



HAL
open science

Le virus Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse : rôle du pharmacien d'officine

Margaux Andrieux

► **To cite this version:**

Margaux Andrieux. Le virus Epstein-Barr dans la mononucléose infectieuse : rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01289389

HAL Id: dumas-01289389

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01289389v1>

Submitted on 16 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 Septembre 2015

Par

Margaux ANDRIEUX

Née le 22 Mars 1989, à Saint-Michel (16)

<p>LE VIRUS EPSTEIN BARR DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE</p>
--

Directeur de thèse :

Madame Françoise TESSIER

Membres du jury :

Madame DUBOIS	Professeur	Présidente
Madame TESSIER	Maître de conférences	Directeur
Monsieur CLAVE	Docteur en pharmacie	Assesseur

REMERCIEMENTS

A mon jury,

A ma directrice de thèse, Madame TESSIER Françoise, maître de conférence,

Merci de m'avoir fait l'honneur de m'accompagner tout au long de cette thèse. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre gentillesse. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A ma présidente de thèse, Madame DUBOIS Véronique, Professeur,

Merci de m'accorder l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Jean-François CLAVE, Docteur en pharmacie,

Après m'avoir formée pendant toutes ces années, merci d'avoir bien voulu me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également pour tous les conseils que vous avez pu me donner, mais aussi pour le plaisir que vous avez à nous transmettre vos connaissances au quotidien.

A ma famille,

A mes parents, parce que sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci de m'avoir permis de partir réaliser ces études pourtant loin de vous. Je n'ai jamais osé demander un relevé d'appel maman, je ne suis pas sûre qu'ils arriveraient à tout comptabiliser. Merci à toi aussi papa, d'avoir laissé partir ta petite fille. Merci pour tout, d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours soutenue et d'avoir cru en moi. Avec tout mon amour, merci à vous.

A mes frangins, Rafaël et Sacha, même si vous n'en avez pas encore conscience et que la distance ne me permet malheureusement pas de vous voir souvent, chaque moment passé avec vous est un bonheur, un vrai petit bol d'air.

Sans oublier Hervé et Estelle, merci également pour tout votre soutien et de m'avoir permis d'accomplir tout ça.

A mes grands-parents, mamie Claudine et papi Marcel, pour toutes les années qui ont précédé mes études, mais aussi pour toutes les fois où quand je rentre, vous me cuisinez de bons petits plats. Merci pour tout.

A mamie Cécile, parce ce que tu es notre petite mamie et que quand on vient te voir, il y a toujours du chocolat ou des bonbons de toutes les couleurs. Mais aussi pour toutes ces tartines beurre-chocolat qui ont bercé notre enfance, à moi mais aussi à tous mes cousins j'en suis sûre. A papi Guy, qui veille sur nous chaque jour.

A toute la famille Andrieux, beaucoup trop grande pour être énumérée ici, ou alors il faudrait que j'écrive une deuxième thèse ! Pour toutes ces réunions de famille que j'aime tant et qui sont toujours un vraiment de plaisir, de partage et de rigolade.

A mes tatas Nath et Isa et mes oncles Domi et Eric, pour tous ces moments passés avec vous qui sont toujours un réel plaisir. Mais aussi Nath, pour tous ces lundis passés toutes les deux à Bordeaux. A mes cousins ***Silvain, Tom et Maëlla***, pour tout ce qu'on a partagé pendant notre enfance et toutes ces bêtises qu'on a pu faire!

A mes amis,

A mes amis angoumoisins, Ambre, Marie, Monguis, Vico, Louis, Mathieu, Juliette, Madou, Sandra, Lisa. Même si nos vies ont pris des chemins différents, ne nous permettant plus de nous voir très souvent, c'est toujours un plaisir de vous retrouver ! J'espère qu'on aura l'occasion de le faire encore longtemps.

Aux bordelais rencontrés dès la première année qui occupent aujourd'hui une grande place...

Laura Minet bien sûr, mon alter-égo. Pour tous ces moments de complicité qu'on a pu partager et qu'on partagera encore longtemps. Pour avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments. Un soutien sans faille.

Adrien, dire que le premier jour où je t'ai vu tu es venu faire la vaisselle chez moi et tu es parti. Si j'avais su ce jour là qu'on deviendrait autant ami, je t'aurais aussi dit demander de passer l'aspi. Ahah. Merci pour toutes ces fois où tu m'as transportée sur ton scooter, les soirées, les restos, et toi aussi, merci d'être toujours là pour moi. Aux longues années qu'on a encore à partager.

Au quintuor de choc, Popo, Leslie, Cécile et Laura, même si aujourd'hui il y'en a trois qui nous ont lâché pour le Nord de la France. Pour tous ces moments passés ensemble, les soirées, les Wei, les fêtes, les apéros dinatoires, les rires et même les vacances (sans oublier les haricots verts) ! J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres et qu'on aura l'occasion de faire part de notre talent de Spice Girls à nos mariages respectifs !

A Florent, pour toutes les madeleines que l'on fête ensemble depuis 8 ans maintenant mais aussi pour tes coupes de cheveux pour ainsi dire mythiques, pour tous les bonbons que j'ai pu manger chez toi, les fous rires partagés, mais aussi pour ces dimanches soirs passés chez moi. Ne change rien mon petit Floflo, merci pour cette belle amitié.

A ceux rencontrés au fil des ans mais tout aussi présents aujourd'hui,

Les filles : Tata, Consti, Alexia, Fio, Marie Laure, Oihana, Emma, Julie, Mathoumata...
Pour tout ce qu'on a pu partagé ensemble, les soirées, les cours, les heures interminables de BU, les tea-time chez tata, les confidences, les rires, les pleurs. Mais aussi pour tout ce qui caractérise chacune d'entre vous. ***Tata*** pour ton rire, tous ces bons petits plats, ces soirées passées chez toi et ces vacances qui nous attendent. ***Consti***, pour toutes les recettes gourmandes que tu m'as fait découvrir, pour ton mental d'acier et les rires

partagés, notamment en Croatie. **Alexia**, l'aventurière canadienne, pour ta spontanéité et ton naturel qui me font tant rire. A peine partie tu nous manques déjà ! **Fiofio**, pour toutes ces folles soirées passées avec toi, j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres ! **Marie-Laure**, pour toutes ces fois où tu as froid ;) et les weekends passés au Ferret. Et surtout parce que j'adooore t'embêter. **Oihana**, pour tous ces examens passés à deux, tes « pareil » à la fin de chaque phrase et les thés à la coloc'. **Emma**, pour toutes ces soirées où tu m'as tant fait rire, ces weekends à Paris et nos secrets de bourrées. **Mathoumata**, pour m'avoir soutenu face aux garçons dans la coloc' bisontine et nos discussions tardives sans oublier le « bonne nuit ».

Et pour toutes ces choses que j'oublie, merci pour tout les filles, ne changez rien !

Mais aussi aux garçons, Quentin, Mathieu, Damien, Hugo, Aurélien, Julien, Toto, Dodo, Jordi. Pour toutes ces soirées qu'on a pu faire ensemble. Merci notamment à Aurélien, Hugo, Jordi et Damien pour tous ces moments passés à la coloc, des soirées aux innombrables belotes. Merci **Quentinou** pour toutes ces soirées et ces bons petits plats que tu m'as fait à Psychotte, dire que t'es le dernier que j'ai réellement connu, je suis triste de ne plus avoir mon voisin préféré maintenant ! A **Mathieu Labussière**, pour tous les bons petits plats que tu nous as si soigneusement préparés à Besançon et parce que si t'étais pas là je ne pourrais pas aussi bien me moquer de Quentin ! Ahah **A Damien**, parce que tu es trop une bonne copine ;) toujours à l'affut du moindre secret ! Pour tous ces moments passés avec toi où tu me fais tant rigoler. **A Yougooooo**, pour tous les TPs et les examens qu'on a passé ensemble et pour toutes les fois où tu penses à moi à la gare d'Angoulême. **A Aurélien**, pour tout ce qu'on a pu partager. **A Frofro**, parce que t'es toujours autant à l'ouest et c'est toujours aussi drôle, pour tous les fous rires que tu m'as donnés à Besançon. **A Dodo**, pour ton rire si communicatif ! Merci pour tout les gars !

To be continued..!

A la pharmacie de l'Alouette,

Merci à **Mr Bordenave et Mr Roumazeilles** de m'avoir fait rentrer dans cette belle officine. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Merci à mes patrons : **Mr Clavé, Mr Dufour, Mr Demeester, Mr Duverger**, pour tout ce que vous m'apprenez chaque jour et merci de bien vouloir supporter mes chansons à longueur de journées !

Merci à toutes les préparatrices : **Vivi, Mag D, Meumeu (et Sacha bien sûr), Tutu, Julie, Jenni, Jean-Luc, Let-it-Be, Soso, Fafa, Magalie H, Nono, Jessica, Sandra, Emilie, Lorna, Titi et la doyenne Agnès ;)**. Merci les filles de m'avoir intégré dans cette belle équipe, l'Alouette ne serait pas l'Alouette sans vous ! **Merci particulier à Meumeu**, pour ton rire communicatif qui te va si bien. Une chose est sûre avec toi on ne s'ennuie jamais ! **Merci mon Léné** pour ta fraîcheur, tes histoires rocambolesques et nos rires partagés. Comme tu dis, une jolie rencontre inattendue !

Merci aussi à mes collègues étudiants de l'époque **Chrichri, Leslie et Dada**. Merci ma petite **Leslie** de m'avoir prise sous ton aile à mon arrivée dans cette grande équipe.

A **Dada**, mon compère de la pharmacie. Pour tous ces moments passés ensemble, du rire, des sushis, en passant par les engueulades, mais aussi les covoit et les soirées ! Ne change rien Johnny !

A **la famille Hamon, Noni, Souvi, Leslie, Glenn, Mo et Eric**. Pour l'accueil chaleureux que vous m'avez fait alors que j'arrivais à peine sur Bordeaux. Parce que sans vous je n'aurais sûrement jamais connu l'Alouette. Merci pour ces années.

A **Chadi**, même si on ne se voit plus très souvent tu vas me manquer mon petit Chacha quand tu vas rentrer. Pour ta joie de vivre et les bons moments passés ensemble depuis la première année. J'espère qu'un jour j'aurai l'occasion de venir te voir !

A **Romain**, mon petit parrain. Pour tous ces moments passés ensemble, ces soirées devant les enfoirés et le plaisir de t'entendre chanter du Vita. J'espère qu'on aura encore l'occasion de passer de bons moments ensemble.

Au **grand saucisson Simon**, tu vois je te l'avais dit ! Pour toutes ces belotes que j'ai eu le plaisir de gagner contre toi et que je gagnerai encore !

Merci « papa Georges », pour tous vos conseils et pour avoir toujours une oreille attentive pour « votre fille ».

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PARTIE I : LE VIRUS EPSTEIN-BARR	
I. Généralités et historique	3
II. Epstein-Barr, un Herpès virus	4
III. Structure du virus Epstein-Barr (EBV)	7
III.1. Structure du virus	7
III.2. Structure antigénique	8
IV. Cycle viral	9
IV.1. Généralités	9
IV.2. Cycle de l'EBV au niveau cellulaire	12
IV.2.a. Généralités	12
IV.2.b. Latence virale	13
IV.2.c. Cycle répliatif	18
IV.3. Cycle biologique in vivo	20
IV.4. Différents types d'EBV	21
V. Immunité	22
V.1. Immunité humorale	22
V.1.a. Les anticorps anti-VCA	22
V.1.b. Les anticorps anti-EA et anti-ZEBRA	23
V.1.c. Les anticorps anti-EBNA	23
V.2. Immunité à médiation cellulaire	24
V.2.a. Les cellules NK	24
V.2.b. Les lymphocytes T	24
VI. Pathologies induites par le virus Epstein-Barr	26
VI.1 Manifestations malignes	27

VI.2 Manifestations chez l'immunodéprimé.....	32
VI.3 Chez les sujets infectés par le HIV	34

PARTIE II : LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE (MNI)

I. Epidémiologie.....	36
II. Clinique.....	37
II.1. Symptomatologie	37
II.2. . Evolution.....	42
III.Diagnostic	42
III.1. Diagnostic différentiel.....	42
III.2. Diagnostic biologique indirect	46
III.2.a.Eléments d'orientation	46
III.2.b.Eléments de confirmation : Sérologie.....	48
III.3. Diagnostic virologique direct.....	54
III.3.a.Recherche du génome viral de l'EBV.....	55
III.3.b.Immunohistochimie.....	56
III.3.c.Isolement viral.....	57
IV.Evolution et complications de la mononucléose infectieuse.....	59
IV.1.Les complications de la mononucléose infectieuse.....	59
IV.1.a.Rupture de la rate.....	61
IV.1.b.Complications hépatiques	62
IV.1.c.Complications cardiaques.....	63
IV.1.d.Complications neurologiques	64
IV.1.e.Complications Oto-Rhino-Laryngologiques.....	66
IV.1.f.Syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytose.....	67
IV.1.g.Complications hématologiques.....	69
IV.1.h.Complications génitales.....	70
IV.2.Réactivation de la mononucléose infectieuse.....	71
IV.3.La mononucléose infectieuse chronique	71

PARTIE III: LA PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

I. Prise en charge thérapeutique de la MNI.....	74
II. Rôle du pharmacien d'officine dans une mononucléose infectieuse non diagnostiquée.....	75
III.Rôle du pharmacien d'officine dans une mononucléose infectieuse diagnostiquée	85
III.1. Valider la prescription du médecin.....	85
III.2. Conseils associés à la prescription	86
III.3. Détecter d'éventuelles complications	87
III.4. Contagiosité.....	88
III.5. Conseils Homéopathiques.....	88
III.6. Conseils sur la prise en charge de la fatigue et les stimulants immunitaires	89
<i>III.6.a.Les vitamines et minéraux.....</i>	<i>90</i>
<i>III.6.b.Les acides aminés.....</i>	<i>96</i>
<i>III.6.c.Les plantes.....</i>	<i>96</i>
<i>III.6.d.La Nutrithérapie.....</i>	<i>103</i>
III.7. L'oligothérapie	106
IV.Prévention	108
V. Perspectives	108
CONCLUSION	111
BIBLIOGRAPHIE	112

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN ou DNA : Acide DésoxyriboNucléique
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ARN ou RNA : Acide RiboNucléique
ATP : Adénosine TriPhosphate
BARF : BamH I A Right Frame
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : CytoMégaloVirus
CTL : Cytotoxique T Lymphocyte
EA : Early Antigen
EBER : EBv Encoded small Rna
EBNA : Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV : Epstein-Barr Virus
ECG : ElectroCardioGramme
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
EMA : Early Membrane Antigen
GP : GlycoProtéine
HHV : Human Herpes Virus
HIS : Hybridation In Situ
HSV : Herpes Simplex Virus
IC : ImmunoCompétent
ID : ImmunoDéprimé
IGG : ImmunoGlobuline G
IGM : ImmunoGlobuline M
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LB : Lymphome de Burkitt
LCR : Liquide CéphaloRachidien
LDH : Lactate DésHydrogénase
LMA : Late Membrane Antigen
LMP : Late Membrane Protein

LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LYDMA : LYmphocyte Defined Membrane Antigen
MNI : Mononucléose Infectieuse
NK : Natural Killer
NPC : Carcinome du NasoPharynx
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PBD : PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN
PCR : Polymerase Chain Reaction
SAM : Syndrome d'activation Macrophagique
SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis
TCR : T Cell Receptor
TDR : Test de Diagnostic Rapide
TNF : Tumor Necrosis Factor
VCA : Viral Capside Antigen
VIH : Virus de l'ImmunoDeficiency Humaine
VZV : Varicelle Zona Virus
ZEBRA : Z Epstein-Barr Replication Activator

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. MICHAEL ANTHONY EPSTEIN ET YVONNE BARR.....	4
FIGURE 2. DEROULEMENT DES INFECTIONS A HERPES VIRUS	5
FIGURE 3. STRUCTURE DU VIRUS EPSTEIN-BARR	8
FIGURE 4. PHENOMENE DE MULTIPLICATION VIRALE	11
FIGURE 5. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A EBV.	13
FIGURE 6. PROTEINES VIRALES EXPRIMEES PENDANT LA PHASE DE LATENCE.....	15
FIGURE 7. DIFFERENTS TYPES DE LATENCE	17
FIGURE 8. LATENCE ET CYCLE REPLICATIF DE L'EBV IN VITRO.	19
FIGURE 9. CYCLE BIOLOGIQUE DE L'EBV IN VIVO	21
FIGURE 10. CINETIQUE DES ANTICORPS ANTI-EBV	23
FIGURE 11. MODE D'ACTION DES LYMPHOCYTES T	25
FIGURE 12. INFECTIONS EBV INDUITES	27
FIGURE 13. MANIFESTATIONS MALIGNES ASSOCIEES A L'EBV	28
FIGURE 14. LYMPHOME DE BURKITT.....	29
FIGURE 15. LOCALISATION D'UN CARCINOME NASOPHARYNGE	30
FIGURE 16. LYMPHOME DE HODGKIN. FORT GROSSISEMENT (x400).....	31
FIGURE 17. LEUCOPLASIE CHEVELUE DE LA LANGUE.....	33
FIGURE 18. TRIADE DES SYMPTOMES TYPIQUES DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE	37
FIGURE 19. PHOTO D'UNE ANGINE PSEUDOMEMBRANEUSE	38
FIGURE 20. PHOTO D'ANGINE ERYTHEMATEUSE OU ERYTHEMATOPULTACEE(15)	39
FIGURE 21. SCHEMA DES DIFFERENTES ADENOPATHIES : SONT ENTOUREES CELLES PRINCIPALEMENT RETROUVEES DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE. (.....	40
FIGURE 22. TABLEAU RECAPITULATIF DES SYMPTOMES DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE	41
FIGURE 23. PRINCIPALES PATHOLOGIES POUVANT IMITER UN SYNDROME MONONUCLEOSIQUE LORS DE LEUR PRIMO-INFECTION	44
FIGURE 24. GRAND POLYMORPHISME DES CELLULES LYMPHOÏDES, [FROTTIS SANGUIN]	47
FIGURE 25. MNI-TEST	50
FIGURE 26. CINETIQUE DES ANTICORPS PRESENTS LORS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE	52
FIGURE 27. RECAPITULATIF DES PROFILS SEROLOGIQUES RETROUVES AU COURS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE	53
FIGURE 28. HYBRIDATION IN SITU (HIS EBER x100).....	55
FIGURE 29. COMPLICATIONS RAREMENT OBSERVEES AU COURS D'UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE..	60
FIGURE 30. COMPARAISON ENTRE UNE RATE NORMALE ET UNE RATE HYPERTROPHIEE.....	62
FIGURE 31. HEPATITE	63
FIGURE 32. MYOCARDITE	64
FIGURE 33. CERVEAU HUMAIN	65
FIGURE 34. SCHEMA DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES	67
FIGURE 35. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE	68
FIGURE 36. ASPECT CYTOLOGIQUE D'HEMOPHAGOCYTOSE	69
FIGURE 37. ULCERATIONS VULVAIRES DANS UN LIPSCHÜTZ ASSOCIE A UNE PRIMO-INFECTION EBV.....	70
FIGURE 38. COMPOSITION DU KIT STREPTATEST	77
FIGURE 39. FICHE DE SYNTHESE SCORE MAC ISAAC	78
FIGURE 40. PROCEDURE DU STREPTATEST.....	81
FIGURE 41. SCHEMA A SUIVRE LORS D'UNE SUSPICION D'ANGINE	82
FIGURE 42. RECTO DE LA FICHE SYNTHESE MAC ISAAC A ADRESSER AU MEDECIN	83
FIGURE 43. LES VITAMINES ET L'ALIMENTATION	92

FIGURE 44. GINSENG	97
FIGURE 45. ELEUTHEROCOQUE, FRUIT ET RACINE	98
FIGURE 46. GUARANA	99
FIGURE 47. GRAINES DE KOLA	100
FIGURE 48. LE MATE	101
FIGURE 49. ACEROLA	102
FIGURE 50. LES BAIES D'ARGOUSIER	103

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°1. LES HERPES VIRUS.....	5
TABLEAU N°2. LES DIFFERENTS INFECTIONS LIEES AUX HERPES VIRUS.....	6
TABLEAU N°3. ELEMENTS DIAGNOSTIQUES DEVANT UN SYNDROME MONONUCLEOSIQUE	45
TABLEAU N°4. INDICATION ET INTERPRETATION DES TESTS BIOLOGIQUES EN FONCTION DE LA SITUATION CLINIQUE	58

INTRODUCTION

La mononucléose infectieuse est une pathologie généralement bénigne induite par le virus Epstein-Barr.

Le virus Epstein-Barr (EBV) a été découvert par Mr EPSTEIN et Mme BARR en 1964. Ubiquitaire, 90 à 95% de la population adulte est séropositive à l'EBV. En effet, c'est un virus appartenant à la famille des Herpès virus, il reste à l'état latent dans l'organisme. Habituellement il engendre dans les pays développés la mononucléose infectieuse, mais il est également impliqué dans de nombreuses pathologies malignes dans les pays sous-développés et chez les personnes immunodéprimées.

La mononucléose infectieuse est synonyme de primo-infection au virus Epstein-Barr. Cette primo-infection a généralement lieu pendant l'enfance où elle est asymptomatique. En revanche, elle est plus souvent symptomatique quand elle a lieu pendant l'adolescence ou à l'âge adulte. Le virus se transmet majoritairement par la salive, d'où son nom de maladie du baiser. C'est une maladie généralement bénigne peu ou pas bruyante avec une symptomatologie typique : fièvre, adénopathies et pharyngite. Cependant, elle peut dans certains cas engendrer de graves complications ou être invalidante, créant parfois de très longues périodes d'asthénie.

Ainsi, nous verrons successivement les caractéristiques du virus Epstein-Barr et les différentes pathologies dont il est responsable puis nous décrirons les caractères de la mononucléose infectieuse, son diagnostic et les complications qu'elle peut entraîner. Enfin, on démontrera l'importance de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge de cette affection.

PREMIERE PARTIE :
LE VIRUS EPSTEIN BARR

I. Généralités et historique(1)(2)(3)(4) (5)(6)

La mononucléose infectieuse, maladie dite du baiser, est mise en évidence à la fin du XIXe siècle par un groupe de physiciens allemands dont font partie PFEIFFER et FILATOV. Elle est à l'époque appelée, fièvre glandulaire.

C'est plus tard, en 1920 que le terme de « Mononucléose infectieuse » (MNI) est utilisé pour la première fois par SPRUNT et EVANS. Ils utilisèrent ce terme pour des patients atteints d'adénopathies, de fièvre et d'angine associées à une forte leucocytose et à des cellules mononucléées sanguines atypiques.

La présence de ces cellules atypiques est confirmée en 1923 par DOWNEY et McKINLAY comme étant une entité clinique de la mononucléose, distincte de la leucémie.

En 1932, PAUL et BUNNELL mettent au point avec l'aide de DAVIDSOHN, ce qui deviendra un critère diagnostique de la mononucléose infectieuse, la réaction de PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN. En effet, PAUL et BUNNELL décèlent à l'époque, la présence d'anticorps hétérophiles capables d'agglutiner les hématies de mouton dans le sérum des patients atteints de MNI. Ces agglutinines seront alors identifiées entre autres par DAVIDSOHN.

En 1958, un chirurgien anglais, D.BURKITT, émet l'hypothèse qu'un lymphome, touchant bon nombre d'enfants d'Afrique Equatoriale, a une origine virale. Cette hypothèse intéressa alors A.EPSTEIN, qui en 1961, rejoindra D.BURKITT dans ses recherches.

Ce n'est qu'en 1964 que A.EPSTEIN avec l'aide de son étudiante Y.BARR et de B.ACHONG, réussit à cultiver in vitro les cellules tumorales d'Ouganda envoyées par BURKITT. Il met alors en évidence une particule morphologique évocatrice d'un herpès virus, appelée Epstein-Barr Virus (EBV).

C'est finalement en 1968 que le lien est réellement établi entre le virus Epstein-Barr et la mononucléose grâce aux époux HENLE. Ils mettent en évidence le caractère immortalisant de l'EBV sur les lymphocytes B et mettent au point par la même occasion la sérologie EBV sur les lignées infectées, grâce à des techniques d'immunofluorescence.



FIGURE 1. MICHAEL ANTHONY EPSTEIN ET YVONNE BARR(6)

II. Epstein-Barr, un Herpès virus(7)(1)

Le virus Epstein Barr appartient à la famille des Herpesviridae, à la sous-famille des gammaherpesviridae et au genre Lymphocryptovirus. Herpès est un mot d'origine grecque qui signifie « ramper ».

