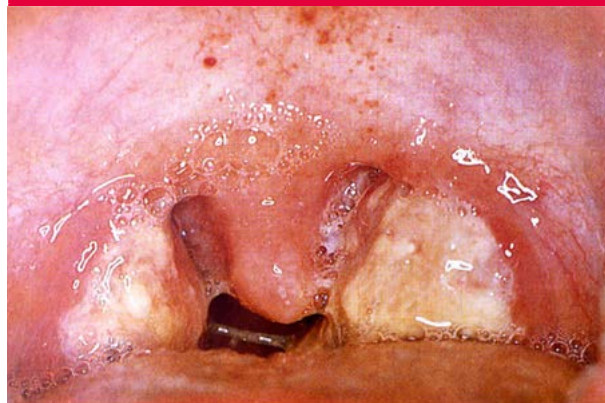
- fièvre isolée avec ou sans [syndrome mononucléosique](#) clinique (asthénie, myalgies, adénopathies, rarement angine, pharyngite) et biologique (hyperlymphocytose à gros lymphocytes hyperbasophiles, thrombopénie, neutropénie) ;
- hépatite cytolytique peu cholestatique ;
- avec une fréquence moins grande : complications de la primo-infection telles qu'une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une [arthrite](#), une [myocardite](#) ou une [péricardite](#), une [pneumopathie](#) interstitielle, une colite ulcéreuse, une anémie hémolytique, ou encore un syndrome d'activation macrophagique (comme avec tous les Herpesvirus).

Chez la [femme enceinte](#), l'infection par le CMV (surtout la primo-infection) entraîne un fort risque d'embryo-fœtopathie chez l'enfant. Le nouveau-né présente un syndrome infectieux polyviscéral avec une microcéphalie, une surdité et des calcifications intracrâniennes (voir le chapitre « [Infections néonatales](#) »).

La **primo-infection à EBV** a, elle, une présentation clinique très classique quand elle est symptomatique et prend le nom de mononucléose infectieuse (MNI), associant :

- une fièvre avec asthénie, [angine](#) classiquement pseudo-membraneuse, pétéchies du palais et œdème de la luette (photo 1) à différencier dans les formes sévères de l'angine de la [diphthérie](#) ;
- une [splénomégalie](#) (50 % des cas) ;
- des [adénopathies](#) disséminées, prédominant au niveau cervical ;
- un [exanthème](#) maculeux ou maculo-papuleux spontané du tronc et de la racine des membres (5 à 10 % des cas) ou provoqué par la prise d'amino-pénicilline ;
- le tout associé à un syndrome mononucléosique biologique.

Photo 1. Angine pseudo-membraneuse avec purpura du palais due à EBV



La **MNI** guérit en 3 semaines, laissant la place à une asthénie qui peut durer plusieurs mois.

Moins fréquemment, une primo-infection à **EBV** peut se manifester par :

- une [hépatite](#) cytolytique ;
- des anomalies hématologiques (anémie auto-immune, thrombopénie, syndrome d'activation macrophagique) ;
- la présence d'une cryoglobulinémie ;
- une rupture de rate, rare mais classique.

Encore plus rarement, il peut être retrouvé :

- une péricardite ou une myocardite ;
- une polyradiculonévrite type syndrome de Guillain-Barré, une encéphalite, une paralysie faciale, une méningite lymphocytaire.

Deux entités cliniques sont particulières aux pays tropicaux : le lymphome de Burkitt et le cancer du naso-pharynx, tumeurs pour lesquelles le rôle oncogène de l'EBV est maintenant bien documenté (voir le chapitre « [Infections tropicales et cancers](#) »).

3.1.1. Le lymphome de Burkitt (LB)

Ce lymphome à cellules B touche principalement les enfants entre 2 et 14 ans vivant dans les pays d'Afrique inter-tropicale mais aussi dans certaines îles du Pacifique (Nouvelle-Guinée) et il est plus fréquent en zones de forêts. La zone d'endémie africaine est située entre 10-15° de latitude Nord et Sud, à une altitude inférieure à 1 500 mètres et à une température moyenne supérieure à 16 °C (« ceinture » du LB). Les pays les plus touchés sont l'Ouganda (incidence : 13/100 000) et le Nigeria (incidence 15/100 000 enfants de 5 à 9 ans).

Le rôle de l'EBV a été affirmé du fait de son pouvoir transformant des lymphocytes B, de la présence de son génome dans les cellules cancéreuses et de la corrélation entre le LB et la positivité de la sérologie EBV. Le paludisme aurait un rôle adjuvant par le biais de la stimulation polyclonale B et l'immunosuppression des lymphocytes T. Le LB est l'un des principaux cancers observés au cours de l'infection par le [VIH](#).