A l'image du mode de vie du serpent, quand celui ci naît, le virus commence sa vie dans le corps humain par une primo-infection. La réaction immunitaire induite par cette infection va « endormir » le virus dans les lymphocytes B. Il passe alors en état de latence, en comparaison à l'hibernation. Enfin un stimulus extérieur comme le soleil pour certains Herpesviridae, va pouvoir réactiver le virus et entraîner une récurrence symptomatique. Ce mode de vie est le point commun de cette famille virale.

Latence des herpesvirus

Déroulement des infections à herpesvirus
(herpein = ramper, en grec)

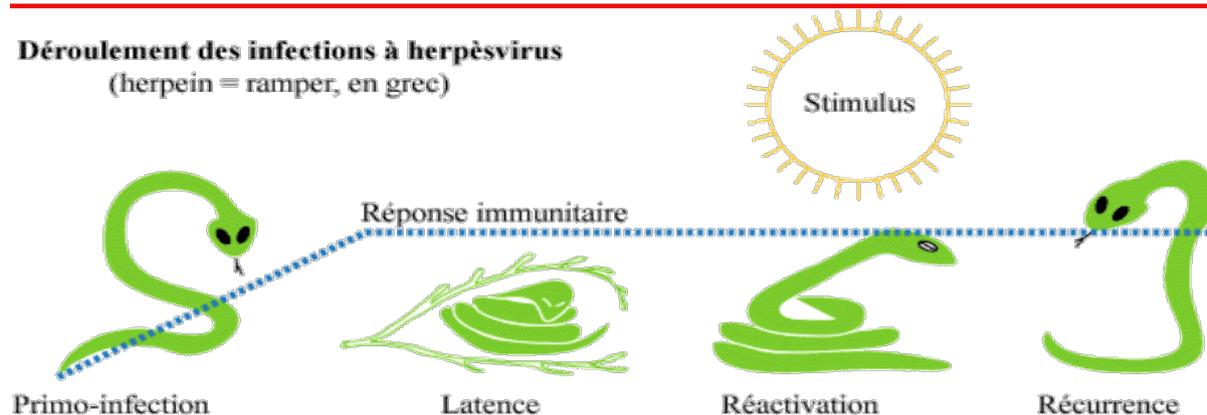


FIGURE 2. DEROULEMENT DES INFECTIONS A HERPES VIRUS (8)

Dans la famille des Herpesviridae on retrouve chez l'homme : les virus Herpes simplex types 1 et 2, le virus de la varicelle et du zona, le cytomégalovirus, le virus Epstein-Barr et les 6^e, 7^e et 8^e Herpesvirus humains. Ces virus sont répartis en 3 groupes ou sous-familles : α , β et γ . La classification de ces 3 groupes s'effectue en fonction de la structure et de la position des régions uniques et répétées des différents génomes viraux.

α Herpès virus	β Herpès virus	γ Herpès virus
Virus Herpès Simplex type 1 (HSV-1)	Cytomégalovirus (CMV)	Epstein-Barr virus (EBV)
Virus Herpès Simplex type 2 (HSV-2)	Virus Herpès Humain type 6 (HHV-6)	Virus Herpès Humain type 8 (HHV-8)
Virus Varicelle-Zona (VZV)	Virus Herpès Humain type 7 (HHV-7)	

Tableau n°1. Les Herpès virus

Malgré leurs nombreux points communs, chaque virus est responsable d'une infection différente. Ils sont rencontrés dans tout le règne animal et sont à l'origine d'infections latentes chez leur hôte, chez qui ils assurent une persistance à long terme.

On retrouve schématiquement chez l'homme:

	Primo infection	Récurrence
HSV-1	Stomatite	Herpès labial
HSV-2	Primo-infection génitale	Herpès génital
VZV	Varicelle	Zona
CMV	Syndrome mononucléosique ± Hépatite	Opportuniste majeur du sida (rétinite, colite...) et des greffés (pneumonie, cytopénie...)
EBV	Mononucléose infectieuse	
HHV-6	Roséole	
HHV-7	Exanthème subit	
HHV-8	?	Maladies de Kaposi, de Castleman, Lymphome des séreuses

Tableau n°2. Les différentes infections liées aux Herpès virus

Ici on s'intéressera donc au groupe des γ Herpès virus qui infecte spécifiquement les lymphocytes B et dont la latence s'effectue dans le tissu lymphoïde et certaines cellules endothéliales. Le virus EBV induit le plus couramment la mononucléose infectieuse mais est aussi incriminé dans d'autres pathologies telles que le lymphome de BURKITT, la maladie de HODGKIN, le carcinome nasopharyngé ou encore d'autres lymphomes à lymphocytes T ou carcinomes.

III. Structure du virus Epstein-Barr (EBV)(1)(4)(9)(10)(11)

III.1. Structure du virus

L'EBV mesure 120 à 200nm. Comme tous les Herpès virus, il possède un génome à ADN double-brin linéaire, enroulé autour de protéines basiques. Cet ensemble forme le core.

Le core est lui-même protégé par une structure protéique icosaédrique, la capside.

Cette capside est entourée d'une bicouche lipidique, l'enveloppe, qui est dérivée de la membrane des cellules infectées et porte les glycoprotéines virales. Cette enveloppe est acquise en fin de cycle lytique et, par l'intermédiaire des glycoprotéines virales, joue un rôle essentiel dans la phase précoce de l'infection. De part sa structure lipidique, elle fragilise le virus en le rendant sensible aux solvants lipidiques, à la dessiccation, à la chaleur et aux détergents. Cette fragilité explique alors la nécessité d'un contact rapproché pour la transmission du virus, via des liquides biologiques (ex : la salive et plus rarement les sécrétions génitales ou encore le sang).

Entre la capside et l'enveloppe on retrouve une structure fibreuse répartie inégalement autour de la capside, le tégument. La taille de ce tégument varie selon la localisation du virus dans la cellule.

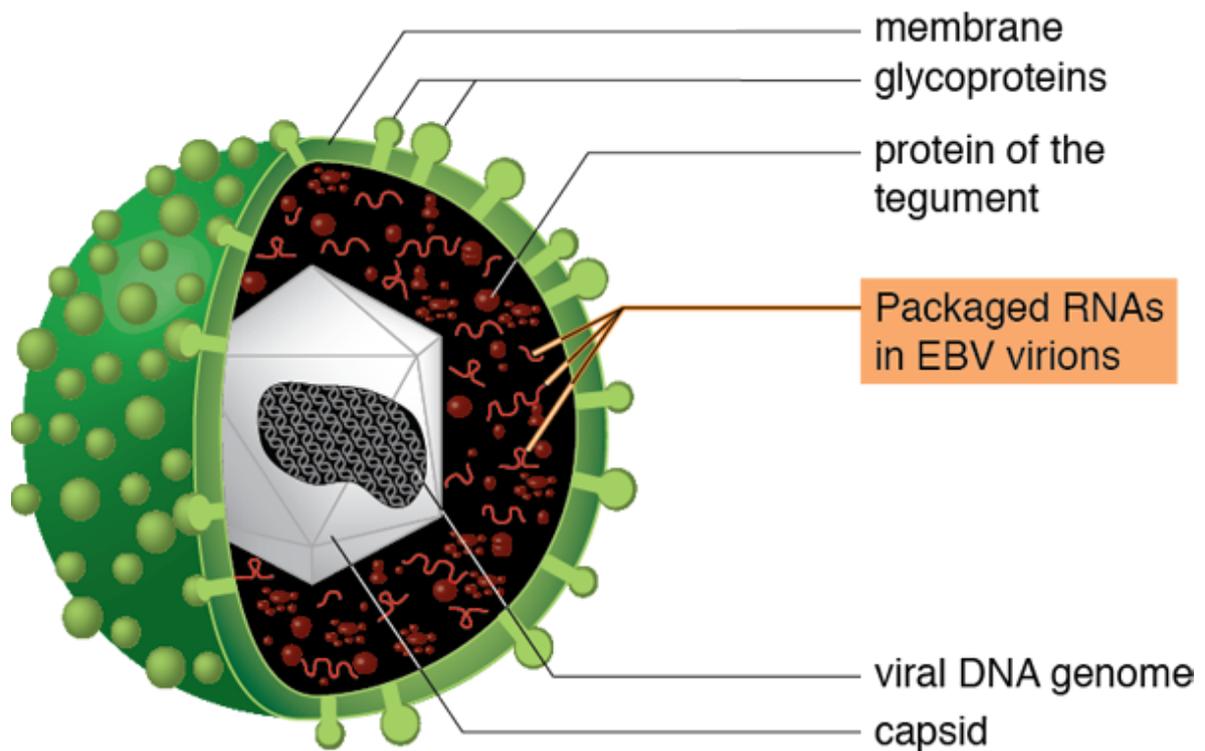


FIGURE 3. STRUCTURE DU VIRUS EPSTEIN-BARR(12)

III.2. Structure antigénique

De nombreux antigènes ont été identifiés pour le virus Epstein-Barr. Ces antigènes, on le verra plus en détails plus tard, sont répertoriés en 3 principaux groupes :

- Les antigènes dits « Précoces »
 - Les antigènes EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen)
 - Les antigènes LYDMA (Lymphocyte Defined Membran Antigen)
 - Les antigènes EMA (Early Membran Antigen)
 - Les antigènes ZEBBRA (Z Epstein-Barr Replication Activator)
- L'antigène responsable de la duplication du matériel génétique
 - L'antigène EA

- Les antigènes tardifs
 - L'antigène LMA (Late Membrane Antigen) traduit en LMP (Late Membrane Protein)
 - L'antigène VCA (Viral Capside Antigen)

On verra par la suite que ces antigènes ont des rôles différents, plus ou moins exprimés au cours du cycle viral et en fonction de la pathologie induite.

IV. Cycle viral(1)(13)(14)(9)(15)(16)(17)(10)(18)(8)(11)(19)

IV.1. Généralités

De manière générale un virus ne peut pas se multiplier de lui-même. Il va donc pénétrer dans une cellule dans laquelle il va introduire son génome et c'est la cellule qui va reproduire le virus. C'est le phénomène de multiplication virale. Les différentes étapes sont les suivantes :

a. L'attachement

Le virus va venir s'attacher à la surface de la cellule cible grâce aux glycoprotéines présentes sur l'enveloppe virale (le péplos) et aux récepteurs situés sur la membrane cytoplasmique de la cellule hôte.

b. La pénétration

Elle va s'effectuer par fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique, en une membrane unique. Cette fusion, grâce aux glycoprotéines, est ensuite suivie d'une lyse par formation d'un pore qui s'élargit et permet alors à la capsidation de pénétrer dans le cytoplasme de la cellule.

c. La décapsidation

Une fois pénétré dans le cytoplasme, le virus va se dégrader pour ne laisser que le génome qui va se retrouver libre. C'est à ce moment là que le génome va pouvoir entrer en action car entouré de la capsid il ne peut fonctionner et entraîner la réplication du virus.

d. La réplication

Le génome libéré va maintenant prendre place au sein du génome de la cellule qu'il va partiellement ou totalement remplacer. Après transcription de l'ADN viral en ARN messenger, le génome viral va pouvoir transmettre toutes les informations à la cellule hôte. Cette cellule alors piégée, va faire des copies du génome viral, des protéines virales, des protéines de la capsid et des glycoprotéines du peplos. C'est le phénomène de multiplication du virus qui comprend 3 phases :

- Très précoce, synthèse des protéines activatrices
- Précoce, synthèse des protéines enzymatiques dont l'ADN-polymérase virale qui permet la réplication de l'ADN viral (cible des antiviraux)
- Tardive, synthèse des protéines de la capsid et des glycoprotéines de l'enveloppe

e. L'assemblage

Les nouveaux génomes et tous les éléments viraux répliqués, vont s'assembler afin de former de nouveaux virus. Dans un premier temps les génomes s'entourent des protéines virales fabriquées par la cellule, qui vont alors former la capsid. C'est le phénomène d'encapsidation.

f. La libération

Une fois le génome entouré de sa capsid, il ne va manquer que l'enveloppe virale. C'est lors du relargage par bourgeonnement que le virus va recevoir son enveloppe, une bicouche lipidique hérissée de spicules glycoprotéiques.

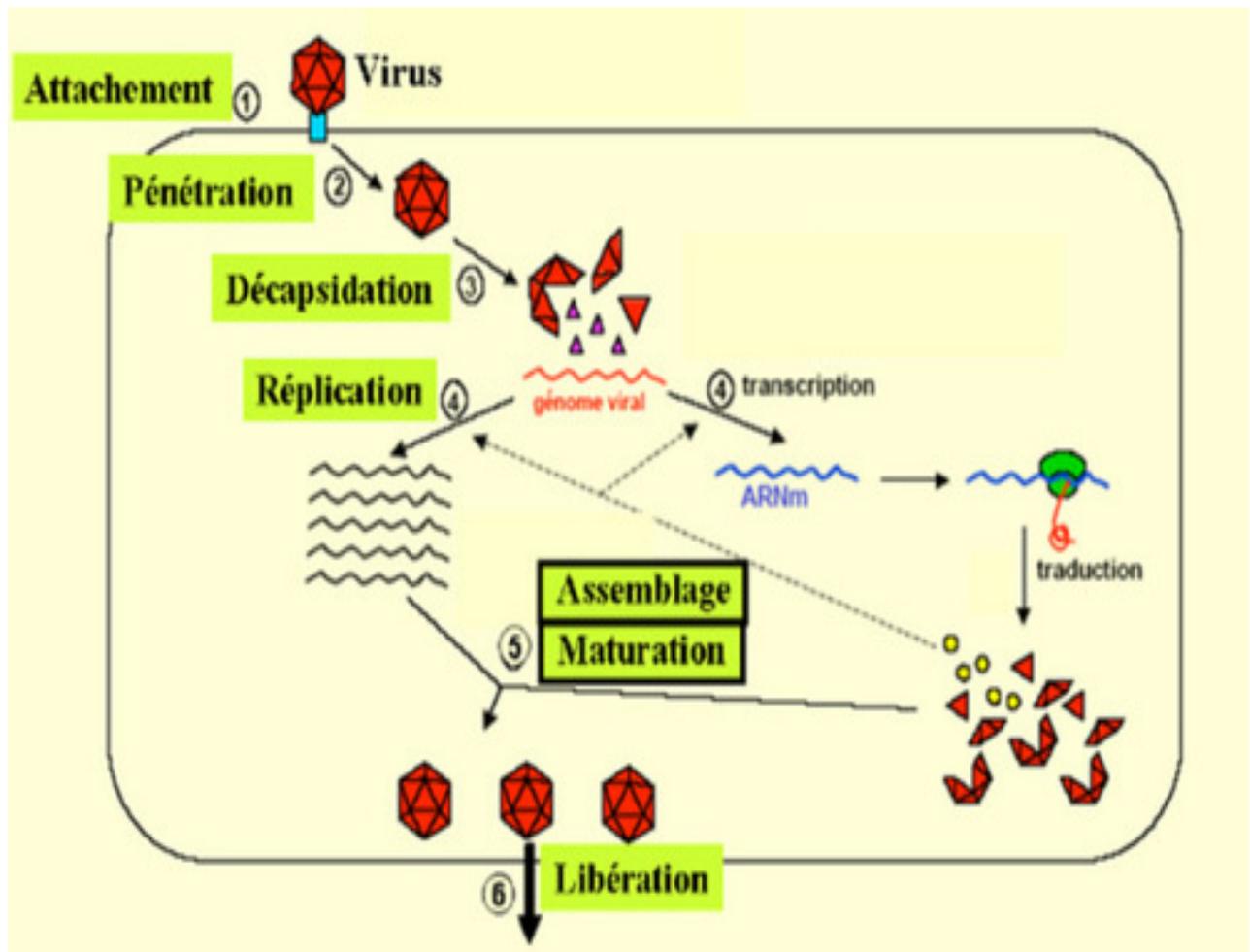


FIGURE 4. PHENOMENE DE MULTIPLICATION VIRALE(18)

g. Devenir de la cellule

Une fois le virus libéré, 3 éventualités peuvent se présenter à la cellule :

- Mort de la cellule : dans la majorité des cas le désordre occasionné par le virus dans la synthèse de la cellule va entraîner sa destruction par nécrose ou apoptose. C'est une infection lytique.
- Tolérance à l'infection : les deux génomes coexistent au sein de la cellule. C'est une infection tempérée.
- Transformation en cellule maligne : la cellule va se multiplier de façon anarchique.

IV.2. Cycle de l'EBV au niveau cellulaire

IV.2.a. Généralités

Les interactions entre l'EBV et les lymphocytes B ont été étudiées dans les modèles de culture cellulaire *in vitro*.

Dans le cadre de la mononucléose infectieuse, le virus infecte de façon lytique les cellules épithéliales du pharynx et des glandes salivaires. Il pénètre par voie oro-pharyngée et rejoint les lymphocytes B, de manière directe ou après avoir traversé le tissu amygdalien. Il se fixe ensuite sur la membrane cellulaire par interaction entre la glycoprotéine virale gp350/220 et la molécule CD21, récepteur présent sur les lymphocytes B, T et les cellules épithéliales. C'est enfin la glycoprotéine de l'enveloppe virale gp42, qui permet la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe du virus.

Après pénétration du virus dans la cellule, le génome encore linéaire va se circulariser et rester dans la cellule immortalisée sous forme épisomale. Bien que l'ADN viral soit entièrement présent sous forme d'épisome dans les lymphocytes B infectés, l'expression partielle du génome ne concerne pas les protéines tardives. C'est une infection abortive. A ce stade, la phase de latence que nous verrons plus loin est établie, associée à l'expression de protéines de latence et de deux ARN non codants EBER-1 et EBER-2.

Les protéines de latence vont activer la prolifération des lymphocytes B, augmenter leur survie et assurer la transmission du génome viral latent au fil des divisions cellulaires.

Une fois le cycle lytique activé spontanément ou grâce aux agents inducteurs, les protéines lytiques assurent la réplication du génome viral et la synthèse des composants virioniques. Certaines vont même intervenir de façon à créer un environnement favorable à la production de particules virales en altérant les réponses antivirales.

L'EBV est un virus responsable de plusieurs pathologies distinctes. Il induit dans les lymphocytes B plus de 80 antigènes majoritairement exprimés au cours du cycle lytique.

Cependant ce sont les antigènes exprimés pendant les phases de latence dans le sang circulant qui définiront la pathologie induite.

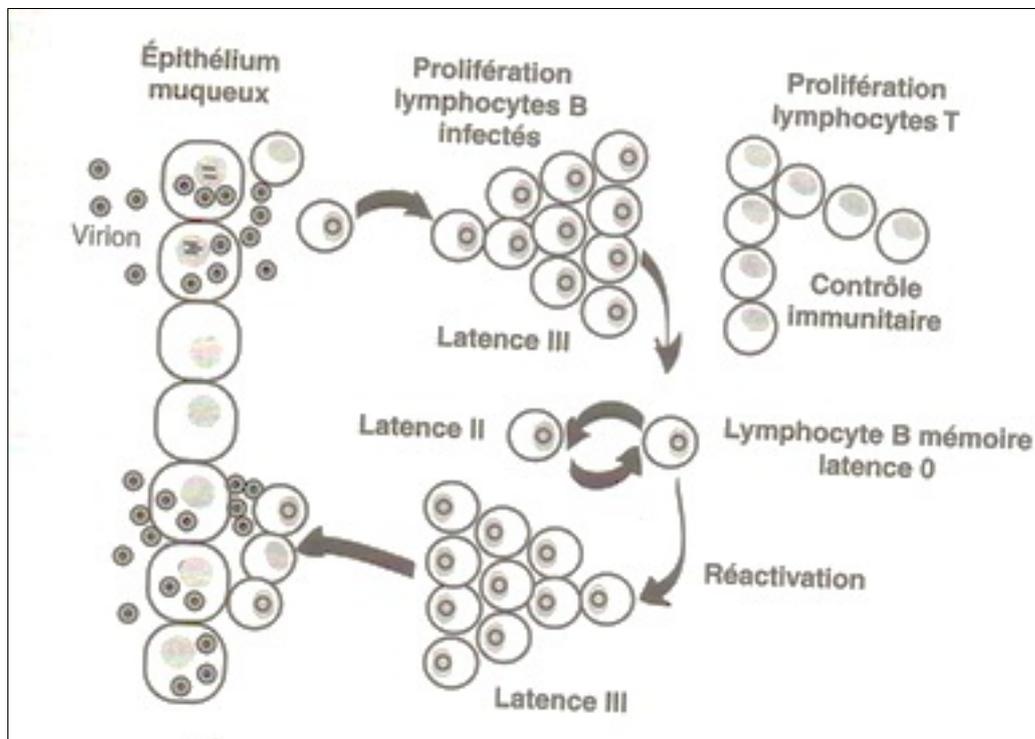


FIGURE 5. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION A EBV.(20)

IV.2.b. Latence virale

La latence correspond à une infection persistante au cours de laquelle les particules virales ne sont pas détectables, en dehors des phases de réactivation. Cependant, dans le cadre de l'EBV, des travaux ont démontré que des virions étaient fréquemment détectables dans la salive de porteurs sains. A l'échelle cellulaire, la latence correspond à une phase de l'interaction virus-hôte au cours de laquelle le génome viral persiste à long terme même lors des divisions cellulaires.

IV.2.b.i. Les protéines antigéniques de latence

La plupart des antigènes viraux s'expriment et ont un rôle dans le cycle répliatif du virus. Cependant quand il rentre en latence, seuls certains antigènes sont exprimés.

C'est l'expression de ces antigènes de latence dans le sang circulant qui définit l'infection induite par le virus. L'étude des lignées lymphoblastoïdes a permis de caractériser dix protéines virales et deux ARN, synthétisés lors cette phase par le virus.

Les protéines sont répertoriées en groupes :

- 6 EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen): EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C et LP. Ce sont les premiers antigènes viraux à apparaître, les antigènes nucléaires.
- 3 LMP (Latent Membran Protein) : LMPA, LMP2A et LMP2B, protéines membranaires.
- Deux gènes seront eux transcrits en deux ARN non polyadénylés et non traduits, EBER 1 et EBER 2 : EBV Encoded small RNA.

Plus en détails :

- La protéine EBNA 1 est exprimée dans toutes les lymphoproliférations associées à l'EBV. Elle est nécessaire à la réplication et au maintien de l'épisome viral dans les cellules immortalisées. C'est un activateur transcriptionnel.
- Les protéines EBNA 2 et EBNA-LP sont exprimées essentiellement dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé. EBNA 2 joue un rôle dans l'immortalisation des lymphocytes B et EBNA-LP potentialiserait le pouvoir transformant du virus.
- Les protéines EBNA3A, EBNA3B et EBNA3C en s'associant au complexe formé par EBNA2 et le facteur de transcription cellulaire, inhiberaient les transcriptions de gènes viraux activées par la protéine EBNA 2. Elles sont essentiellement exprimées dans les lymphoproliférations de l'immunodéprimé. EBNA3A et 3C ont également un rôle important dans le processus d'immortalisation des lymphocytes B.

- La protéine LMP1, protéine membranaire, a la capacité de transformer les fibroblastes et est responsable de nombreuses modifications phénotypiques de la cellule transformée par l'EBV. Elle est exprimée dans les lymphoproliférations du sujet immunodéprimé, dans les carcinomes nasopharyngés et dans la maladie de Hodgkin.
- La protéine LMP2A est nécessaire à la transformation des lymphocytes B. Elle est exprimée chez le sujet immunodéprimé, dans les carcinomes nasopharyngés et dans la maladie de Hodgkin.
- La protéine LMP2B a des fonctions mal connues.
- Les ARN EBER1 et EBER 2 sont très présents dans les cellules transformées. Ils s'associeraient à des protéines nucléaires pour réguler l'activité des protéines kinases spécifiques dépendantes des ARN à double brin, s'opposant ainsi à l'action de l'interféron.

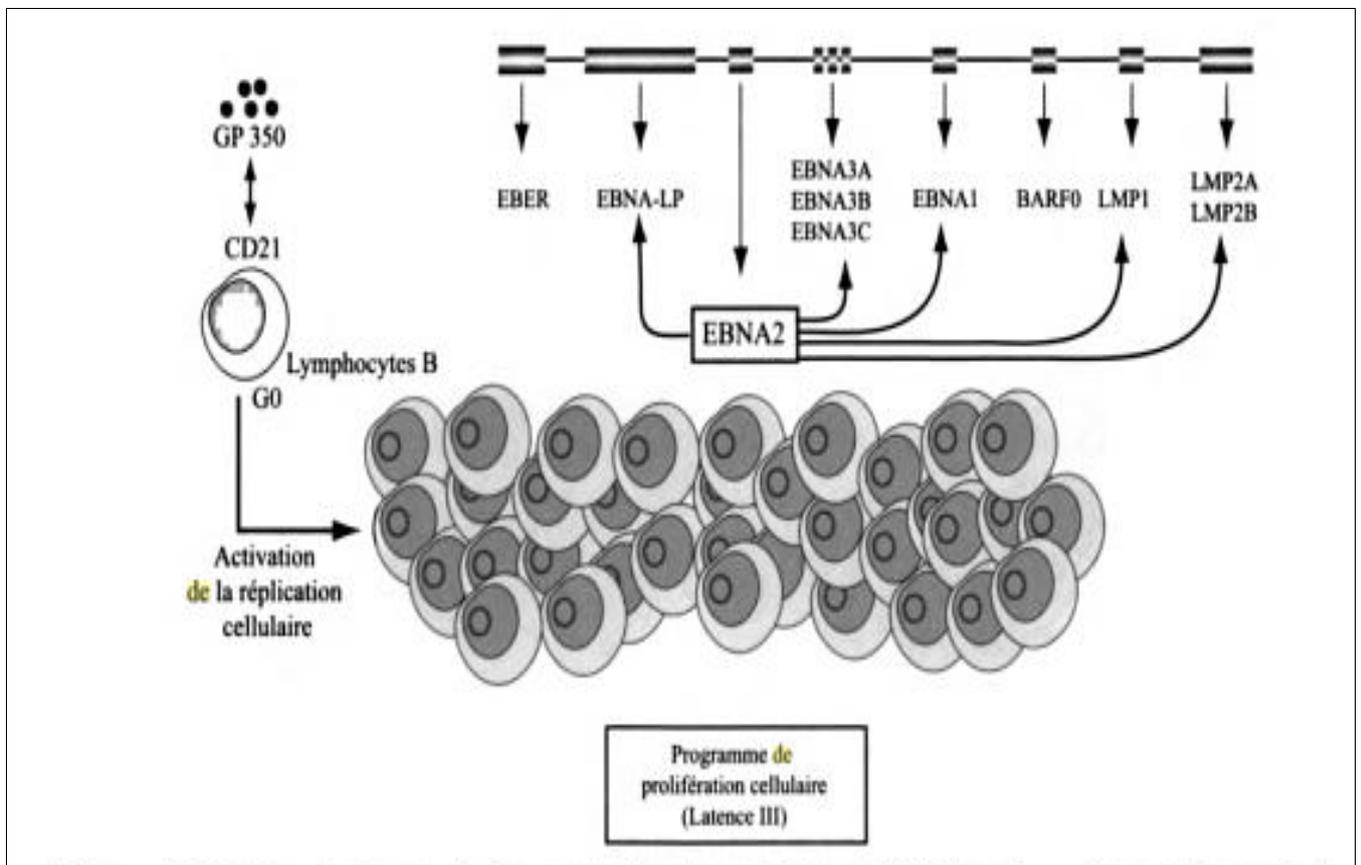


FIGURE 6. PROTEINES VIRALES EXPRIMEES PENDANT LA PHASE DE LATENCE. (21)

Certains antigènes sont également exprimés pendant la phase répliquative du virus. C'est le cas des antigènes EBNA, LMP, mais aussi des deux ARN, EBER-1 et EBER-2, non codants, localisés principalement au niveau du noyau des cellules infectées.

Tous ces éléments antigéniques plus ou moins exprimés selon la pathologie induite, auront un intérêt dans le traitement et la prise en charge des différentes maladies induites par l'EBV.

IV.2.b.ii. Les différentes latences

On distingue alors principalement 4 types de latence, définis par l'expression des gènes viraux latents. En fonction de la latence exprimée dans le sang circulant on retrouve une pathologie différente.

Ces 4 types sont :

- La latence I

L'expression virale est limitée à la protéine EBNA1 et aux ARN EBER. Elle est caractéristique du lymphome de BURKITT.

- La latence II

L'expression virale concerne les protéines EBNA1, LMP1, LMP2A, LMP2B et les ARN EBER. Elle est retrouvée dans la maladie de Hodgkin et ex vivo dans les biopsies du carcinome nasopharyngé et de lymphome T.

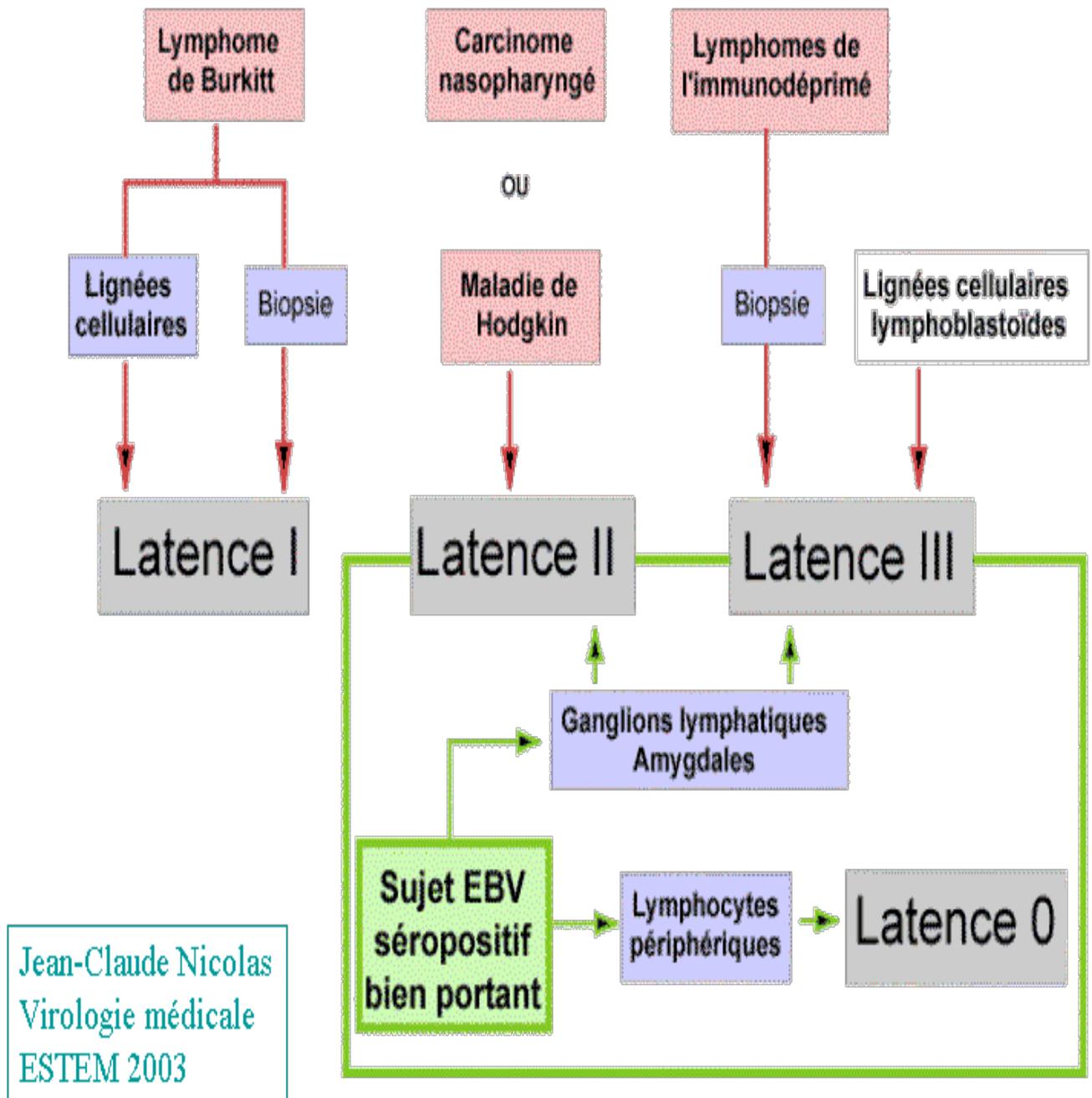
- La latence III

Toutes les protéines de latence (ainsi que les deux ARN EBER) sont alors exprimées et vont remplir des fonctions complémentaires. D'une part, elles vont activer la prolifération des cellules infectées et assurer leur survie à long terme ; d'autre part, elles vont contrôler la persistance des génomes viraux sous forme d'épisome au cours des divisions cellulaires successives. La latence III est caractéristique des tumeurs du sujet immunodéprimé et des lignées lymphoblastoïdes.

- La latence 0

La latence de type 0 est définie par l'expression, chez le séropositif à EBV, de la seule protéine LMP2A. Elle caractérise les sujets bien portants immunocompétents.

Schématiquement on retrouve :



Cours III – illustration 3B/4

FIGURE 7. DIFFERENTS TYPES DE LATENCE (8)(21)

IV.2.c. Cycle répliatif, entrée en phase lytique

Ce cycle comporte 3 phases : très précoce, précoce et tardive, qui correspondent respectivement à l'expression de 3 catégories de gènes distincts.

- La phase très précoce

Les gènes sont transcrits sans synthèse préalable de protéines virales. Ces protéines très précoces sont présentes au début du cycle lytique et sont retrouvées tout au long du cycle viral. Parmi ces protéines très précoces on en retrouve deux essentielles : la protéine ZEBRA (Z Epstein-Barr Replication Activator), et la protéine R, qui sont activatrices de la majorité des gènes du cycle lytique. ZEBRA a aussi un rôle dans la réplication de l'ADN viral. Ainsi, le lymphocyte B infecté latent entre en phase productive, ou cycle lytique, grâce à la protéine transactivatrice ZEBRA.

- La phase précoce

Dès lors que les ARN messagers très précoces ont été traduits, les gènes précoces vont pouvoir être transcrits. L'expression de ces gènes précoces n'est pas affectée par les produits inhibant la synthèse de l'ADN.

On retrouve :

- Les antigènes EBNA (Epstein-Barr Nuclear Antigen)

Antigènes nucléaires. Ce sont les premiers antigènes qui apparaissent lors de l'infection cellulaire par le virus. Ils ont été mis en évidence par immunofluorescence, dans le noyau de toutes les cellules immortalisées par l'EBV.

- L'antigène LYDMA (LYmphocyte Defined Membrane Antigen),

Mis en évidence par des réactions de cytotoxicité cellulaire. Il est reconnu sur la surface des cellules cibles par les lymphocytes T cytotoxiques.

- L'antigène EMA (Early Membrane Antigen),

C'est un antigène de l'enveloppe virale de nature glycoprotéique.

- L'antigène EA (Early Antigen),

Détecté par immunofluorescence directe ou indirecte. Il apparaît lors de la phase précoce de réplication. C'est un antigène cytoplasmique assurant la réplication du matériel génétique viral.

- La phase tardive

L'expression des antigènes tardifs nécessite au préalable la synthèse d'ADN viral.

Ces antigènes sont :

- Les antigènes LMA (Late Membrane Antigen) traduits en LMP (Late Membrane Protein), antigènes d'enveloppe qui apparaissent plus tardivement. Ce sont des glycoprotéines qui permettent au virus de s'attacher au lymphocyte B. Ils sont la cible des anticorps neutralisant.
- Les antigènes VCA (Viral Capside Antigen), complexes protéiques de structure. Ce sont les antigènes tardifs de la capside virale. Ils ont été mis en évidence par immunofluorescence indirecte.

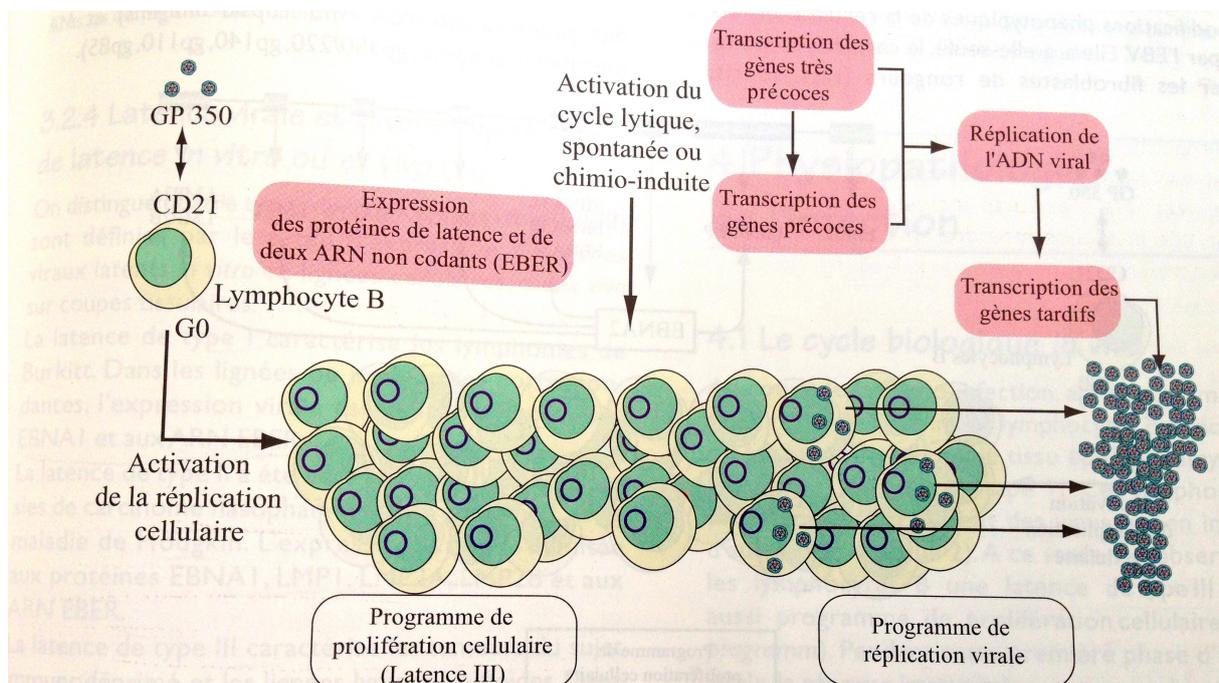


FIGURE 8. LATENCE ET CYCLE REPLICATIF DE L'EBV IN VITRO.(21)

IV.3. Cycle biologique in vivo

La primo-infection par EBV survient généralement pendant l'enfance de manière asymptomatique ou peut se présenter sous forme peu caractéristique (adénopathie, asthénie, fièvre, angine). Le virus pénètre dans l'organisme par contact rapproché intime, généralement lors d'échanges de sécrétions salivaires ou plus rarement lors de rapports sexuels.

Ces lymphocytes B naïfs infectés vont proliférer et produire d'autres virus, qui vont eux-mêmes infecter d'autres lymphocytes : c'est le phénomène de prolifération polyclonale des cellules ou prolifération lymphoblastoïde. A ce stade, on observe dans les lymphocytes B une latence de type III.

Cette prolifération polyclonale des lymphocytes B va activer les lymphocytes T CD8+ qui vont limiter la prolifération des lymphocytes B infectés en les détruisant et en éliminant les cellules en latence III. C'est cette réaction immunitaire qui est responsable du syndrome mononucléosique.

Parallèlement, les lymphocytes B qui échappent à la réaction immunitaire vont poursuivre leur chemin et des cellules B mémoire contenant l'épisode viral vont se différencier (latence type 0 où aucun gène n'est exprimé sauf LMP2A) et atteindre la circulation générale.

Ces cellules B mémoires, pour survivre, vont développer dans les organes lymphoïdes secondaires le programme de latence II, en exprimant les protéines LMP1 et LMP2A. Au sein de ces organes lymphoïdes, des proliférations de cellules B en phase de latence III peuvent également se produire, associée à une réplication virale. Cette réplication est rapidement contrôlée chez l'immunocompétent par une réponse immunitaire et une excrétion virale asymptomatique.

Chez l'immunocompétent, l'EBV va persister en périphérie dans le sang circulant dans les lymphocytes B mémoire avec une expression virale limitée à la seule protéine LMP2A (latence 0). On notera que chez ce sujet, la latence de type I n'est jamais observée alors qu'on retrouve les latences II et III dans les organes lymphoïdes secondaires et particulièrement les amygdales.

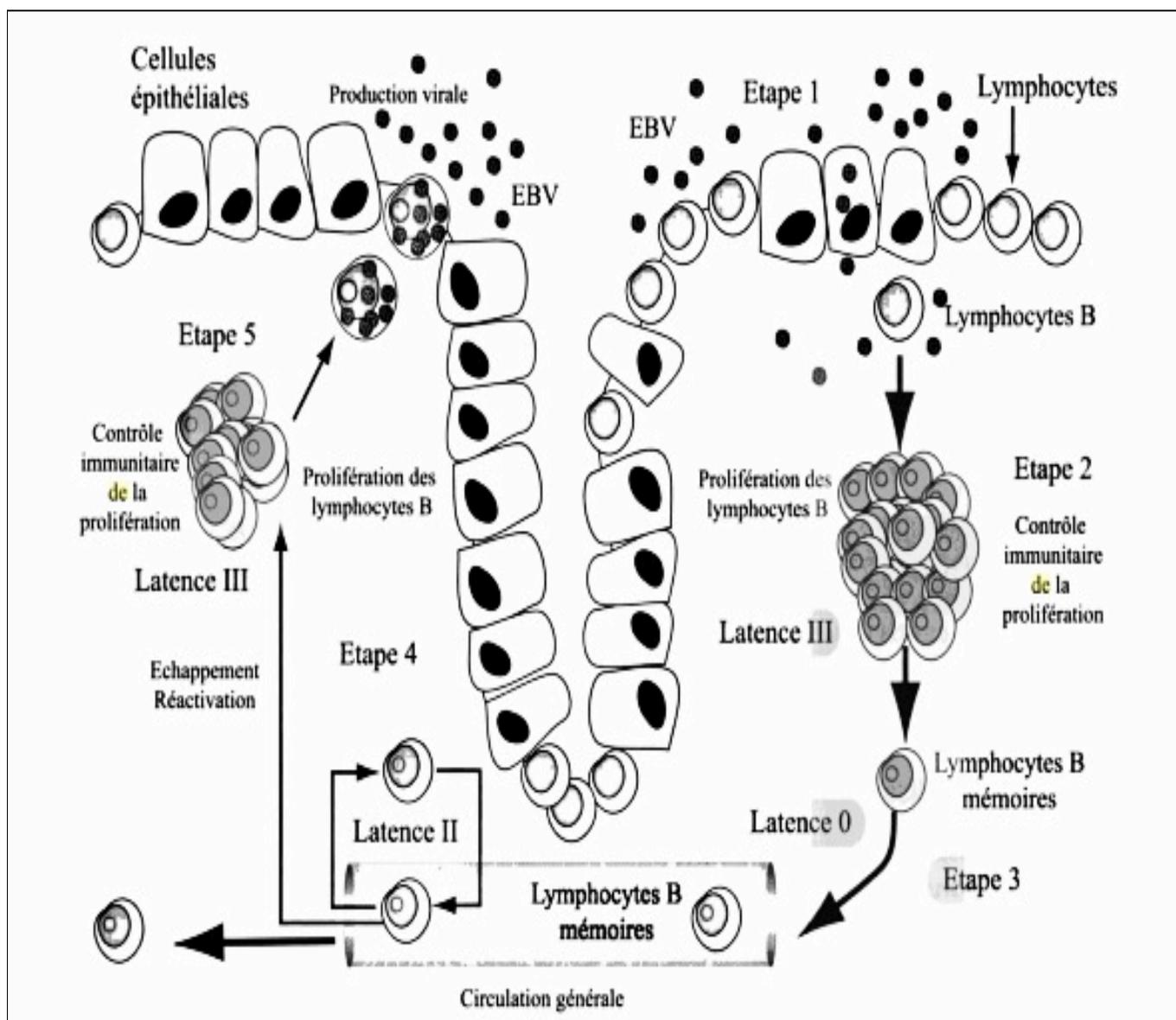


FIGURE 9. CYCLE BIOLOGIQUE DE L'EBV IN VIVO(21)

IV.4. Différents types d'EBV

Les différentes études sur de nombreuses souches d'EBV ont démontré une faible variabilité du génome. Les seules différences significatives ont été observées sur la séquence du gène EBNA2, avec les types EBNA2-A et EBNA2-B. En fonction du polymorphisme majeur observé, on a alors l'EBV de type 1 (EBNA-2A) et l'EBV de type 2 (EBNA-2B).

V. Immunité(9)(15)(1)(22)(23)(24)(8)(25)(26)(27)(11)

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

V.1. Immunité humorale

Lors de la primo-infection, l'infection des cellules épithéliales et des lymphocytes B entraîne une réponse immunitaire humorale, dirigée d'abord contre les antigènes du cycle lytique puis dans un second temps contre les protéines exprimées durant la phase de latence (EBNA et LMP). On observe alors l'apparition d'anticorps contre les protéines d'enveloppe (dont la gp350/220), contre les protéines de capsid (anti-VCA), les protéines précoces ou très précoces (anti-ZEBRA ou anti-EA), puis contre les protéines de la phase de latence (anti-EBNA). En effet, la destruction des cellules infectées va avoir pour conséquence la libération des protéines nucléaires EBNA, ce qui explique l'apparition plus tardive des anticorps anti-EBNA.

V.1.a. Les anticorps anti-VCA

Ils apparaissent avant les signes cliniques de la mononucléose infectieuse. Les premiers anticorps à apparaître, comme lors de toute infection, sont des immunoglobulines de classe M, les IgM, spécifiques d'une primo-infection aiguë et qui disparaissent en 3 à 4 semaines. Cependant, des IgM ont déjà été détectées pendant 6 mois chez une personne présentant des symptômes persistants de mononucléose infectieuse. D'autres immunoglobulines dirigées contre les protéines de capsid, vont apparaître un peu plus tard que les IgM, celles de la classe G (les IgG). Ces IgG vont elles, persister indéfiniment.

V.1.b. Les anticorps anti-EA et anti-ZEBRA

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

V.1.c. Les anticorps anti-EBNA

Ils apparaissent donc plus tardivement, quelques semaines à quelques mois plus tard mais, comme les IgG anti-VCA, persistent toute la vie.

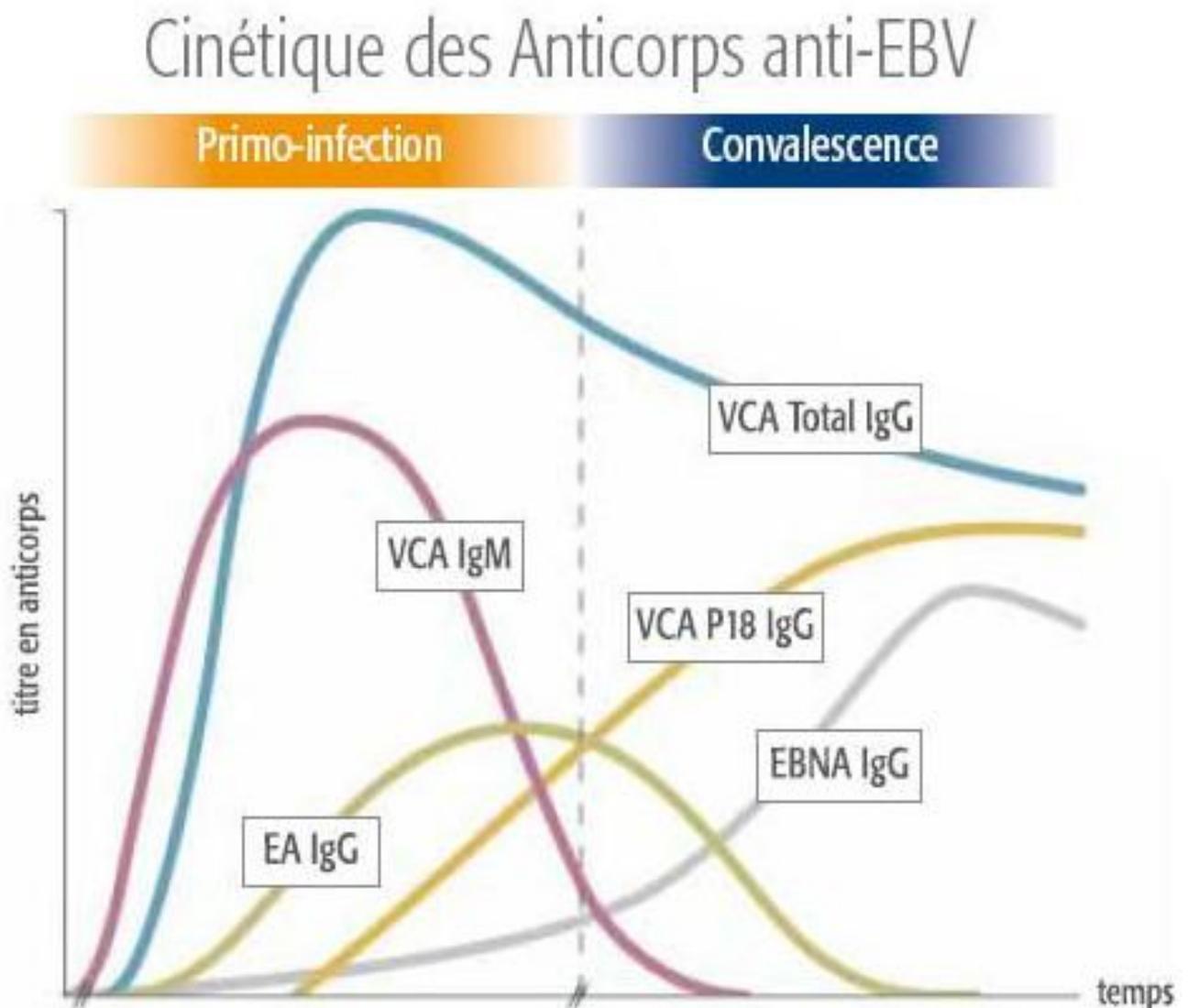


FIGURE 10. CINÉTIQUE DES ANTICORPS ANTI-EBV(27)

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

V.2. . Immunité à médiation cellulaire

L'immunité à médiation cellulaire est primordiale et s'effectue par 2 types de cellules, les cellules NK, non spécifiques, et les lymphocytes T cytotoxiques, plus spécifiques (T CD8+ et TCD4+).