Les localisations maxillo-faciales sont les plus fréquemment retrouvées (80 % des cas), avec des tumeurs délabrantes (atteintes orbitaires, chute des dents) mais peu douloureuses (photo 2). Les formes bilatérales sont fréquentes. La croissance du LB est extrêmement rapide. Les autres localisations, de plus mauvais pronostic, peuvent être abdominales, neuro-méningées, voire thyroïdiennes, spléniques ou osseuses, ces dernières restant exceptionnelles au cours du LB endémique.

Photo 2. Lymphome de Burkitt maxillaire
(Collection IMTSSA Le Pharo Marseille)



Le traitement repose avant tout sur la chimiothérapie. Le LB est très sensible au cyclophosphamide en monothérapie. Les rechutes sont fréquentes mais chimiosensibles. La polychimiothérapie et la chirurgie sont moins utilisées. La seule prévention est la réduction du paludisme, cofacteur expliquant partiellement la répartition du LB.

3.1.2. Le cancer du nasopharynx

Il touche plutôt les adolescents après 15 ans et les adultes jusqu'à 25 ans puis après 40 ans, chez lesquels l'implication de facteurs génétiques et environnementaux s'ajoute à celle de l'EBV dans le processus de carcinogénèse.

Il existe des zones à haut risque comme la Chine du Sud (prévalence de 12 à 26/100 000) et l'Asie du Sud-Est (population d'origine cantonaise de la Malaisie et de la Thaïlande) et à risque moyen (pourtour sud de la Méditerranée, Afrique de l'Est).

Le risque co-carcinogène des nitrosamines du poisson fumé est évoqué.

Il se manifeste souvent initialement par des adénopathies cervicales ou des signes d'envahissement locorégional (otalgies, obstruction nasale, atteinte des paires crâniennes). Ce type de tumeur entraîne des métastases osseuses et pulmonaires.

Le traitement, reposant avant tout sur la radiothérapie, est rarement accessible aux populations démunies des pays tropicaux.

3.2. Chez l'immunodéprimé

C'est l'immunodépression cellulaire T qui fait toute la gravité de l'expression clinique des récurrences à CMV ou EBV.

3.2.1. Le CMV

- **Infection par le VIH :** des récurrences à CMV constituant la maladie à CMV avec atteintes tissulaires sont possibles chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4⁺ < 50 mm³ :
 - rétinite à CMV (anomalies spécifiques au fond d'œil) ;
 - atteintes digestives (colite, œsophagite, cholangite) ;
 - atteintes pulmonaires (pneumopathie interstitielle), cardiaques (myocardite), neurologiques (encéphalite, myélite, polyradiculonévrite), beaucoup plus rares (voir le chapitre « [Infection par le VIH et Sida](#) »).
- **Grefe d'organes et de moelle :** la maladie à CMV peut survenir quand le patient CMV-négatif reçoit un organe ou une moelle CMV-positif ou par réactivation du virus latent chez le receveur. L'expression clinique de l'infection par le CMV peut aller de la symptomatologie d'une primo-infection à l'atteinte tissulaire majeure dont, en particulier, la pneumopathie interstitielle. La maladie à CMV favorise le rejet du greffon et les surinfections bactériennes ou fongiques.

3.2.2. L'EBV

- **Infection par le VIH :** l'EBV est associé aux lymphomes fréquemment de haut grade de malignité (lymphomes non hodgkiniens de localisation ganglionnaire, cérébrale...). Il est aussi responsable de la leucoplasie chevelue de la langue qui régresse totalement sous antirétroviraux.
- **Greffes d'organes :** l'EBV favorise l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs.

4. Diagnostic (tableau 1)

Tableau 1. Méthodes diagnostiques biologiques				
	Biologie	Sérologies	Quantification virale	Histologie
Infections à CMV	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome mono-nucléosique - Neutropénie - Thrombopénie - Cytolyse hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> - Séroconversion ou réactivation : IgM - Infection ancienne : IgG - Datation de l'infection : test d'avidité des IgG - Isolement viral avec recherche de l'effet cytopathogène et mise en culture (10-21 jours) 	<ul style="list-style-type: none"> - PCR (polymerase chain reaction) temps réel sur sang total, urines, liquide céphalo-rachidien (LCR), etc 	Inclusions à CMV sur tissus de biopsies, confirmation avec immunohistochimie
Infections à EBV	Idem CMV	<ul style="list-style-type: none"> - Infection aiguë : IgM antiVCA - Infection chronique : IgG antiVCA + Ig G antiEBNA - MNI-test : recherche d'IgM (Se = 50-85 %) 	PCR en temps réel sur sang total	Hybridation ARN <i>in situ</i> pour recherche d'EBER (Epstein Barr Early RNA) sur tissu lymphomateux

5. Traitement. Évolution (tableau 2)

5.1. Traitement curatif (voir le chapitre « Antirétroviraux »)

5.1.1. Infection à CMV

- Il n'y a pas lieu de traiter la primo-infection à CMV chez l'immunocompétent, même chez la femme enceinte où la mise en place d'un traitement antiviral n'a pas montré de bénéfice pour le nouveau-né.
- Le traitement antiviral reste en revanche recommandé chez les patients immunodéprimés présentant une maladie à CMV.

Tableau 2. Traitement curatif des infections à CMV

Nom	Posologie	Effets secondaires	Surveillance
Ganciclovir (Cymévan®) 1 ^{re} intention	5 mg/kg/12 h IV 30-60 min 14-21 j (adaptation à la fonction rénale ++)	Leuconéutropénie +++, thrombopénie, anémie	NFS +++, créatininémie
Valganciclovir (Roalcyte®) - 1 ^{re} intention si rétinite ou forme clinique peu grave sans trouble de l'absorption - Relais forme IV	900 mg/12 h PO 14-21 j	Idem ganciclovir	Idem ganciclovir
Foscarnet (Foscavir®) - 2 ^e intention, surtout si néutropénie - à utiliser si suspicion de résistance au ganciclovir	90 mg/kg/12 h IV 60-90 min (réhydratation), 14-21 j	Insuffisance rénale par tubulopathie, troubles du métabolisme phosphocalcique, syndrome œdémateux, ulcérations génitales, troubles digestifs	Créatininémie, kaliémie, calcémie, phosphorémie, magnésémie, NFS
Cidofovir (Vistide®) - uniquement si rétinite et autres traitements contre-indiqués	5 mg/kg/sem IV 60 min (réhydratation)	Insuffisance rénale par tubulopathie proximale (hydratation et Probenécid®). Uvéite antérieure	Créatininémie (adaptation à la fonction rénale), protéinurie, glycosurie

5.1.2. Infection à EBV

Le traitement est essentiellement symptomatique pour la mononucléose infectieuse (repos au lit), avec adjonction d'une corticothérapie courte à la dose d'1 mg/kg/j en cas de dysphagie très importante ou de complications hématologiques (anémie hémolytique).

Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique de l'EBV dans les pathologies tumorales liées à l'EBV, le traitement étant celui de la pathologie (souvent chimiothérapie).

5.2. Traitement préventif

5.2.1. Infection à CMV

Le traitement préventif n'a lieu d'être que chez les patients immunodéprimés et les femmes enceintes. Il n'existe pas de vaccin ni d'immunoglobulines anti-CMV.

- Patients infectés par le VIH :
 - prophylaxie primaire : elle n'est pas justifiée de façon systématique, sauf si la surveillance de la PCR CMV effectuée tous les 3 mois chez un patient avec un taux de CD4 < 100/mm³ se positive. Dans ce cas, traitement dit « préemptif » en posologie d'attaque ;
 - prophylaxie secondaire : elle est proposée à mi-dose du même traitement (5 mg/kg/j IV pour le ganciclovir, 120 mg/kg/j IV pour le foscarnet, 5 mg/kg toutes les deux semaines pour le cidofovir, 2 comprimés à 450 mg en une prise pour le valganciclovir) tant que dure l'immunodépression.
- Patients immunodéprimés autres que VIH :
 - prophylaxie primaire : dans le contexte de la transplantation d'organes, fournir un greffon de donneur séro-négatif à un receveur CMV négatif (idem pour les transfusions sanguines, associé à une déleucocytation des culots globulaires) ;
 - prophylaxie secondaire : mêmes règles que dans le contexte du VIH ;

- traitement préemptif : instaurer un traitement d'attaque chez tout patient transplanté de moelle ou d'organe présentant une PCR CMV positive au cours du suivi systématique.
- Femmes enceintes : du fait de la gravité des primo-infections à CMV chez la femme enceinte et de l'inefficacité des traitements dans la prévention de transmission à l'enfant, la prévention de l'infection par le CMV repose sur l'observance de règles d'hygiène, sur le contrôle du statut sérologique des femmes débutant un travail en crèche ou en collectivité (et discuter l'éviction en cas de négativité) et de la contre-indication de transfusions non CMV négatives (voir le chapitre « [Infection et grossesse](#) »).

5.2.2. Infection à EBV

Il n'existe ni vaccin ni immunoglobulines anti-EBV.

Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>

https://lymphoma.org/wp-content/uploads/2021/12/LRF-Burkitt-Lymphoma_Factsheet.pdf

▲