V.2.a. Les cellules NK

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

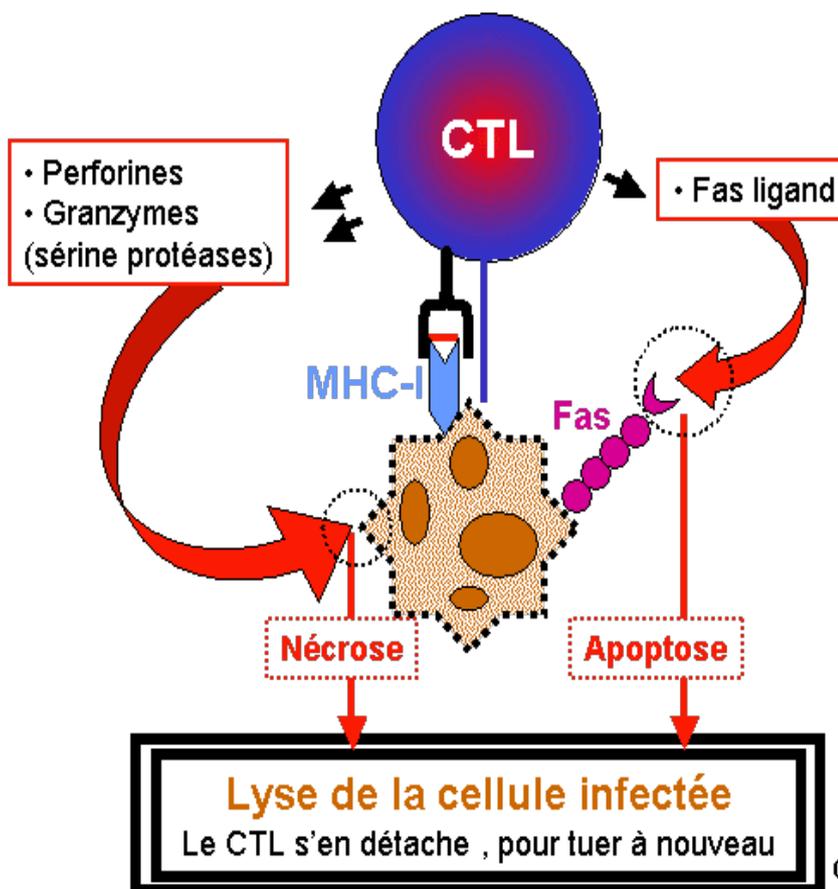
V.2.b. Les lymphocytes T

Les lymphocytes T CD4+ sont les chefs d'orchestre de l'immunité acquise. Ils favorisent, grâce à la sécrétion de cytokines, l'évolution des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps circulant, et l'évolution des lymphocytes T CD8+ en CTL (Cytotoxic T lymphocytes).

On connaît principalement l'activité des lymphocytes T CD8+, qui reconnaissent aussi bien des antigènes de latence (EBNA 3A, 3B, 3C, EBNA2, LMP1 et LMP2) que des antigènes du cycle lytique (ZEBRA, R). Ils sont appelés CTL car ils détruisent les cellules infectées grâce à leur pouvoir cytolytique et induisent l'apoptose de la cellule infectée. Les CTL reconnaissent les cellules infectées par l'EBV par interaction entre le récepteur

TCR (T Cell Receptor) et un peptide viral présenté par une molécule de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'apoptose de la cellule sera alors induite par la sécrétion d'enzymes (perforine, granzymes), de cytokines (Interférons γ , interleukines, TNF α) et par l'interaction Fas/Fas ligand.

J'embrasse et je tue



Cours I-illustration 12/19

FIGURE 11. MODE D'ACTION DES LYMPHOCYTES T(8)

VI. Pathologies induites par le virus Epstein-Barr(1)(28)(9)(29)(15)(30)(31)(32)(33)(8)(11)(34)(35)

Le virus Epstein-Barr est un virus ubiquitaire et strictement humain. On retrouve aujourd'hui des anticorps anti-EBV dans 90 à 95% de la population mondiale adulte, sans distinction de sexe.

En revanche, on remarque une différence quant à l'âge de la primo-infection. Les milieux défavorisés, les zones tropicales, acquièrent des anticorps plus tôt que les régions industrialisées comme par exemple l'Europe. On constate dans ces régions une apparition moyenne de la primo-infection entre 1 et 4 ans alors qu'elle survient plutôt à l'adolescence dans les pays industrialisés. Plus la primo-infection arrive tardivement, plus il y aura de manifestations cliniques mononucléosiques. Chez l'enfant jeune l'infection par l'EBV passe très souvent inaperçue alors qu'entre 25 et 30 ans, la grande majorité des individus est séropositive à l'EBV.

C'est un virus qui se transmet presque essentiellement par la salive, et une fois infecté, le sujet excrète le virus de façon prolongée, parfois plusieurs mois.

Si la mononucléose infectieuse, développée dans la partie suivante, reste la manifestation clinique la plus connue et commune d'évolution généralement simple, on sait aujourd'hui que le virus Epstein-Barr est responsable de diverses pathologies, notamment malignes. De plus, chez les sujets immunodéprimés, les infections ou réinfections par l'EBV ont une morbidité et une mortalité relativement élevées.

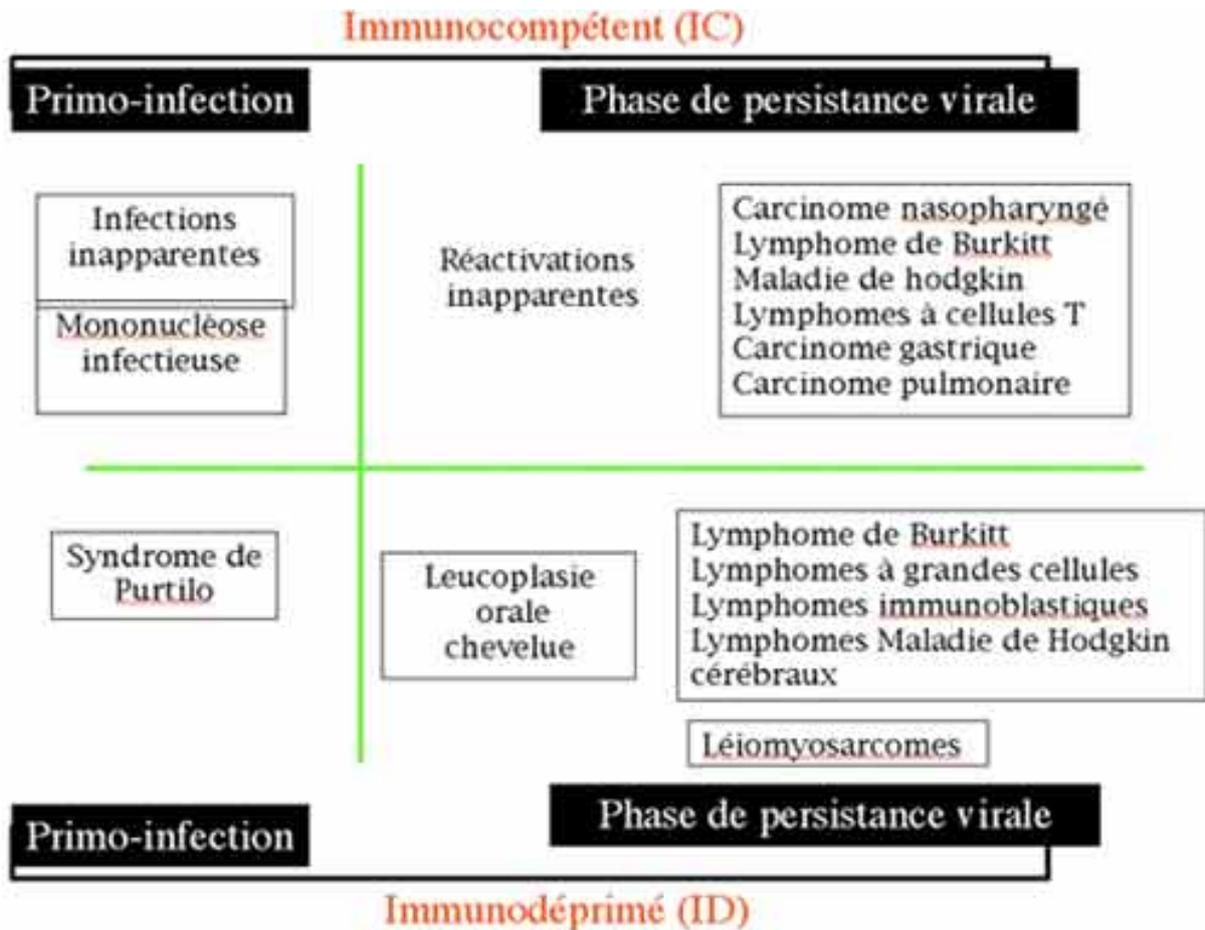


FIGURE 12. INFECTIONS EBV INDUITES (11)

VI.1 Manifestations malignes

On retrouve principalement l'EBV dans le lymphome de Burkitt, dans le carcinome du nasopharynx (NPC) et dans la maladie de Hodgkin. Il a également été détecté dans certains lymphomes à cellules T ou encore d'autres lymphomes gastro-intestinaux, pulmonaires ou ganglionnaires. Son implication a également été évoquée dans certains carcinomes gastriques ou pulmonaires et dans la leucémie à tricholeucocytes.

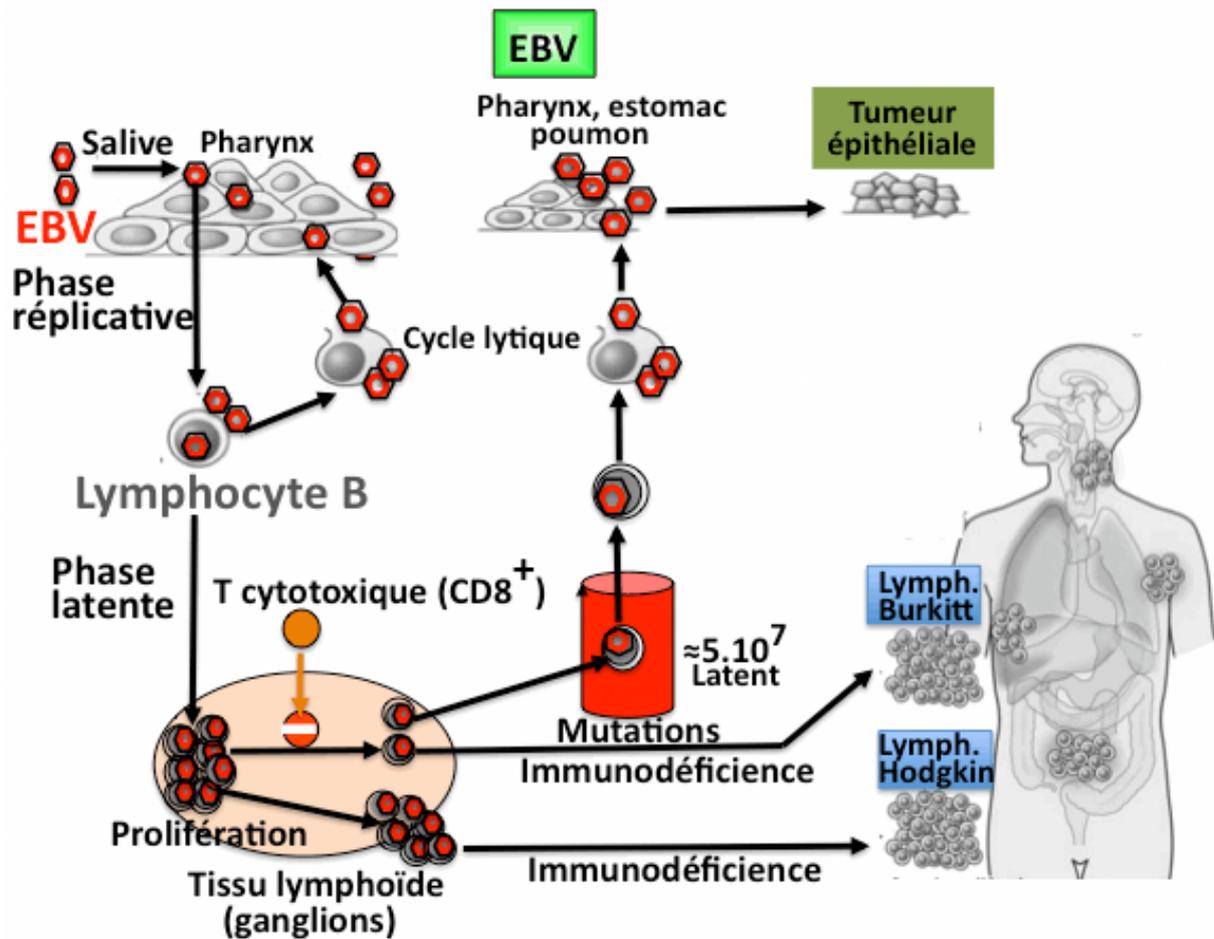


FIGURE 13. MANIFESTATIONS MALIGNES ASSOCIEES A L'EBV(36)

Voilà succinctement, les principales manifestations malignes dans lesquelles l'EBV est impliqué :

- Le lymphome de Burkitt (LB)

Ce lymphome a été identifié au milieu du XXe siècle par Mr Burkitt mais semble exister depuis l'antiquité. C'est une maladie que l'on retrouve dans le monde entier mais principalement en Afrique de l'Est et Nouvelle Guinée, zones d'endémies palustres, où il est le cancer le plus fréquent chez l'enfant de 6 à 10ans. En zone endémique l'EBV est associé au LB dans 90% des cas contre moins de 15% en zone non endémique où l'âge de survenue est plutôt autour de 30ans. Immunologiquement, le lymphome de Burkitt est une prolifération de lymphocytes B maligne et monoclonale.

Cliniquement, on distingue 3 types de Burkitt : endémique, sporadique et lié à l'infection au VIH :

- Le LB endémique ou « Africain » se localise préférentiellement au niveau maxillaire, il est associé à l'EBV dans 90 à 95% des cas.
- Le LB sporadique est celui retrouvé chez les adultes jeunes au niveau de l'estomac, de l'abdomen ou du tractus respiratoire. Il est associé à l'EBV dans 15% des cas.
- Le LB associé au VIH est lui plutôt localisé au niveau des ganglions et de la moelle osseuse. L'EBV est incriminé dans 30 à 40% des cas.



FIGURE 14. LYMPHOME DE BURKITT

- Le carcinome nasopharyngé

C'est une tumeur épithéliale de la muqueuse nasopharyngée plus ou moins différenciée, qui touche généralement les adultes de 20 à 50 ans, majoritairement les hommes (deux fois plus que les femmes). On le retrouve particulièrement en Chine du

Sud et en Afrique du Nord. Il touche également les esquimaux du Groenland. On pense que la présence du génome viral retrouvé serait due à des facteurs environnementaux tels que le mode de vie et les habitudes alimentaires Ce carcinome est associé à l'EBV dans 100% des cas et possède un taux de morbidité très élevé. Cliniquement, il se manifeste par des adénopathies cervicales, des signes otologiques (otite séreuse, insuffisance tubaire), rhinologiques (épistaxis, obstruction nasale, rhinorrhée purulente) et neurologiques (envahissement de la base du crâne).

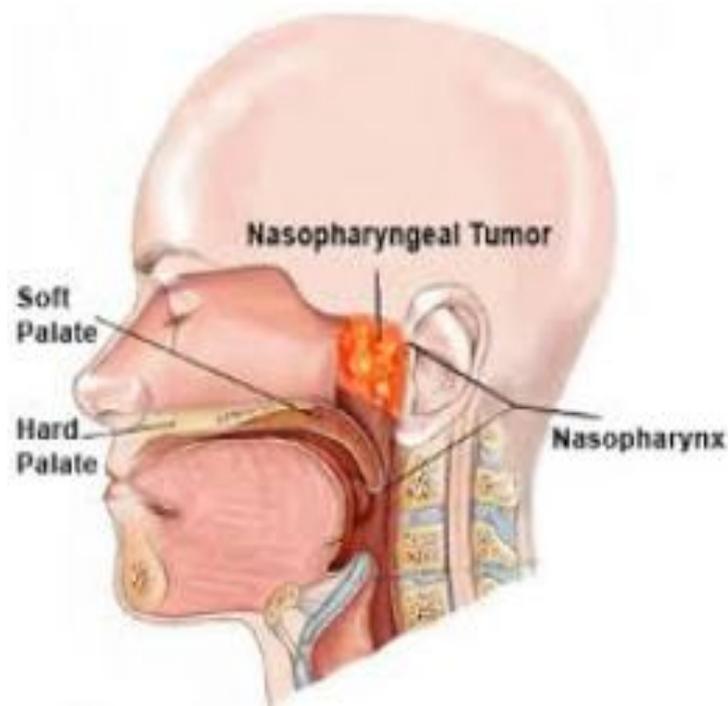


FIGURE 15. LOCALISATION D'UN CARCINOME NASOPHARYNGE(33)

- La maladie de Hodgkin

C'est le lymphome malin le plus fréquemment observé dans le monde occidental. Elle touche principalement les adultes de 25 à 30 ans et de plus de 45ans dans les populations à haut niveau socio-économique. L'association entre le virus Epstein-Barr et la maladie de Hodgkin a longtemps été suspectée suite à l'observation d'une élévation des anticorps anti EBV et d'une augmentation de l'incidence de la maladie de Hodgkin dans les 5 années suivant la primo-infection (MNI). Le génome de l'EBV a en effet été détecté dans les cellules tumorales de cette pathologie, particulièrement dans les

cellules de Reed Sternberg. On le retrouve particulièrement dans les formes à cellularité mixte et en cas de localisation oropharyngée.

La maladie de Hodgkin est une atteinte maligne des lymphocytes B qui affecte les systèmes réticulo-endothélial et lymphatique. La prolifération lymphocytaire peut atteindre d'autres organes tels que les poumons, les os, la moelle osseuse, le foie et plus rarement le système nerveux central. Cliniquement, il se manifeste par des sueurs nocturnes, une asthénie, de la fièvre, une perte de poids, des adénopathies, une hépatomégalie et parfois une splénomégalie. C'est une atteinte curable avec survie à 5 ans de plus de 90% des patients traités.

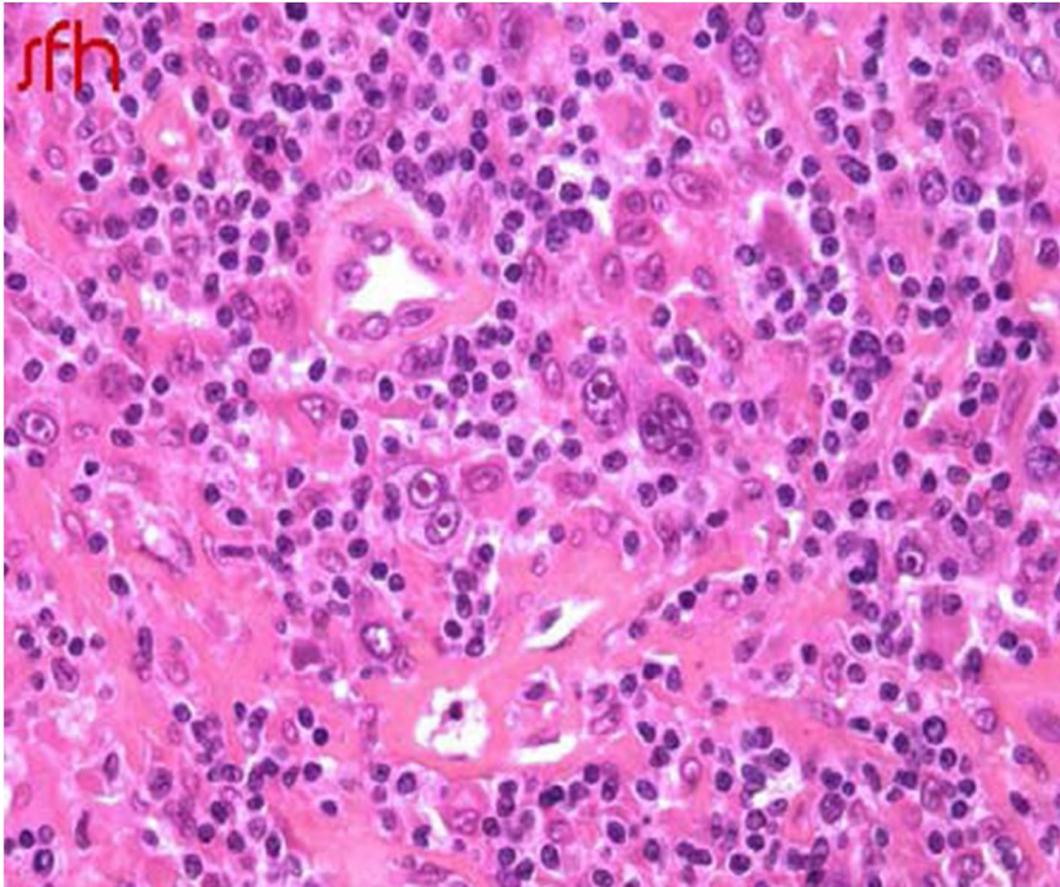


FIGURE 16. LYMPHOME DE HODGKIN. FORT GROSSISSEMENT (x400) QUELQUES CELLULES STERNBERG (GRANDE TAILLE, NOYAU VOLUMINEUX PARFOIS BI- OU PLURINUCLEE ET MONTRANT DE VOLUMINEUX NUCLEOLES) ENTOUREES DE NOMBREUX LYMPHOCYTES (COLORATION HES : HEMALUN-ÉOSINE-SAFRANINE).(37)

- Lymphomes à cellules T

Des études de détection in situ de l'EBV ont démontré une corrélation entre le lymphome à cellule T et le virus Epstein-Barr. En effet, l'infection des cellules T par l'EBV entraînerait une infection latente de type II, conduisant à l'apparition d'un lymphome T. D'après l'OMS, l'association entre EBV et lymphome T dépend du site anatomique du lymphome (particulièrement retrouvé dans les lymphomes extra-ganglionnaires) et de la distribution géographique. C'est une pathologie particulièrement retrouvée en Amérique du Sud et Asie du Sud-Est, où l'infection y est plus précoce. Les lymphomes T dans lesquels l'EBV a été retrouvé sont principalement les lymphomes T angio-immunoblastiques, les lymphomes T de type nasal ou encore certains lymphocytes T périphériques ganglionnaires.

VI.2 Manifestations chez l'immunodéprimé

Chez l'immunodéprimé, la primo infection à EBV peut se manifester différemment. Deux syndromes sont le plus souvent observés : le syndrome de Purtillo et la leucoplasie chevelue de la langue.

- Le syndrome de Purtillo ou maladie de Duncan

C'est une forme très grave de primo-infection à EBV. Il touche uniquement les jeunes garçons atteints d'un déficit immunitaire lié au chromosome X. L'évolution est fatale dans deux tiers des cas : une prolifération lymphocytaire B massive infiltre le foie et les organes lymphoïdes. Pour la minorité d'enfants survivants, il existe un risque élevé de développer une aplasie médullaire, porte ouverte aux infections opportunistes, ou encore, de développer un lymphome malin de type BURKITT.

- La Leucoplasie chevelue de la langue

Elle est très fréquente au cours de l'infection par le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), particulièrement lors d'immunodépressions sévères. Elle se manifeste par

une striation blanchâtre parallèle et verticale des bords et de la face ventrale de la langue. Ces lésions sont dues à une production chronique d'EBV par les cellules épithéliales de la langue.



FIGURE 17. LEUCOPLASIE CHEVELUE DE LA LANGUE(34)

D'autres pathologies, liées cette fois à la réactivation de l'EBV peuvent également survenir chez les immunodéprimés :

- Des lymphoproliférations malignes liées à une réactivation virale

Ces lymphoproliférations, associées en grande majorité à l'EBV, sont rencontrées chez les patients transplantés soumis à une immunosuppression au long cours, 20 à 50 fois plus souvent que chez l'immunocompétent. Cliniquement on retrouve alors des symptômes divers : syndrome mononucléosique, prolifération lymphocytaire diffuse avec atteintes ganglionnaires et viscérales multiples, tumeur lymphoïde extraganglionnaire à localisation multiple. Le pronostic dépend du type morphologique et moléculaire de la lymphoprolifération.

VI.3 Chez les sujets infectés par le HIV

Les Lymphomes Non Hodgkinien (LNH) sont 60 à 150 fois plus fréquents que dans la population générale, survenant chez 10% des patients atteints de HIV et de très mauvais pronostic. Ce sont majoritairement des lymphomes extra-ganglionnaires, localisés au niveau du tube digestif, de la moelle osseuse ou encore du système nerveux central. Tous LNH confondus, l'EBV est alors présent dans deux tiers des cas. On retrouve parmi eux :

- Le lymphome de BURKITT
- Les lymphomes immunoblastiques
- Les lymphomes à grandes cellules
- Les lymphomes cérébraux primitifs
- Les lymphomes primitifs des séreuses

On retrouve également plus fréquemment chez les porteurs du SIDA, la maladie de Hodgkin, principalement chez les toxicomanes. On la retrouve sous forme disséminée avec atteinte viscérale et médullaire. Dans les cas de maladie de Hodgkin chez les sujets immunodéprimés, le virus Epstein-Barr est incriminé dans 100% des patients infectés par le VIH. Elle est de très mauvais pronostic.

Ainsi le virus Epstein-Barr est retrouvé dans nombreuses pathologies, particulièrement malignes. Cependant, la pathologie principale et la plus souvent observée dont il est responsable est la mononucléose infectieuse, que nous allons voir dans une seconde partie.

DEUXIEME PARTIE :

LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

I. EPIDEMIOLOGIE(38)(28)(22)(1)(4)

La mononucléose infectieuse appelée « maladie du baiser » est donc la pathologie la plus commune induite par le virus Epstein-Barr. Virus strictement humain, 90 à 95% de la population adulte mondiale possède des anticorps dirigés contre l'EBV et a donc déjà été infectée.

La primo-infection a généralement lieu pendant la petite enfance (avant 5 ans) pour les pays sous-développés ; entre 5 et 10 ans pour les pays industrialisés. Dans les pays les plus riches, la primo-infection peut même avoir lieu durant l'adolescence jusqu'au début de l'âge adulte.

Cette primo-infection est généralement asymptomatique chez l'enfant ou se manifeste par la MNI. Environ un tiers des adolescents développe un syndrome mononucléosique lors du premier contact avec le virus. Généralement, plus la primo-infection est tardive et plus il y aura de manifestations cliniques. L'évolution est communément une guérison spontanée. Dans de rares cas, la primo infection peut montrer des signes de gravité : syndrome d'activation macrophagique, syndrome de lympho-prolifération.

Chez les personnes âgées, des cas rares de syndromes mononucléosiques ont été observés, généralement plus graves, avec un taux de morbidité plus important.

L'Epstein-Barr Virus est un virus très fragile. Il se transmet comme la plupart des Herpes virus par contact étroit rapproché et souvent intime, habituellement par la salive, d'où son nom de « maladie du baiser ». Dans de rares cas, il est transmis par voie sexuelle ou sanguine.

II. CLINIQUE (38)(39)(9)(40)(41)(7)(4)

II.1. Symptomatologie

Etant souvent asymptomatique chez l'enfant, le tableau clinique de la mononucléose infectieuse représente principalement les manifestations retrouvées chez l'adolescent et le jeune adulte.

Après le premier contact avec le virus, la période d'incubation dure généralement 4 à 7 semaines avant les premières manifestations cliniques.

Dans plus de 50% des cas symptomatiques on constate : une fièvre modérée, suivie d'une pharyngite ou angine pseudo membraneuse, avec adénopathies cervicales. Cette triade de symptômes est la plus fréquemment retrouvée et est responsable d'une forte asthénie. Les symptômes persistent généralement 4 à 6 semaines, mais l'asthénie peut perdurer parfois jusqu'à 6 mois.

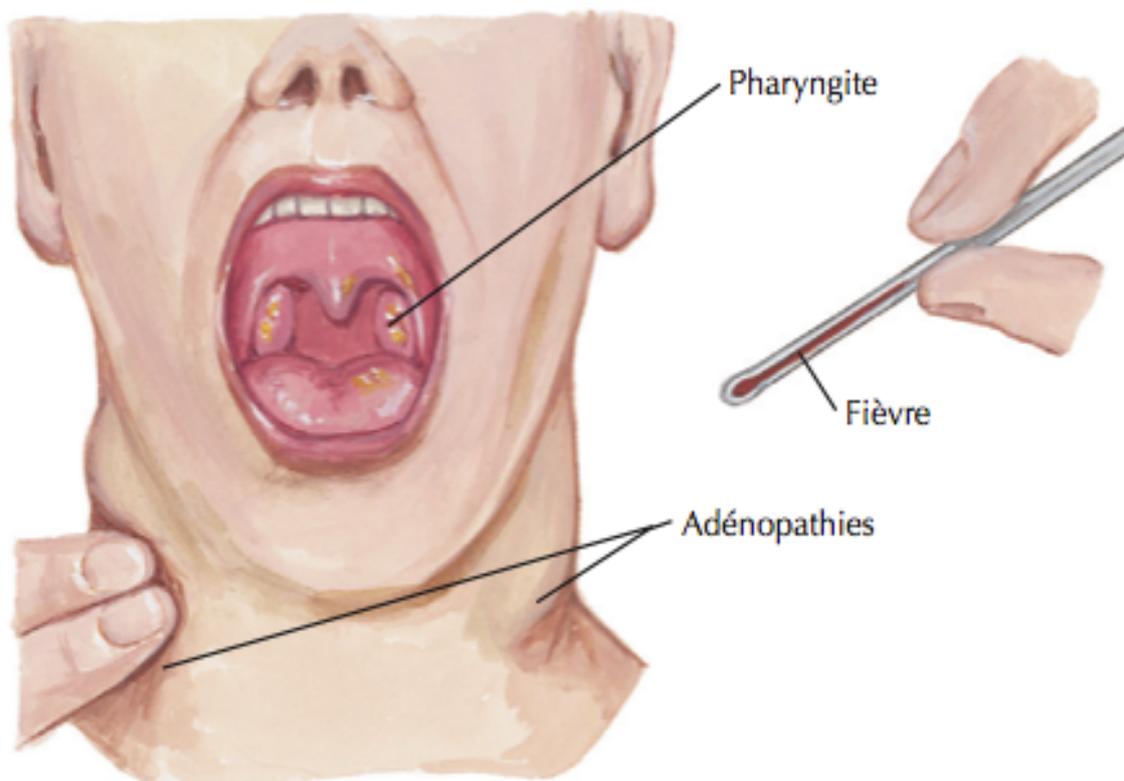


FIGURE 18. TRIADE DES SYMPTOMES TYPIQUES DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(38)

Plus en détails les symptômes sont les suivants :

- La fièvre :

Généralement modérée aux environs de 38° mais pouvant atteindre les 40°. Elle perdure en moyenne 10 à 15 jours et est observée dans 80 à 90% des cas. La fièvre est souvent associée à de fortes courbatures.

- La pharyngite (angine érythémateuse) ou l'angine pseudo membraneuse :

On observe l'une ou l'autre dans environ 80% des cas symptomatiques.

- . Dans le cadre de l'angine pseudomembraneuse associée à la MNI, on retrouve un exsudat fibrineux adhérent à la surface des amygdales hypertrophiées. La luette est dans ce cas là épargnée. Il sera alors important de la différencier de la diphtérie.

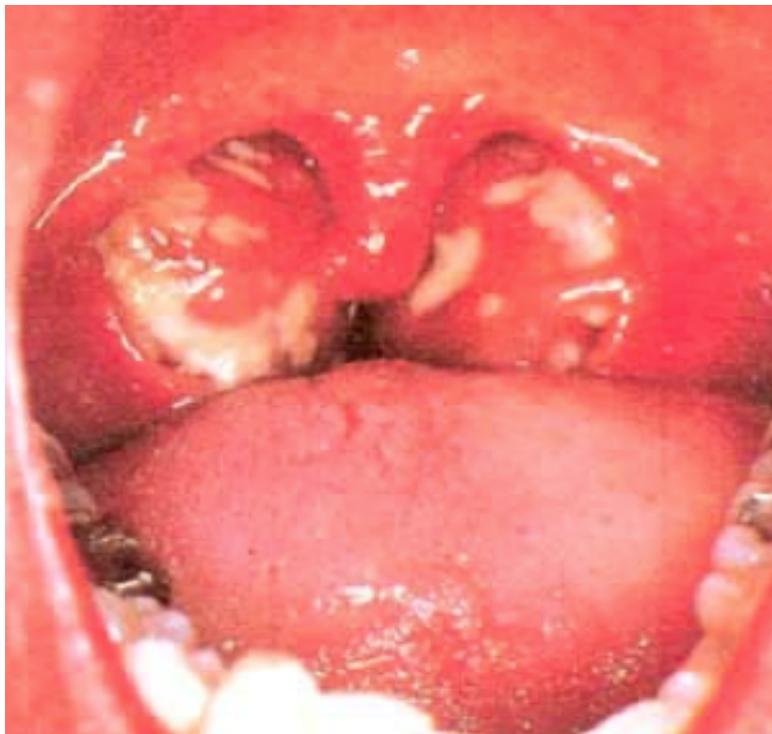


FIGURE 19. PHOTO D'UNE ANGINE PSEUDOMEMBRANEUSE DANS LE CADRE D'UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(41)

- Dans le cas de l'angine érythémateuse ou érythémopultacée, on observe un œdème pharyngé prédominant sur la luette associé à une éruption purpurique du voile, entraînant souvent une gêne respiratoire.



FIGURE 20. PHOTO D'ANGINE ERYTHEMATEUSE OU ERYTHEMATOPULTACEE(41)

- Les adénopathies :

Elle sont présentes chez tous les sujets atteints de MNI. On les retrouve principalement au niveau cervical et occipital mais aussi plus rarement au niveau axillaire ou encore inguinal. Ces adénopathies sont fermes, précoces et parfois douloureuses.

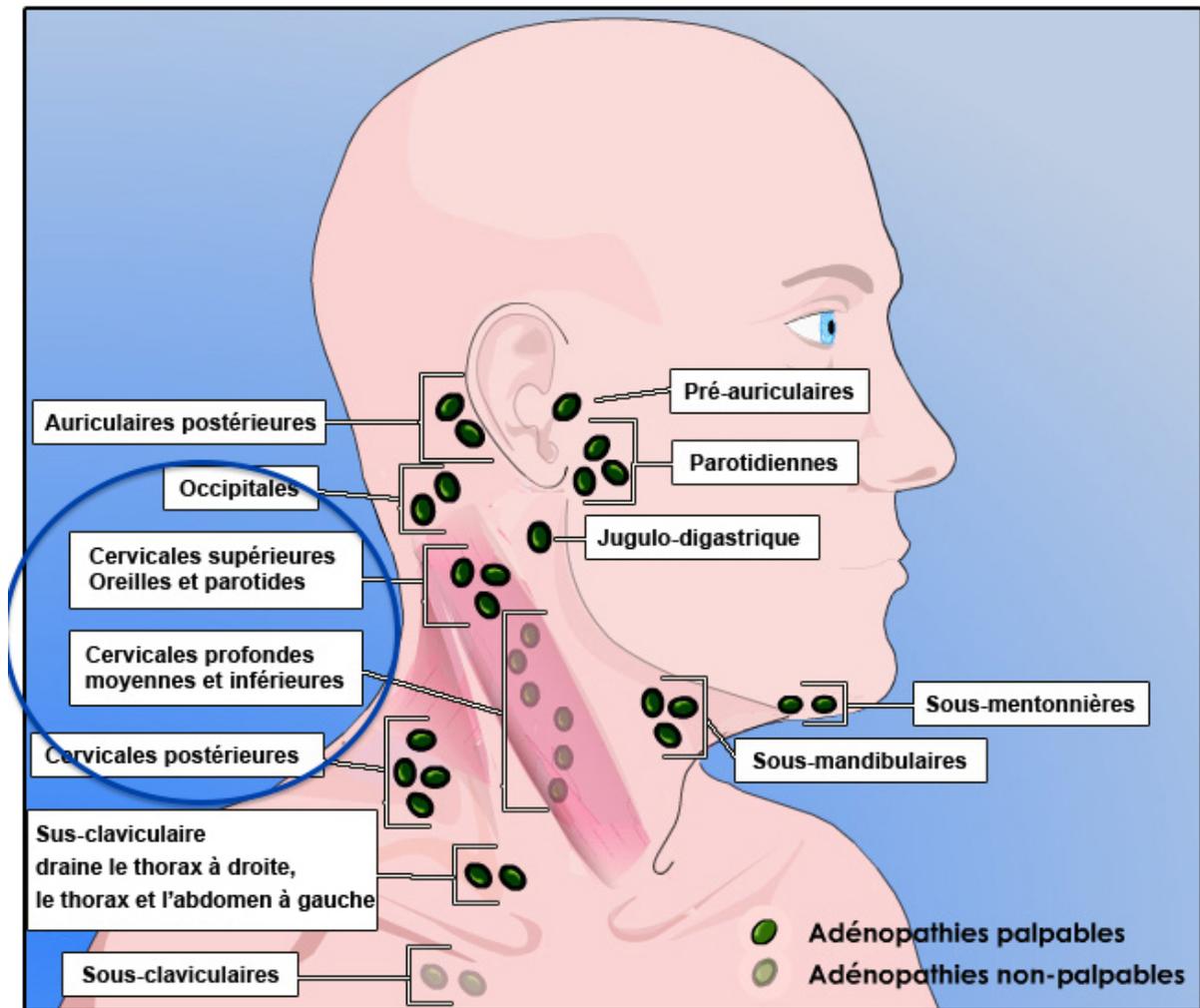


FIGURE 21. SCHEMA DES DIFFERENTES ADENOPATHIES : SONT ENTOUREES CELLES PRINCIPALEMENT RETROUVEES DANS LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE. (42)

Cette triade de symptômes est due à une réponse immunitaire intense, faisant intervenir spécifiquement les lymphocytes T CD8+ contre le virus EBV : c'est le syndrome mononucléosique, due à une lymphocytose.

En dehors de ces symptômes les plus fréquents, on retrouve aussi dans 50% des cas une splénomégalie. La rate est dans ces cas palpable.

Moins fréquemment que la splénomégalie, on retrouve tout de même parfois une hépatite biologique avec altération des tests hépatiques. L'hépatite entraîne alors des fortes douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, et une élévation des transaminases.

Un exanthème maculeux ou maculopapuleux spontané du tronc, de la racine des membres peut aussi être observé. Cette réaction dermatologique survient également lors de la prise d'aminopénicilline (90% des cas) durant un syndrome mononucléosique, sans allergie vraie aux bêta-lactamines. On peut aussi observer un œdème périorbitaire transitoire dans certains cas.

Plus rarement, de nombreux autres symptômes peuvent apparaître, l'ensemble de ces symptômes est résumé dans le tableau suivant :

Encadré 99.1 Signes cliniques de la mononucléose infectieuse
<p>Fréquents*</p> <ul style="list-style-type: none"> Fièvre Pharyngite Adénopathie cervicale Hépatite Splénomégalie Œdème périorbitaire transitoire Lymphocytose Lymphocytes atypiques
<p>Rares</p> <ul style="list-style-type: none"> Ictère cholestatique Obstruction des voies aériennes Rupture de la rate
<p>Très rarement rapportés*</p> <ul style="list-style-type: none"> Anémie hémolytique Thrombopénie Anémie aplastique Neutropénie Méningite et encéphalite Paralysie des nerfs crâniens et névrite Syndrome de Guillain-Barré Syndrome d'activation macrophagique

* Les infections aiguës de l'enfant préadolescent et de l'adulte âgé de plus de 35 ans peuvent ne produire aucune des manifestations caractéristiques habituelles et ont plus tendance à susciter un syndrome atypique.

FIGURE 22. TABLEAU RECAPITULATIF DES SYMPTOMES DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(38)

II.2. . Evolution

En règle générale, une guérison spontanée est observée au bout de 3 à 4 semaines. Cependant, une asthénie souvent prolongée est observée pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois.

III. DIAGNOSTIC(4)(38)(28)(23)(7)(43)(2)(40)(9)(22)(44)(17)(16)(45)

Le syndrome mononucléosique est principalement dû à la forte réponse immunitaire qu'engendre la primo-infection. Durant cette réponse immunitaire, un grand nombre de lymphocytes T CD8+ sont activés et lysent les lymphocytes B infectés en quelques semaines. C'est l'intervention en grand nombre de ces lymphocytes qui est responsable des différents symptômes observés, qui disparaissent progressivement une fois l'infection contrôlée. Ainsi, lorsque le patient présente des symptômes, une réponse humorale et cellulaire est déjà activée.

III.1. Diagnostic différentiel

De nombreuses infections virales entraînent une telle réaction lymphocytaire et donc de tels symptômes au cours de leur phase aiguë : l'infection par le cytomégalovirus, les virus herpès humains de types 6 et 7, le virus de la rubéole, des oreillons, de l'hépatite A et B, de la grippe ou encore la primo-infection au VIH.

D'autres pathologies peuvent également évoquer au départ, un syndrome mononucléosique. La maladie de Kawasaki chez les enfants, une pharyngite aiguë à streptocoques A, ou encore la toxoplasmose peuvent imiter la mononucléose.

Une lymphadénopathie, un lymphome ou autre cancer doivent également être évoqués chez les personnes de plus de 40 ans présentant en plus des symptômes

classiques, des sueurs nocturnes associées à une perte de poids. Ces pathologies sont généralement écartées lors de l'examen cytologique du sang par l'absence de blastes.

Plus fréquemment, on cherchera à éliminer le CMV, le VIH et *Toxoplasma gondii* où le syndrome mononucléosique est le plus important.

- Le cytomégalovirus

Il est la deuxième cause de syndrome mononucléosique après la mononucléose. Le virus se transmet également par les liquides biologiques. Il entraîne des manifestations cliniques similaires à l'EBV avec une prédominance des symptômes systémiques et une pharyngite moins intense voir absente. Afin de confirmer une infection à CMV on effectuera des tests de biologie moléculaire (PCR Polymerase Chain Reaction), une culture virale de l'urine ou de la couche leucocytaire, une recherche de l'antigène pp65. Le diagnostic est également sérologique.

- Le VIH

Après une période d'incubation d'environ 3 semaines, 75% des personnes infectées par le VIH présentent un syndrome mononucléosique. L'intensité dépend de la charge virale mais on trouvera de façon caractéristique une éruption cutanée maculo-papuleuse au niveau du tronc. On peut également trouver des ulcères buccaux, génitaux ou encore des signes de méningisme. De plus, l'immunodéficience causée par le VIH entraîne souvent l'apparition d'infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis carinii* ou encore la candidiase oesophagienne ou la cryptococcose. Lors de la phase aiguë, le diagnostic différentiel peut se faire par PCR, dosage de l'antigène p24 qui est retrouvé au moment de l'apparition des symptômes et par dosage des anti-corps anti-VIH qui sont absents à ce moment là.

- La toxoplasmose

En France, 75% des gens sont séropositifs à la toxoplasmose, transmise par ingestion de viandes crues ou par l'inhalation d'excréments félics. La toxoplasmose est encore moins fréquemment symptomatique que la MNI avec seulement 10% de manifestations cliniques. Le symptôme le plus souvent retrouvé est l'apparition d'adénopathies

cervicales mais non douloureuses et 20 à 30% des patients symptomatiques présentent un syndrome mononucléosique. Le diagnostic sera effectué par sérologie : détection d'IgM ou augmentation quadruple d'IgG à deux semaines d'intervalle.

Tableau 2
Les virus associés à la mononucléose

	Transmission	Incubation	Signes et symptômes	Diagnostic spécifique
EBV	Salive	1 à 2 mois	Adénopathies, pharyngite, splénomégalie et fatigue	Monotest VCA et EBNA
CMV	Sécrétions, salive et produits sanguins	1 à 4 mois	Symptômes systémiques	Titre IgG anti-CMV (4 X)
VIH	Relations sexuelles et sang	2 à 4 semaines	Éruption maculopapuleuse, méningisme, ulcères des muqueuses	Antigène p24 et sérologie VIH
Toxoplasmose	Viande crue et excréments de chat	1 à 3 semaines	Asymptomatique	IgG anti-toxoplasmose (4 X)
Hépatites	A = oro-fécal B = relations sexuelles et sang	A = 2 à 6 semaines B = 6 à 12 semaines	Symptômes systémiques et ictère	IgM-anti-HAV, anti-Hbc, anti-HbsAg, HbsAg
HHV-6	Salive et sang	1 à 2 semaines	Asymptomatique	Non accessible

EBV : virus Epstein-Barr; CMV : cytomégalovirus; VIH : virus de l'immunodéficience humaine; HHV-6 : virus de la roséole; VCA : *Viral Capsid Antigen*; EBNA : *Epstein-Barr Nuclear Antigen*.

FIGURE 23. PRINCIPALES PATHOLOGIES POUVANT IMITER UN SYNDROME MONONUCLEOSIQUE LORS DE LEUR PRIMO-INFECTION (23)

Tableau comparatif de l'infection à EBV aux trois principales pathologies présentant également un syndrome mononucléosique :

Agent infectieux	EBV	CMV	VIH	Toxoplasma gondii
Population concernée	Adolescent, adulte jeune	Adulte jeune	Tous âges	Enfant, adolescent, adulte jeune
Interrogatoire	Nouveau partenaire	Notion de contagement	Rapport sexuel à risque Utilisation de drogues en IV	Contact avec un chat Ingestion de viande crue ou peu cuite
Incubation	4 à 6 semaines	3 à 8 semaines	2 à 8 semaines	5 jours à 3 semaines (selon le mode de contamination)
Examen Clinique	Angine classiquement pseudo-membraneuse Polyadénopathie Splénomégalie Eruption sous aminopénicilline	Fièvre isolée +/- prolongée Splénomégalie Toux Ulcérations des muqueuses	Myalgies Arthralgies Eruptions cutanées Pharyngite Polyadénopathie	Adénopathies (surtout cervicales)
Intensité du syndrome mononucléosique	+++	++	+	+/-
Diagnostic	MNI-Test en 1ere intention Sérologie spécifique si négatif, PCR	Sérologie PCR	PCR Antigénémie p24 ou charge virale Sérologie	Sérologie

Tableau n°3. Eléments diagnostiques devant un syndrome mononucléosique (7)

III.2. Diagnostic biologique indirect de la mononucléose infectieuse

Afin de confirmer ou non une MNI, on effectue des analyses biologiques.

III.2.a. Eléments d'orientation

- L'hémogramme : élément d'orientation n°1

Le syndrome mononucléosique est caractérisé par la présence dans le sang périphérique :

- D'une hyperleucocytose généralement modérée (10-20 G/L)

Elle disparaît avec les symptômes en 3 à 6 semaines, associée parfois à une neutropénie absolue ou relative et rarement à une agranulocytose.

- D'une hyperlymphocytose (5-10 G/L):

De grandes cellules lymphoïdes polymorphes hyperbasophiles activés ou stimulés, correspondant aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques de l'EBV. Le polymorphisme de ces lymphocytes concerne aussi bien la taille que l'intensité de la basophilie ou encore la forme. Ils sont dits « lymphocytes atypiques ».

- D'une thrombopénie dans un cas sur deux (100-150G/L).

- D'une anémie, très rare (0,5 à 3% des cas).

C'est une anémie hémolytique auto-immune, avec un test de Coombs direct positif IgM

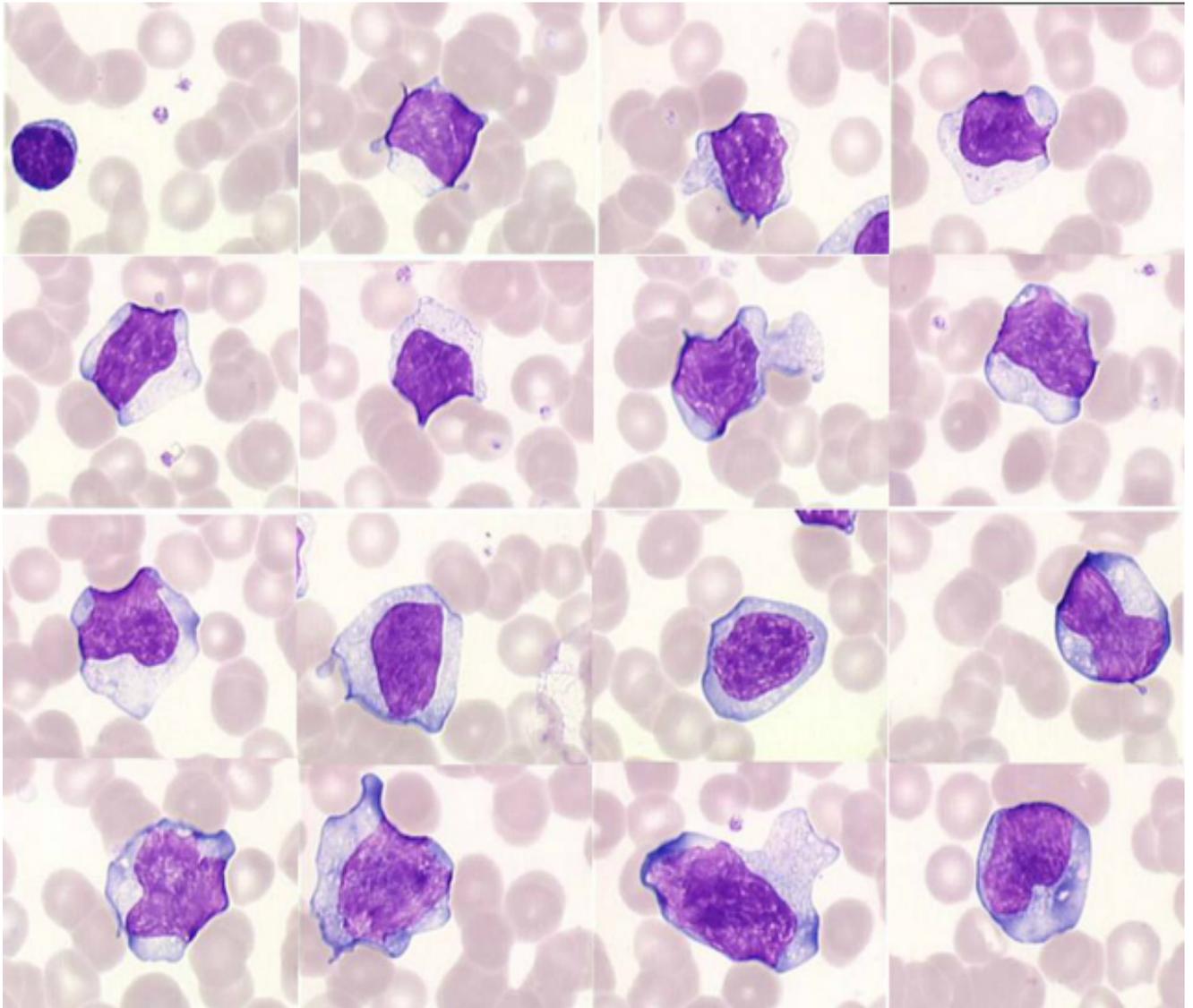


FIGURE 24. MONONUCLEOSE INFECTIEUSE CHEZ UN HOMME DE 21 ANS. GRAND POLYMORPHISME DES CELLULES LYMPHOÏDES, ALLANT DU LYMPHOCYTE NORMAL (EN HAUT A GAUCHE) JUSQU' AUX TRES GRANDES CELLULES HYPERBASOPHILES. LES CELLULES LYMPHOÏDES ONT ETE CLASSES PAR LEUR TAILLE : LES 6 PREMIERES PEUVENT ENCORE CORRESPONDRE A L'APPELLATION DE « LYMPHOCYTES », ET LES AUTRES SONT DES LYMPHOCYTES STIMULES [FROTTIS SANGUIN ; MGG] (43)

Cet hémogramme est évalué sur la numération formule sanguine (NFP) mais également par examen cytologique (frottis sanguin).

Il est secondaire à une infection à EBV dans 80% des cas mais pas suffisant pour éliminer une primo-infection à CMV, HIV ou Toxoplasma gondii.

- La biologie hépatique : élément d'orientation n°2

On observe dans 90% des cas une cytolysse hépatique avec une augmentation des transaminases de 3 à 4 fois la normale. La cholestase se fait plus rare.

III.2.b. Eléments de confirmation : Sérologie

La sérologie repose sur la recherche d'anticorps hétérophiles ou spécifiques. La recherche des anticorps s'effectue sur du sérum non hémolysé, éventuellement du LCR.

- Recherche d'anticorps hétérophiles

Malgré son manque de sensibilité, la recherche d'anticorps hétérophiles est encore utilisée de nos jours. Ces anticorps polyclonaux sont des Immunoglobulines M (IgM), agglutinant certains globules rouges animaux (mouton, cheval et bœuf) qui apparaissent lors de la mononucléose infectieuse, sans pour autant être dirigés contre le virus. Ces IgM apparaissent généralement vers le 8^e jour de la maladie et disparaissent après quelques mois. Cependant, ils ne sont présents que dans 70 à 80 % des cas.

On les retrouve principalement chez les 15-25 ans, rarement chez les enfants et les personnes plus âgées. De plus, ces anticorps peuvent également être témoins d'autres infections, de pathologies néoplasiques ou encore de maladies auto-immunes, et peuvent persister plus d'un an après la primo-infection. Ils ne sont pas spécifiques.

Deux principales méthodes subsistent :

- La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD)

Cette réaction a pour principe de révéler la présence d'IgM hétérophiles agglutinant les hématies de mouton et de bœuf, non absorbables par les cellules de rein de cobaye.

En effet, le sérum humain non infecté possède une agglutinine anti mouton (anticorps normal) dirigée contre l'antigène hétérophile de Forssman. C'est un antigène qui est donc présent à la surface des hématies de moutons. Au cours d'un syndrome mononucléosique, l'homme développe d'autres anticorps hétérophiles, aux propriétés différentes.

Paul et Bunnell ont démontré que lors de la mononucléose infectieuse le taux d'anticorps hétérophiles augmente. Ils ont alors prouvé que ces anticorps apparus suite au syndrome mononucléosique, avaient développé la capacité, en plus d'agglutiner les hématies de mouton, d'agglutiner les globules rouges de bœuf. De plus, ils ont démontré que ces anticorps n'étaient pas absorbables par les cellules de rein de cobaye ou de hamster, à la différence des anticorps de Forssman que nous possédons naturellement.

C'est donc à partir de cette étude qu'ils mirent en place avec Davidsohn, la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD). La réaction consiste dans un premier temps à mettre en évidence une agglutinine anti-globules rouges de mouton. Ils mettent alors en présence du sérum de sujet malade avec des globules de mouton.

Une fois la présence de l'agglutinine démontrée, PAUL, BUNNELL et DAVIDSOHN vont chercher à mettre en évidence sa nature, en la mettant en présence de rein de cobaye et de globules rouges de bœuf. S'il s'agit bel et bien de la MNI, l'anticorps ne se fixera pas sur le rein de cobaye mais agglutinera bien les globules rouges de bœuf.

Ces réactions sont bien évidemment effectuées parallèlement à du sérum de sujet sain, qui lui se fixera sur le rein de cobaye et de mouton mais pas sur les globules rouges de bœuf.

Dans le cas de la mononucléose infectieuse, ce test est positif dès la première semaine et le reste pendant 3 mois à 1 an après la primo-infection. Cependant, c'est une réaction qui prend du temps. Les résultats sont obtenus en 1 à 2 jours et les taux de positivité sont compris entre 1/160 et 1/1280. On peut retrouver des faux négatifs chez le jeune enfant ou chez le sujet de groupe sanguin A.

- Le MNI-Test

Basé sur le même principe que la réaction de PBD, le but est de détecter les anticorps hétérophiles dirigés contre les hématies de cheval fixées au formol.

C'est un test simple, sur lame, et surtout rapide. Il s'avère généralement positif à partir de la deuxième semaine des signes cliniques et ce jusqu'à 6 à 8 semaines après.

Les résultats sont obtenus en 1 heure. Cependant la spécificité de ce test est de mauvaise qualité : des faux négatifs ainsi que des faux positifs ont été répertoriés, c'est pourquoi, un MNI test devra être confirmé. Ce test continue d'être utilisé dans certains laboratoires de part sa rapidité mais tend à être remplacé par la recherche d'anticorps spécifiques.



FIGURE 25. MNI-TEST(46)

- Recherche d'anticorps spécifiques

Lors d'une infection au virus Epstein-Barr, on va pouvoir titrer dans le sérum humain les différents anticorps anti-EBV afin d'établir un profil sérologique.

○ Pendant la phase aiguë de la mononucléose

Des anticorps anti-VCA (anticorps de la capside) de type IgG et IgM apparaissent dès le début des signes cliniques. Des anticorps anti-EA (antigènes précoces) de type IgG sont également présents dès le début de la maladie mais de façon inconstante, ils ne sont pas des marqueurs fiables de primo-infection.

○ Lors de la convalescence

Les IgM anti-VCA et les IgG anti-EA disparaissent, alors que des IgG anti-EBNA1 (nucléaires) apparaissent (3 à 4 semaines après la primo-infection). Ces IgG anti-EBNA1 et les IgG anti-VCA persistent toute la vie et deviennent alors témoins d'une infection ancienne.

○ Lors d'une réactivation

Les IgM réapparaissent, c'est pourquoi on dosera systématiquement tous ces anticorps afin de vérifier s'il s'agit d'une réactivation (IgG anti-EBNA1 présents dès le début) ou d'une primo-infection (IgG anti-EBNA1 absents).

Cinétique des anticorps au cours de la Mononucléose Infectieuse

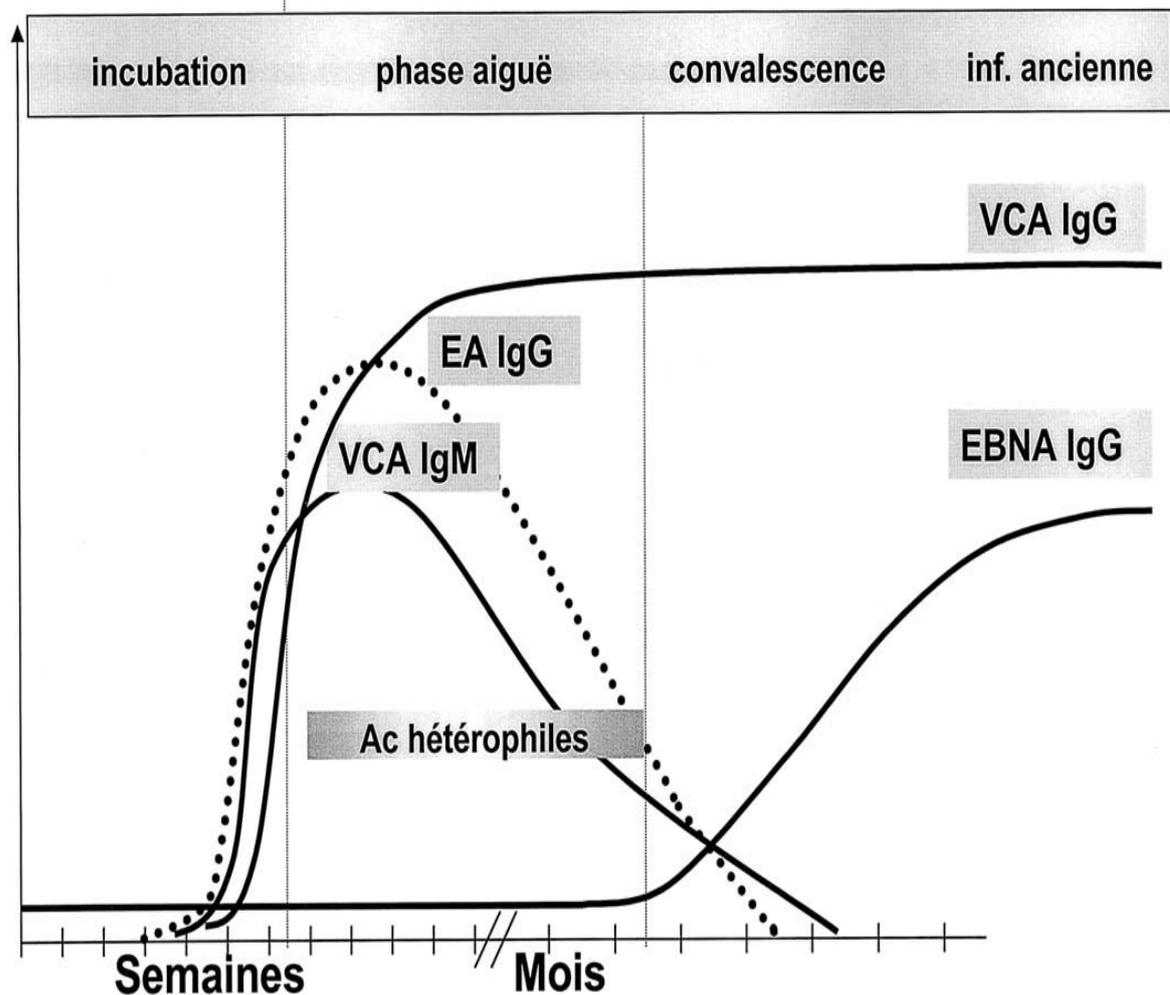


FIGURE 26. CINÉTIQUE DES ANTICORPS PRÉSENTS LORS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(17)

On en conclut alors que :

- L'absence d'IgM et d'IgG anti-VCA témoigne d'un sujet séronégatif.
- La présence concomitante d'IgG et d'IgM anti-VCA et l'absence d'IgG anti-EBNA témoignent d'une primo-infection au virus EBV.
- La présence d'IgG anti-EBNA et anti-VCA témoignent d'une infection ancienne.

Interprétation	Anticorps hétérophiles	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EBNA IgG	EA IgG
Séronégatif	-	-	-	-	-	-
Primo-infection	+/-	+/-	+	+/-	-	+
Infection ancienne	-	+	-	-	+	+/-

FIGURE 27. RECAPITULATIF DES PROFILS SEROLOGIQUES RETROUVES AU COURS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(22)

Ces anticorps vont être mis en évidence par différentes méthodes :

- Immunofluorescence

- Anti-complémentaire

L'immunofluorescence anti-complémentaire est utilisée pour détecter les anticorps anti-EBNA. L'immunofluorescence indirecte n'étant pas assez sensible. Elle sera effectuée sur les lignées non productrices exprimant essentiellement les antigènes de latence.

- Indirecte

L'immunofluorescence indirecte est d'abord utilisée pour rechercher les anticorps anti-VCA sur les lignées productrices exprimant les antigènes du cycle lytique.

Elle est également utilisée pour rechercher les anticorps anti-EA à partir de lignées cellulaires non productrices, sur lesquelles on induit un cycle lytique grâce à des produits chimiques. On a alors un cycle lytique abortif qui exprime essentiellement les protéines précoces.

- ELISA (Enzyme linked ImmunoSorbent Assay)

Il s'agit d'un test immunologique effectué pour doser une protéine dans un liquide biologique. C'est une technique de plus en plus utilisée.

La préparation des antigènes est diverse. Ils sont natifs de cellules infectées, de protéines recombinantes, ou encore de peptides. L'interprétation des résultats dépend de la source d'antigènes utilisée. La spécificité des trousseaux est variable mais elles sont souvent plus sensibles que l'immunofluorescence.

- Immunoblot

Test qui permet d'identifier simultanément les anticorps IgM et IgG dirigés contre des protéines recombinantes dérivées des antigènes VCA, et EA et EBNA. Ce test est uniquement qualitatif. Les résultats sont corrélés à ceux obtenus par immunofluorescence.

III.3. Diagnostic virologique direct

Pour la recherche du virus ou du génome viral, on utilise du sang total prélevé sur EDTA ou citrate, du plasma ou du sérum, un prélèvement rhinopharyngé, de la salive ou du LCR ou encore des biopsies en flacon stérile, sans fixateur histologique.

Les méthodes de diagnostic virologique direct sont plus régulièrement utilisées lors de pathologies malignes liées à l'EBV.

III.3.a. Recherche du génome viral de l'EBV

- Hybridation in situ

Technique fréquemment utilisée pour détecter les petits ARN EBER, témoins d'une infection maligne. Ces ARN transcrits sont exprimés en abondance au niveau du nucléole pendant la phase de latence du virus lors de pathologies tumorales. Cette technique permet ainsi de déterminer si la tumeur est liée au virus EBV ou non. Elle est aussi appelée technique « Gold standard ».

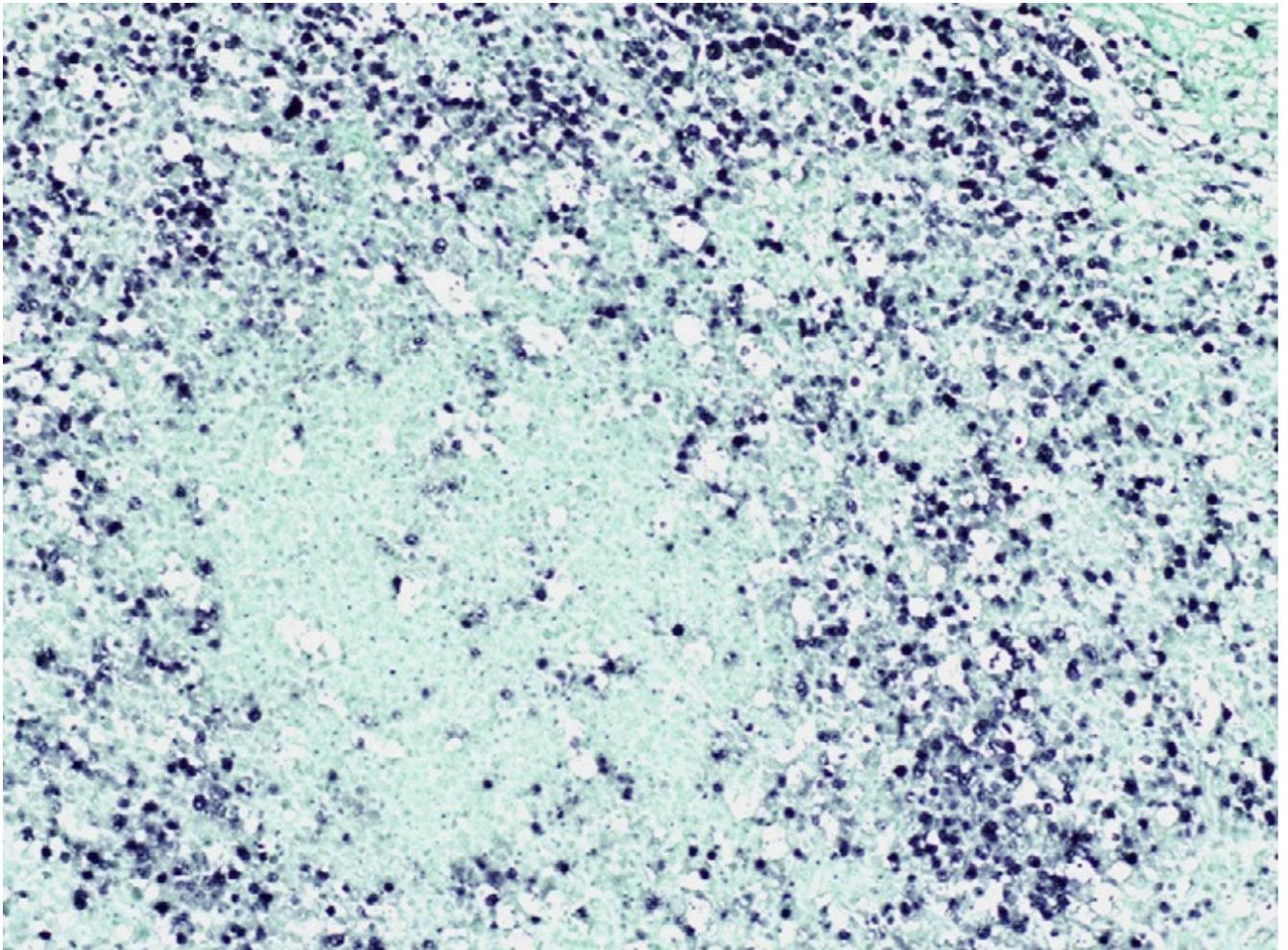


FIGURE 28. HYBRIDATION IN SITU AVEC LES SONDAS DIRIGÉES CONTRE LES TRANSCRITS EBERS DU VIRUS EBV MONTRANT UN MARQUAGE NUCLEAIRE DANS LES LYMPHOCYTES INTERFOLLICULAIRES (HIS EBER x100) (47)

- PCR qualitative et quantitative

Les techniques de PCR (Polymerase Chain Reaction) amplifiant le génome, sont une alternative à l'isolement viral sur culture cellulaire.

- PCR quantitative

Elle permet dans le cas de la MNI, de déterminer la charge virale au niveau des lymphocytes circulant. La PCR quantitative est réalisée lorsqu'un prélèvement est effectué dans un compartiment où le virus siège en phase de latence. Cette technique est utile pour prévoir ou diagnostiquer une pathologie associée au virus Epstein-Barr. Elle est surtout utilisée chez les personnes immunodéprimées.

- PCR qualitative

Cette technique est utilisée pour rechercher un virus dans un compartiment où il n'est habituellement pas retrouvé. C'est l'examen le plus utilisé afin de rechercher le virus dans le liquide céphalorachidien dans le cadre de pathologies neurologiques associées au virus EBV.

III.3.b. Immunohistochimie

Technique qui permet de déterminer quelles protéines et donc quels antigènes sont exprimés à partir de tissus.

La détermination de l'antigène exprimé permet d'établir la phase de latence dans laquelle se trouve le virus, ou s'il se trouve en phase de cycle lytique. Elle permet ainsi de préciser le rôle que peut avoir le virus Epstein-Barr dans la pathologie tumorale.

Cette technique est utilisée uniquement par certains laboratoires afin d'établir un diagnostic ou dans le suivi thérapeutique des lymphomes ou dans les lymphoproliférations associées à l'EBV.

III.3.c. Isolement viral

Cette technique consiste en une mise en culture cellulaire, nécessitant des lymphocytes B vierges de toute infection à EBV. L'isolement du virus se fait par un test de transformation des lymphocytes provenant de cordon ombilical, donc vierges, en cellules lymphoblastoïdes. La transformation s'effectue après inoculation de lymphocytes ou de salive du patient. Cependant, ce test n'est pas réalisable en routine.

Tableau récapitulatif

Méthode	Prélèvement	Indications
Culture cellulaire	Lymphocytes	Non indiquée
Détection d'Ag viraux par immunohistochimie	Biopsie	Tumeurs associées à EBV
Détection du génome viral : <ul style="list-style-type: none"> - Hybridation in situ (ARN EBER) - PCR in situ - PCR qualitative - PCR quantitative 	<ul style="list-style-type: none"> Biopsie Biopsie LCR Lymphocytes, LCR 	<ul style="list-style-type: none"> Association EBV et tumeur Association EBV et tumeur - Immunodéprimé : lymphome cérébral (interprétation difficile) - Immunocompétent : ménigo-encéphalite - Lymphomes associés à EBV - Prolifération chez le transplanté - Carcinome du nasopharynx <ul style="list-style-type: none"> ✓ Seuil de décision thérapeutique ✓ Suivi thérapeutique

Tableau n°4. Indication et interprétation des tests biologiques en fonction de la situation clinique(22)

IV. EVOLUTION ET COMPLICATIONS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(4)(40)(38)(9)(48)(49)(50)(51)(52)(53)(54)(55)(56)(57)(58)(59)(60)(61)(62)(63)(64)(65)(66)(59)(15)

Comme nous l'avons vu précédemment, la primo-infection au virus Epstein-Barr passe souvent inaperçue ou présente une triade de symptômes typiques : pharyngite fièvre et adénopathies. On observe un malaise général avec souvent une inflammation des tissus réticuloendothéliaux conduisant à une splénomégalie et/ou une hépatite bénigne.

L'ensemble des symptômes disparaît généralement de manière spontanée en 4 à 6 semaines mais une période d'asthénie durable est observée, persistant parfois plusieurs mois. L'évolution spontanée est donc variable en terme de durée mais généralement favorable.

IV.1. Les complications de la mononucléose infectieuse

La mononucléose reste donc une pathologie bénigne quand elle n'est pas associée à des complications. Ces complications associées sont plutôt rares mais de gravité plus importante.

Dans les cas graves on retrouve une atteinte de plusieurs organes systémiques tels que le cœur, le foie, la rate, le cerveau ou encore les poumons. Ces cas représentent à peu près 5% des personnes atteintes de mononucléose. On peut dans ces cas là observer : une hépatite, une rupture de la rate, un œdème périorbitaire, un ictère cholestatique, une obstruction des voies aériennes supérieures, une méningite, un syndrome de Guillain-Barré, une encéphalite, une myélite transverse, une myocardite, un syndrome d'activation macrophagique, une anémie hémolytique ou aplasique et d'autres encore.

Les cas de décès secondaires à une mononucléose infectieuse sont le plus souvent liés à une rupture de la rate, une encéphalite, un syndrome d'activation macrophagique ou une hépatite fulminante.

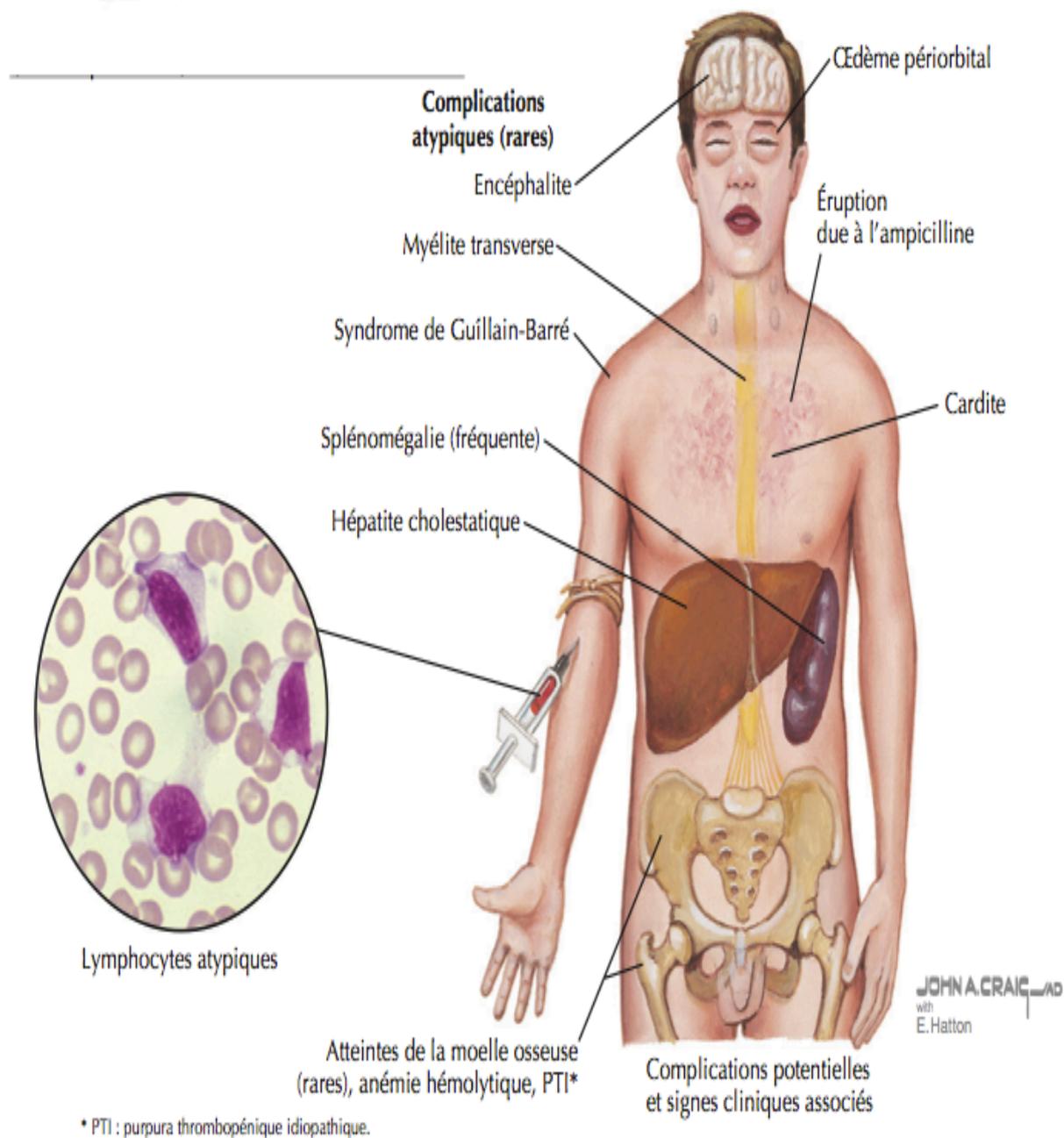


FIGURE 29. COMPLICATIONS RAREMENT OBSERVEES AU COURS D'UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE(38)

Plus en détails, les complications observées :

IV.1.a. Rupture de la rate

C'est une complication rare mais qui peut être fatale. C'est la première cause de mortalité de la mononucléose infectieuse, estimée à 30% en cas de retard de diagnostic et d'intervention. Elle a lieu dans 90% des cas chez des sujets jeunes de sexe masculin.

La rupture spontanée surviendrait suite à une augmentation de la pression portale ou à une compression de la rate déjà hypertrophiée, par une contraction abdominale ou diaphragmatique. Les troubles transitoires de l'hémostase liés à la mononucléose ou à la prise d'aspirine sont des facteurs surajoutés.

En revanche la rupture non spontanée est due à des traumatismes abdominaux par contusions ou plaie pénétrante. La splénomégalie due à la mononucléose infectieuse expose davantage la rate aux contusions. Le sport est par conséquent à bannir lors de syndrome mononucléosique et ce jusqu'à la normalisation des anomalies morphologiques.

Le diagnostic est clinique, la personne souffre généralement d'une splénomégalie douloureuse, mais aussi para-clinique, avec une chute de l'hémoglobine et un épanchement intrapéritonéal. Il est confirmé par imagerie : échographie, tomodensitométrie abdominale ou IRM abdominale. Chez les patients à l'hémodynamique instable on effectue une ponction-lavage du péritoine. Dans les cas graves, la laparotomie en urgence affirme le diagnostic.

La prise en charge lors de rupture de la rate est médicochirurgicale. La splénectomie en urgence a beaucoup été effectuée lors de mononucléose infectieuse mais tend à diminuer. De nos jours, un traitement conservateur permet d'éviter la splénectomie sous surveillance stricte en milieu hospitalier. Il consiste en un repos strict d'environ 15 jours avec surveillance clinique biquotidienne, hémogrammes de contrôle, tomodensitométrie à J7 puis surveillance échographique.

Le choix du traitement est dépendant de l'état du patient.

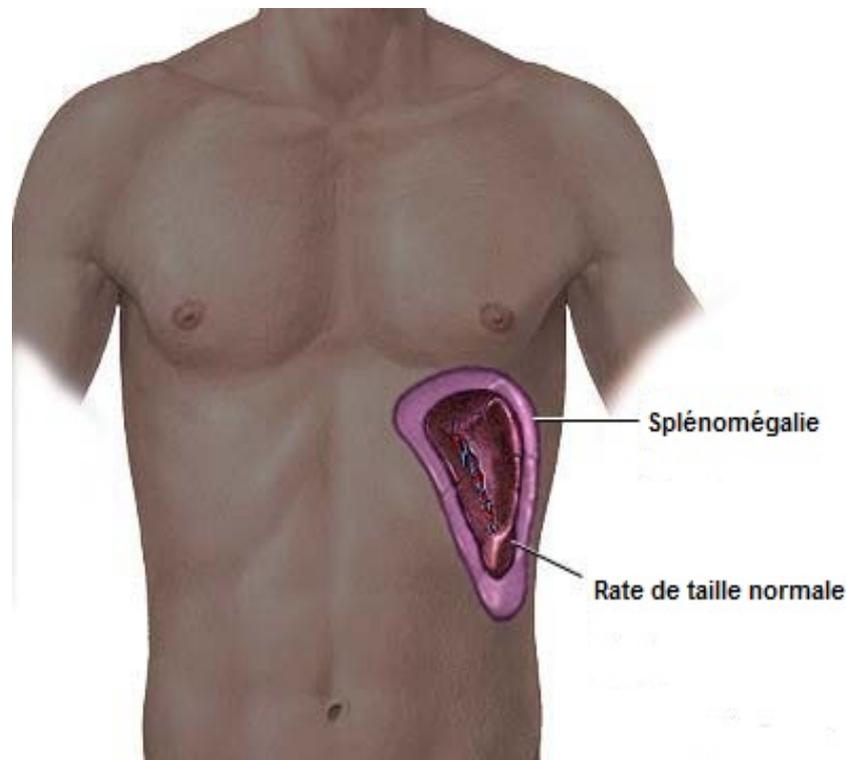


FIGURE 30. COMPARAISON ENTRE UNE RATE NORMALE ET UNE RATE HYPERTROPHIEE (SPLENOMEGALIE)(67)

IV.1.b. Complications hépatiques

Une hépatite clinique et biologique peut apparaître lors de la mononucléose infectieuse. Même si elle est généralement peu sévère et spontanément résolutive, elle peut avoir des conséquences graves, surtout chez les patients ayant déjà été fragilisés : infection par le VIH, greffe de moelle, déficients immunitaires.

Dans le cadre de la MNI, les lésions hépatiques sont liées à la réponse immunitaire au virus EBV. Ces lésions sont dues à une infiltration des espaces portes et des sinusoides hépatiques par une population lymphoïde polymorphe, conduisant à une cytolyse hépatique. Habituellement les hépatocytes sont préservés.

Cliniquement l'hépatite se manifeste généralement par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou encore une élévation des transaminases.

Les hépatites fulminantes à EBV restent très rares mais sont fatales dans 90% des cas. On observe alors une nécrose hépatocytaire massive.

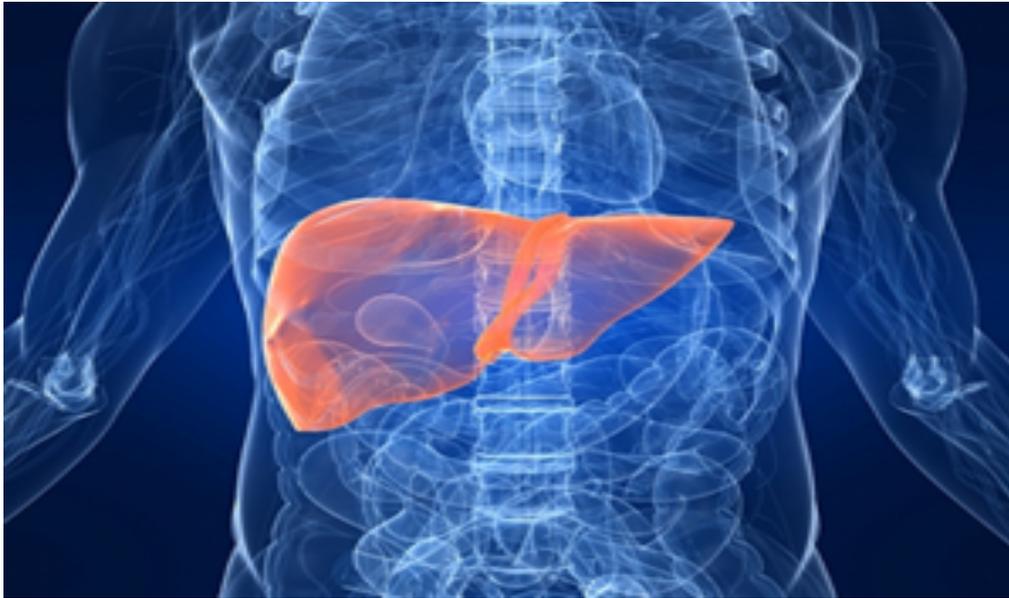


FIGURE 31. HEPATITE (68)

IV.1.c. Complications cardiaques

La principale complication cardiaque liée au virus Epstein-Barr est la myocardite. La myocardite est une atteinte inflammatoire focalisée ou diffuse du myocarde. Elle reste cependant très rare, retrouvée dans 1 à 2% des cas et généralement chez des sujets jeunes.

Des études histologiques ont montré chez des patients porteurs de l'EBV, une myocardite avec œdème interstitiel accompagné d'une infiltration de cellules lymphocytaires. Il a été trouvé également des aspects de dégénérescence du cytoplasme et de nécrose.

Cliniquement, elle se manifeste par des troubles du rythme cardiaque ou des douleurs thoraciques, dus à une simple ischémie ou à une nécrose myocardique. Ces anomalies sont localisées lors d'un électrocardiogramme (ECG).

Les douleurs thoraciques sont généralement d'évolution favorable, en revanche, les troubles cardiaques peuvent avoir des conséquences beaucoup plus graves : exemples d'un sujet décédé d'une fibrillation ventriculaire irréductible et de sujets ayant présenté des syncopes.

Les atteintes myocardiques au cours de la MNI restent relativement rares mais peuvent être de mauvais pronostic. Leur prise en charge reste aujourd'hui controversée.

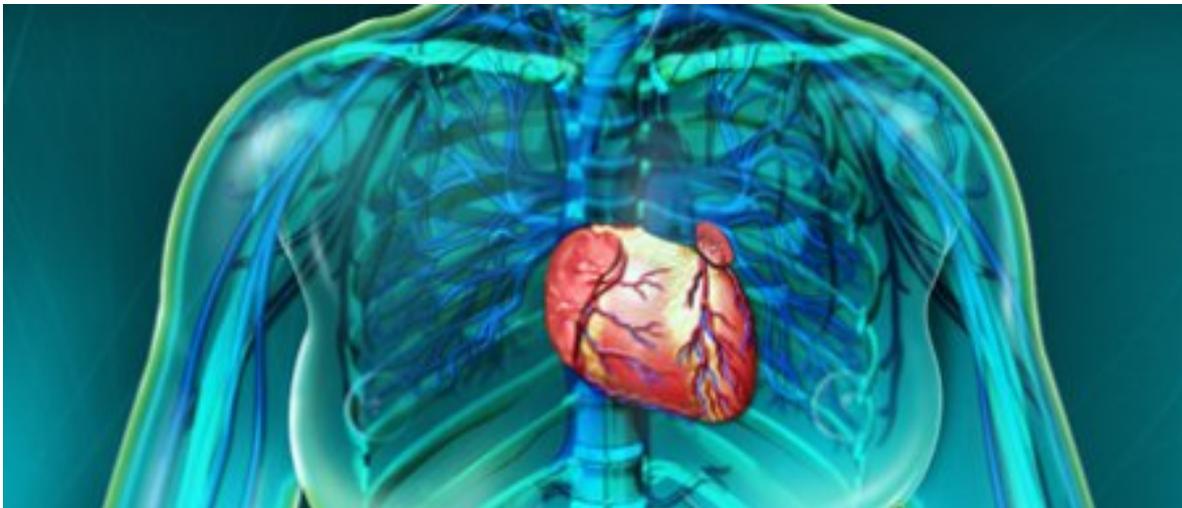


FIGURE 32. MYOCARDITE (69)

IV.1.d. Complications neurologiques

Il est possible de rencontrer lors de la mononucléose infectieuse, des complications touchant le système nerveux central de type : méningite, méningo-encéphalite, encéphalite, syndrome cérébelleux ou encore syndrome de Guillain-Barré. Ces atteintes neurologiques sont rencontrées lors de primo-infections à EBV. Elles peuvent être létales mais cela reste extrêmement rare.

La complication cérébrale la plus fréquemment rencontrée est l'encéphalite. L'encéphalite liée au virus Epstein-Barr représente 5% des encéphalites aiguës observées, particulièrement chez l'enfant.

La physiopathologie de l'atteinte du SNC n'est pas clairement établie. Plusieurs hypothèses se présentent : action directe du virus sur le tissu cérébral, réaction immunitaire locale ou inflammation secondaire sont les 3 mécanismes rencontrés.

Paradoxalement, lors de primo-infections au virus EBV avec atteinte neurologique le MNI test et la réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn sont négatifs. En revanche, le virus est retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien, mis en évidence par PCR (polymerase chain reaction).

Cliniquement, plusieurs types de manifestations neurologiques ont été rapportés. Cependant on observe fréquemment lors d'encéphalites, l'apparition de crises convulsives.

L'évolution est souvent favorable avec une récupération rapide mais il arrive que des formes neurologiques récidivantes se manifestent sur plusieurs mois, parfois mêmes de manières différentes. Il n'est pas rare non plus que des séquelles persistent : épilepsie, troubles psychiatriques ou encore déficits moteurs. Les cas de décès sont très rares, principalement observés chez les immunodéprimés.

Il n'existe pas de recommandations dans la prise en charge de l'encéphalite liée au virus Epstein-Barr. Il est parfois délivré un traitement antiviral par aciclovir, et dans certaines formes œdémateuses une corticothérapie. Le traitement par l'aciclovir étant utilisé hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), il n'y a pas de posologie prédéfinie.



FIGURE 33. CERVEAU HUMAIN(70)

IV.1.e. Complications Oto-Rhino-Laryngologiques

Encore une fois, c'est une complication observée le plus souvent chez l'enfant. Les complications ORL représentent 1 à 5% des hospitalisations liées à la mononucléose infectieuse. La principale étant l'obstruction des voies aériennes supérieures.

Cette obstruction est due à une hyperplasie des tissus lymphoïdes oropharyngés : végétations, amygdales et tissus mous paravertébraux. Cette obstruction est la plupart du temps mineure à modérée et nécessite alors uniquement une simple surveillance thérapeutique.

Les cas d'obstructions sévères sont les plus rares mais mettent en jeu le pronostic vital de la personne. La prise en charge est le plus souvent une corticothérapie par voie systémique mais il faut rester prudent car elle diminue la réponse immunitaire anti-EBV. En revanche, la mise en place d'une canule nasopharyngée, généralement pendant 48 heures, est souvent utilisée avec succès. Mais là aussi, technique à pratiquer avec prudence car le tissu lymphoïde qui obstrue le nasopharynx saigne facilement. Une mauvaise manipulation pourrait entraîner une hémorragie.

Dans les cas les plus graves on ira jusqu'à l'intubation oro-trachéale voire la trachéotomie si l'intubation n'est pas possible, ou l'amygdalectomie en cas d'abcès périamygdalien.

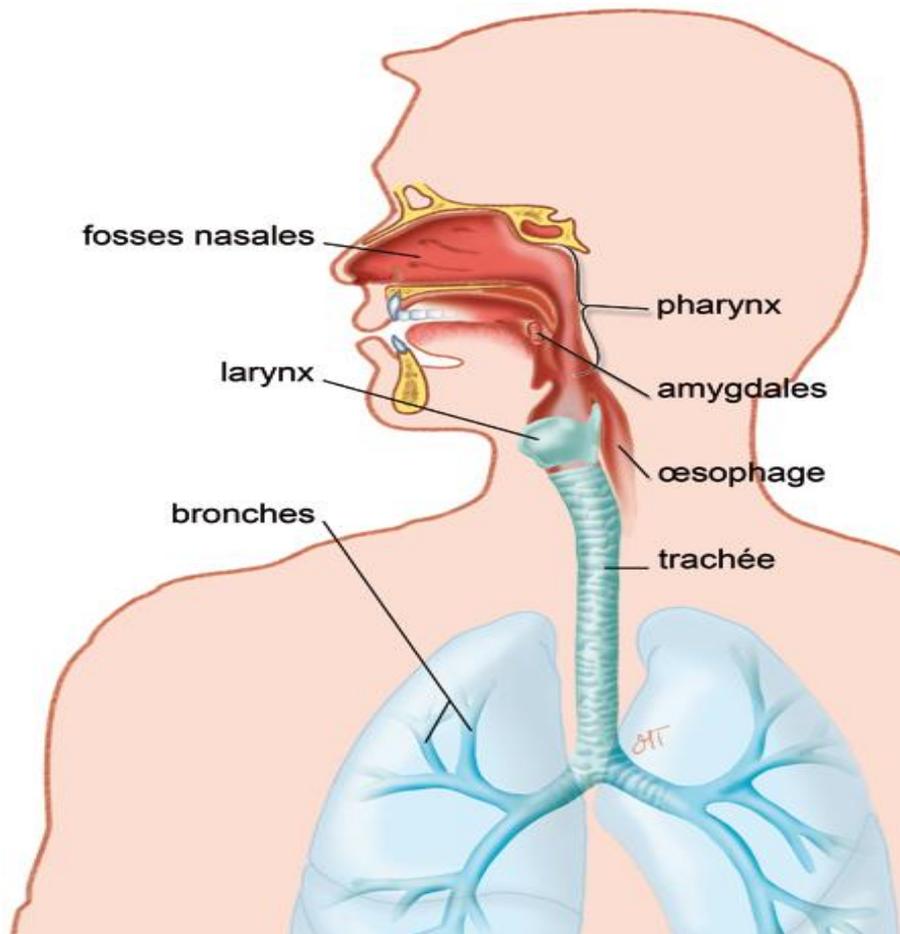


FIGURE 34. SCHEMA DES VOIES AERIENNES SUPERIEURES (71)

IV.1.f. Syndrome d'activation macrophagique ou hémophagocytose

C'est un syndrome rare mais souvent fatal. Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) associé au virus Epstein-Barr touche plus fréquemment les enfants et adolescents mais aussi les jeunes adultes, majoritairement immunocompétents.

Associé ou non à l'EBV, le SAM se manifeste cliniquement par une fièvre et une splénomégalie et biologiquement par une pancytopénie, une hypertriglycémie, une hyperferritinémie et une hypofibrinogénémie. Enfin, cytologiquement et histologiquement, on retrouve une hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions périphériques.

La physiopathologie du SAM n'est à l'heure actuelle pas totalement établie mais la source du problème semble être un manque d'efficacité des lymphocytes T CD8 et Natural Killer (NK). De ce fait, l'agent causal persiste et les macrophages pérenniseraient l'activation des lymphocytes T CD8 et NK. Les cellules cytotoxiques stimulent en retour l'activation macrophagique. Ainsi les macrophages seraient en perpétuelle activité ce qui expliquerait une hypercytokinémie sévère mais inefficace.

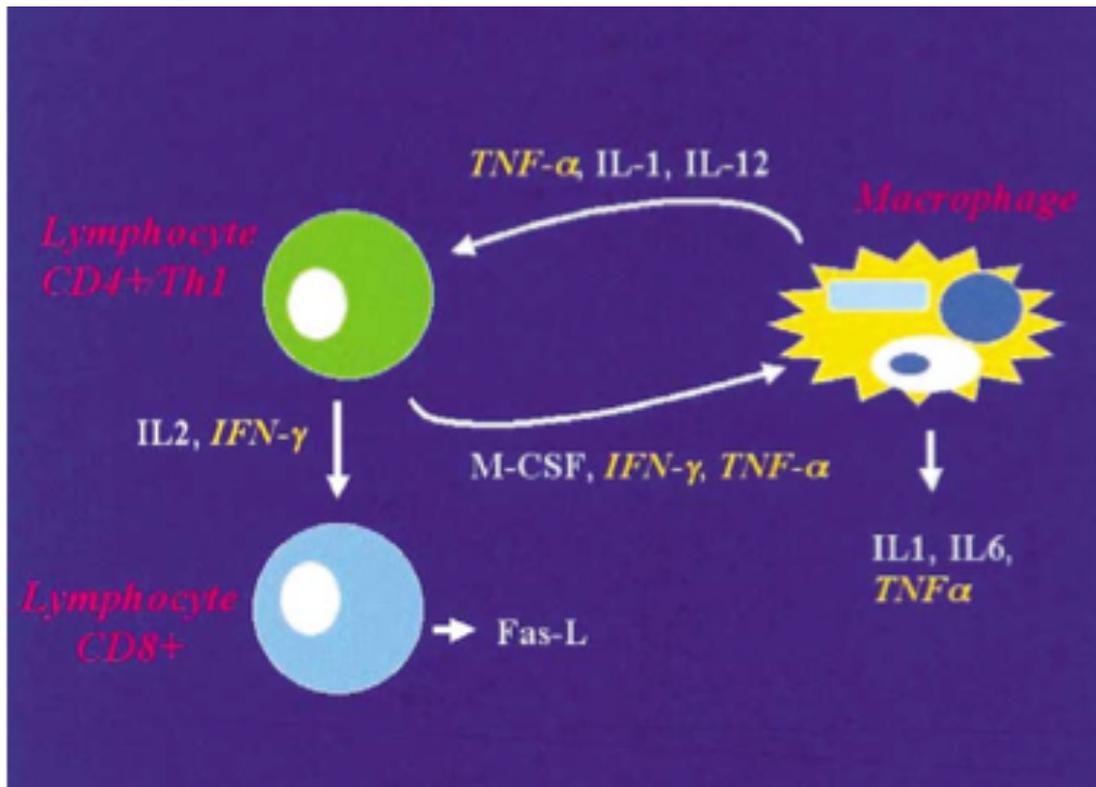


FIGURE 35. PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME D'ACTIVATION MACROPHAGIQUE(72)

Le diagnostic consiste en la réunion des critères du SAM et de la primo-infection à Epstein-Barr. Les méthodes sérologiques généralement utilisées dans ces cas, sont la PCR ou l'hybridation in situ pour confirmer l'EBV, et un myélogramme est effectué pour confirmer le SAM. La moelle apparaît alors très riche, infiltrée par des histiocytes-macrophages ayant une activité phagocytaire sur les trois lignées hématopoïétiques.

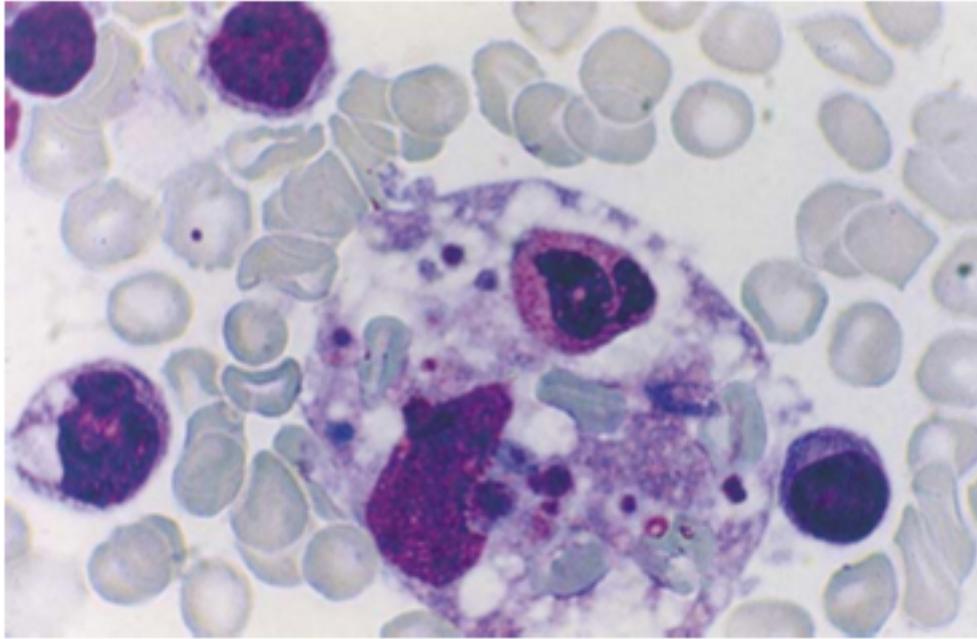


FIGURE 36. ASPECT CYTOLOGIQUE D'HEMOPHAGOCYTOSE DANS UN MYELOGRAMME. MACROPHAGE PHAGOCYANT UN POLYNUCLEAIRE NEUTROPHILE ET PLUSIEURS HEMATIES(72)

Dans la plupart des cas de mononucléose à SAM, on retrouve une lymphoprolifération T/NK clonale à partir d'une seule cellule infectée. Des taux particulièrement élevés de LDH et de ferritine plasmatiques sont également observés.

Le syndrome d'activation macrophagique reste un facteur de très mauvais pronostic de la mononucléose infectieuse, même si aujourd'hui, l'utilisation d'un étoposide inhibiteur de la topoisomérase II ou une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettent de meilleurs résultats.

IV.1.g. Complications hématologiques

Ces complications sont souvent répertoriées chez l'enfant, même si elles restent très occasionnelles. Un syndrome mononucléosique peut induire : une anémie hémolytique aiguë avec test de Coombs positif, un purpura thrombopénique, des leucopénies profondes ou encore une agranulocytose immunologique.

IV.1.h. Complications génitales

Une infection par le virus Epstein-Barr peut dans de rares cas entraîner des ulcérations génitales. La clinique ressemble étroitement à un herpès génital. C'est d'ailleurs uniquement après l'exclusion d'une infection à l'Herpès Simplex Virus que le diagnostic d'une ulcération génitale liée à l'EBV peut être établi.

C'est un ulcère très douloureux accompagné d'adénopathies satellites dans 50% des cas. Il est généralement profond voire creusant, de grande taille et n'est pas précédé de vésicules. Le rebord est irrégulier, rouge à violacé et le fond est recouvert d'exsudat fibrineux voir nécrotique.

La question du mode de contamination se pose encore même s'il semblerait que la voie sexuelle soit privilégiée. Chez les jeunes enfants, on pense préférentiellement à une auto-inoculation pharyngogénitale par la salive infectée. L'ulcère génital reste une pathologie rare, mais certainement sous diagnostiquée. Il est probablement l'un des agents étiologiques de l'ulcère génital idiopathique appelé ulcère de Lipschütz. Pour confirmer le diagnostic il est nécessaire d'effectuer une sérologie ainsi qu'une PCR à partir de la lésion génitale.

A la différence de l'herpès génital, l'ulcération génitale due au virus Epstein-Barr n'est pas récurrente et d'évolution spontanée vers la guérison.



FIGURE 37. ULCERATIONS VULVAIRES DANS UN LIPSCHÜTZ ASSOCIE A UNE PRIMO-INFECTION EBV(66)

Les complications de la mononucléose infectieuse restent rares mais synonymes de gravité. On compte aujourd'hui de plus en plus de cas de mononucléose infectieuse compliquée. C'est pourquoi, il est important de connaître l'existence de ces complications afin de les déceler et de les prendre correctement en charge le plus précocement possible.

IV.2. Réactivation de la mononucléose infectieuse

Il arrive d'observer chez certains sujets une réactivation du virus Epstein-Barr. La primo-infection ayant déjà été diagnostiquée. C'est la présence simultanée d'anticorps synonymes d'une infection ancienne et d'anticorps synonymes de primo-infection qui témoigne d'une réactivation.

Ces réactivations sont comme la primo-infection, souvent asymptomatiques. Quand elles sont symptomatiques, elles se manifestent de manière similaire à la primo-infection : adénopathies, pharyngite ou angine pseudo-membraneuse, fièvre et asthénie.

Il est important dans ces cas là de bien surveiller l'apparition d'éventuelles complications.

IV.3. La mononucléose infectieuse chronique

Chez certaines personnes, pourtant immunocompétentes, il a déjà été observé des formes de mononucléose dites « chroniques ». Ce sont des cas rares mais présentant des signes récurrents et/ou sévères de mononucléose infectieuse, suite à une primo-infection par le virus Epstein-Barr.

On retrouve la symptomatologie dite « triade de symptômes » pendant plus de 6 mois. La persistance du syndrome mononucléosique pendant plusieurs mois entraîne systématiquement une hépatosplénomégalie. Les analyses montrent alors la présence du virus dans les lymphocytes T et/ou NK ainsi que dans de nombreux organes.

Le profil sérologique dans ces cas là est spécifique. On retrouve un taux élevé d'IgG anti-VCA et EA (synonymes de primo-infection), parfois une persistance des IgM anti-VCA et l'absence d'IgG anti-EBNA (synonyme d'infection ancienne), de long mois après le diagnostic de primo-infection. La charge virale reste elle aussi très élevée.

La mononucléose dite chronique engage généralement le pronostic vital de la personne. La chronicité peut entraîner une pancytopenie, une défaillance hépatique, un lymphome, un sepsis ou encore un syndrome d'activation macrophagique. C'est une maladie polymorphe et progressive. Cliniquement, les complications de la mononucléose infectieuse apparaissent progressivement. On observe : une laryngite trainante, des lésions cutanées et digestives, une hépatite, une hypoplasie médullaire, un retard pondéral et une encéphalopathie progressive.

L'évolution est généralement fatale.

TROISIEME PARTIE :

PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE

I. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE (73)(39)(38)(7)(74)

Il n'existe à l'heure actuelle, aucun traitement permettant d'éliminer le virus Epstein-Barr. Le virus après une primo-infection, restera latent tout au long de la vie du sujet atteint, avec dans certains cas des réactivations possibles. C'est une maladie qui reste habituellement bénigne.

La prise en charge de la mononucléose est essentiellement une prise en charge symptomatique.

La meilleure thérapie est le repos. Le médecin associe généralement au repos un antalgique et antipyrétique afin de limiter la fièvre et de soulager les douleurs liées à la pharyngite ou les éventuelles courbatures. On préférera le paracétamol à l'ibuprofène, car les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et particulièrement l'aspirine, sont des facteurs de rupture de la rate, souvent sensibilisée lors de la MNI. Il n'est cependant pas impossible de rencontrer des prescriptions d'ibuprofène si le paracétamol n'est pas suffisant pour faire baisser la température corporelle.

Dans les cas de mononucléose infectieuse sévère ou compliquée, une corticothérapie peut être proposée à la posologie de 1 à 1,5 mg/kg/jour pendant 10 jours avec décroissance progressive pour éviter l'effet rebond.

Aucun antiviral ne s'est jusqu'à maintenant avéré efficace en cas d'infection aiguë à l'EBV. Cependant, l'aciclovir a déjà été utilisé dans certaines circonstances, diminuant la libération oropharyngée du virus grâce à son action sur la phase lytique. Son effet reste malgré tout marginal. Il est généralement envisagé dans le cas de complications graves, associé ou non à une corticothérapie.

Enfin, afin d'aider le patient à récupérer de la fatigue engendrée par cette pathologie, il prescrira également des compléments vitaminiques.

II. ROLE DU PHARMACIEN DANS UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE NON DIAGNOSTIQUEE (75)(75)(75)(76)(77)(78)(79)

Lorsqu'un patient se présente à l'officine, sans avoir vu son médecin, l'interrogatoire fait par le pharmacien permet une orientation de diagnostic. Il doit donc savoir identifier les différents symptômes présentés par le patient.

CAS N°1

Très souvent le patient arrive à l'officine en disant « J'ai mal à la gorge, donnez moi des pastilles s'il vous plait ». Le rôle du pharmacien ne se cantonne pas à délivrer au patient sa boîte de pastille et de le laisser partir. Il va essayer d'orienter le patient sur un diagnostic éventuel :

- « Depuis combien de temps présentez vous ces symptômes ?
- « Avez-vous d'autres symptômes ? »
- « Avez-vous été en contact avec des personnes malades ? »

« C'est vrai qu'en plus d'avoir mal à la gorge, je pense que j'ai de la fièvre et j'ai des boules dans la nuque. Je suis super fatigué aussi ! Je n'arrête pas de dormir depuis 3 jours ».

Ces symptômes font directement penser à la triade de la mononucléose infectieuse associée à la fatigue causée par cette pathologie. Le pharmacien demande alors au patient s'il a été en contact avec une personne atteinte de mononucléose ou si elle n'a pas eu de nouvelles relations intimes durant ces 6 dernières semaines.

Il va ainsi orienter le patient vers un médecin afin d'effectuer une sérologie anti-EBV qui confirmera ou non la présence du virus Epstein-Barr.

En attendant la consultation, il conseillera au patient la prise de paracétamol à la posologie de 1 gramme, 3 fois par jour pour les adultes de plus de 45 kilogrammes, ou

60mg/kg par jour répartis en 3 prises espacées de 6 heures pour les enfants. Il conseillera également du repos et déconseillera la prise d'AINS par prévention. Le pharmacien s'assure aussi que le patient ne prenne pas en automédication l'éventuelle amoxicilline qui lui resterait dans sa trousse à pharmacie afin d'éviter une éruption cutanée.

Néanmoins aujourd'hui, face à un mal de gorge, le pharmacien possède un nouvel outil appelé « TDR STREPTATEST ». TDR pour Test de Diagnostic Rapide et STREPTATEST pour test à streptocoque A. Il permet de savoir si le mal de gorge est lié ou non à un streptocoque de groupe A et donc de savoir si l'angine est d'origine bactérienne ou virale. L'intérêt premier de ce test est de ralentir l'évolution de la résistance aux antibiotiques, qui est de plus en plus importante, les antibiotiques étant trop souvent utilisés à tort. Ici, le STREPTATEST présente un intérêt car la symptomatologie de l'angine à streptocoque A possède de nombreuses similarités avec la mononucléose infectieuse. Ainsi en cas de doute, le test permet d'éliminer l'une ou l'autre possibilité.

En effet, le Test de Diagnostic Rapide s'est le plus souvent avéré positif lorsque les patients présentent de la fièvre, des adénopathies surtout cervicales, une atteinte amygdalienne érythémateuse ou érythématoplultacée et pas de toux. On remarque que l'on retrouve les 3 symptômes de la triade de la mononucléose infectieuse.

***Le TDR STREPTATEST**

Le pack STREPTATEST (n°1) que les pharmaciens peuvent se procurer contient :

- Des gants
- Des tubes (n°9)
- Des écouvillons (n°7)
- Des abaisses langue (n°6)
- Des bandelettes réactives conditionnées à l'unité dans des sachets (n°4)
- Un contrôle positif streptocoque A inactivé (n°3)

- Un contrôle négatif streptocoque B inactivé (n°3)
- Un flacon réactif d'extraction A (n°2)
- Un flacon réactif d'extraction B (n°2)
- Une notice d'utilisation (n°5)
- Un portoir pour les tubes d'extraction (n°8)
- Une fiche de sécurité (n°10)



FIGURE 38. COMPOSITION DU KIT STREPTATEST(75)

En plus du matériel, le pack contient des fiches de synthèses permettant de répertorier les symptômes du patient. Cette fiche est présentée sous forme de tableau avec les principaux symptômes. Chaque symptôme présent ou absent fait marquer ou non des points. A la fin les points sont additionnés et le score total est appelé score MAC ISAAC.

FICHE DE SYNTHÈSE DESTINÉE AU MÉDECIN TRAITANT
Dépistage d'angine à streptocoques du groupe A (TDR STREPTATEST®)*

Nom du patient : _____ Date : ____ / ____ / ____ à ____ h

SIGNES ÉVOCATEURS D'ANGINE - SCORE MAC ISAAC (chez l'adulte)

SYMPTOMES	CASE À COCHER	SCORE MAC ISAAC	ACTION À RÉALISER	
Age : 3 à 15 ans 15 à 44 ans > 45 ans	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Équivaut ≥ 2 points = 0 point = - 1 point	TDR* systématique	
Fièvre > 38°C	<input type="checkbox"/>	= + 1 point		
Absence de Toux	<input type="checkbox"/>	= + 1 point		
Adénopathies cervicales sensibles (Inflammation ganglionnaire)	<input type="checkbox"/>	= + 1 point		
Atteinte amygdalienne (douleur pharyngée lors de la déglutition <u>et/ou</u> aspect du fond de la gorge rouge <u>et/ou</u> avec raies blanches)	<input type="checkbox"/>	= + 1 point		
TOTAL PATIENT		_____ points		Si score Mac Isaac ≥ 2 points, pratiquer le TDR*. Si score Mac Isaac < 2 points, proposer un traitement symptomatique.

- Début des symptômes : il y a _____ jours
- Autre(s) pathologie(s) du patient : _____
- Traitement(s) en cours : _____
- Prise de médicament(s) depuis l'apparition des 1^{ers} symptômes : OUI NON
- Si oui, lequel(s) : _____
- Résultat du test : POSITIF NEGATIF
- Traitement(s) symptomatique(s) délivré(s) par le pharmacien : _____

Signature

Cachet de la pharmacie

* Test de Diagnostic Rapide

FIGURE 39. FICHE DE SYNTHÈSE SCORE MAC ISAAC

Ainsi, le patient marquera le maximum de point s'il a entre 3 et 15 ans, de la fièvre supérieure à 38°C, pas de toux, des adénopathies cervicales et une atteinte des amygdales. Si le score est supérieur ou égal à 2, le Test de Diagnostic Rapide sera effectué, s'il s'avère négatif, le pharmacien conseillera uniquement un traitement symptomatique.

Si le score MAC ISAAC est supérieur ou égal à 2, le pharmacien va effectuer un prélèvement. La procédure est la suivante :

- Abaisser la langue afin d'éviter la contamination de l'écouvillon avec la salive. Toutes les zones inflammatoires, ulcératives ou exsudatives doivent être écouvillonnées. Le test doit être réalisé dès que possible. Il peut cependant être conservé 4 heures à température ambiante dans un récipient sec, stérile et hermétiquement fermé ou 24 heures au réfrigérateur.
- Sortir la bandelette du sachet juste avant de faire le test, pas trop longtemps avant.
- Déposer 4 gouttes du réactif d'extraction A de couleur rosée dans le tube d'extraction et y ajouter 4 gouttes du réactif d'extraction B incolore. Agiter légèrement afin de mélanger, la solution doit passer de rosée à incolore.
- Introduire l'écouvillon dans le tube et effectuer une dizaine de rotations dans le mélange d'extraction, puis laisser reposer une minute.
- Exprimer l'écouvillon fortement contre les parois du tube pour expulser un maximum de liquide et jeter l'écouvillon.
- Immerger la bandelette dans le tube d'extraction en orientant les flèches vers la solution d'extraction.

- Laisser la bandelette et lire le résultat au bout de 5 minutes. Des bandes colorées vont alors apparaître par chromatographie. Si le germe est très présent et donc fortement concentré il est possible que le résultat positif apparaisse dès la première minute mais pour confirmer un négatif il faut attendre les 5 minutes. En revanche ne pas lire le test après 10 minutes.

Si le test est positif, deux bandes colorées mauves sont visibles : la bande de test et la bande de contrôle.

Si le test est négatif, une seule bande mauve apparaît au niveau de la zone de contrôle et rien n'apparaît au niveau de la bande test.

En revanche si aucune bande colorée n'apparaît, c'est que le test n'a pas fonctionné correctement.

1



Prélèvement à l'aide d'un écouvillon.

2



4 x



4 x

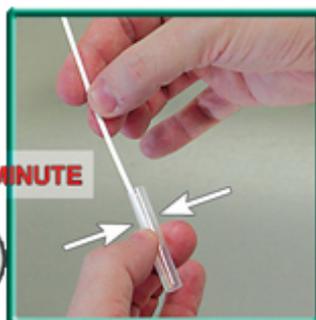
Déposer 4 gouttes de réactif A puis 4 gouttes de réactif B dans le tube d'extraction.

3



10 x

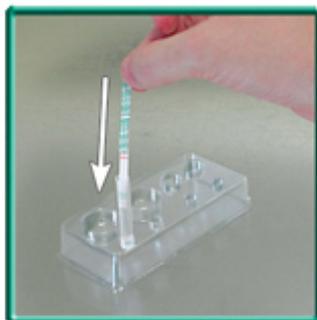
ATTENDRE 1 MINUTE



Introduire l'écouvillon dans le tube d'extraction. Réaliser une dizaine de rotations.

Exprimer l'écouvillon en pressant les parois du tube.

4



Immerger la bandelette. Lire le résultat au bout de 5

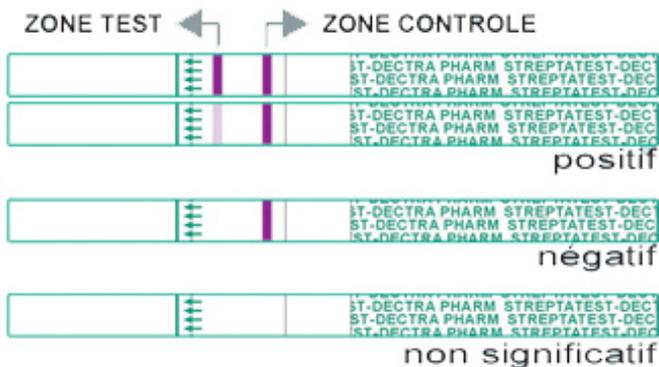


FIGURE 40. PROCEDURE DU STREPTATEST (75)

Au dos de la fiche récapitulant les symptômes et permettant de calculer le score MAC ISAAC se trouve une lettre destinée au médecin, lui expliquant qu'un TDR STREPTATEST a été effectué et le résultat obtenu. Car si le test s'avère positif cela signifie que le patient nécessite un traitement antibiotique et donc une consultation médicale. Mais si le TDR a été effectué, cela signifie que le score de MAC ISAAC était positif donc un doute persiste. Dans ce cas là également, le pharmacien conseillera au patient d'aller consulter.

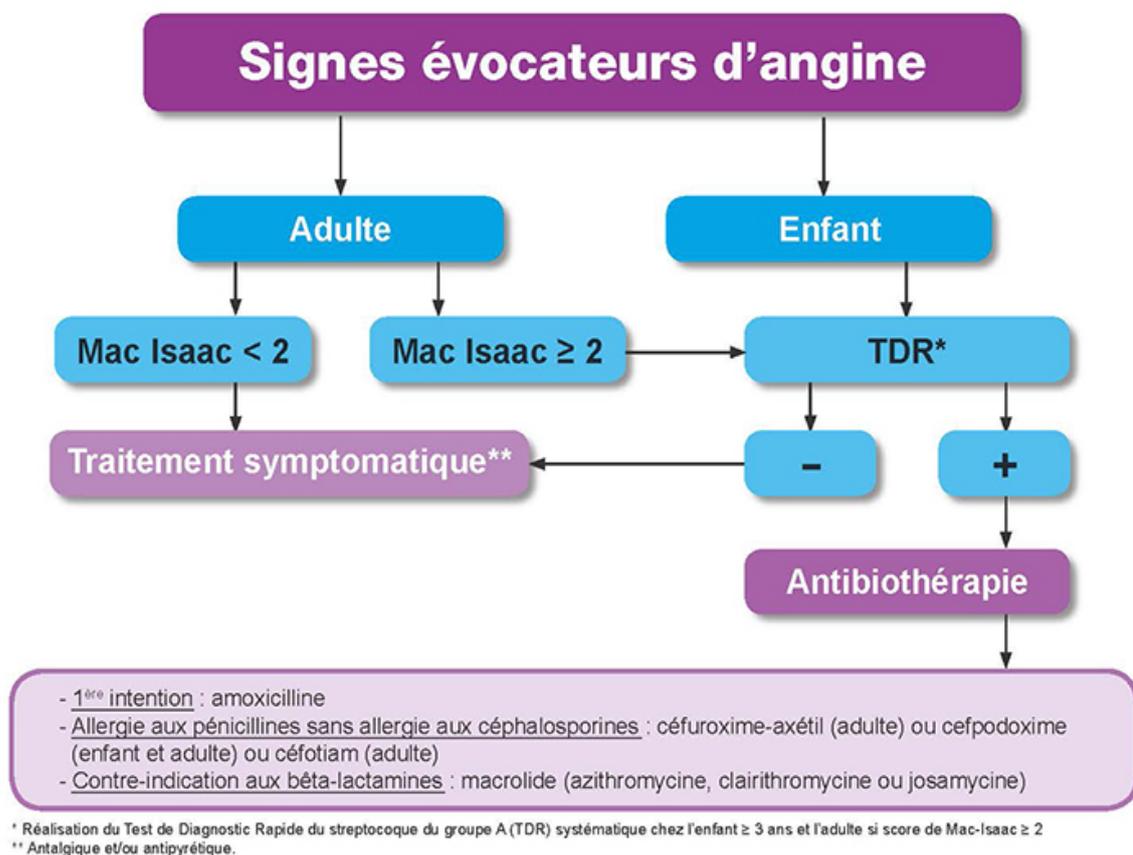


FIGURE 41. SCHEMA A SUIVRE LORS D'UNE SUSPICION D'ANGINE (75)

Seul un score de MAC ISAAC négatif peut permettre au pharmacien dans un premier temps de conseiller un traitement symptomatique tout en lui conseillant de consulter si les symptômes perdurent.

Pharmacien _____

Le _____ 2014

Adresse _____

Tél : _____

Docteur _____

Adresse _____

**Objet : Communication du résultat lié au test d'orientation diagnostique
des angines à streptocoques du groupe A (STREPTATEST®)**

Cher Docteur,

Comme vous le savez, dans le cadre de la loi HPST et suite à l'arrêté du 11 juin 2013, déterminant la liste des tests, recueils et traitements de signaux biologiques qui ne constituent pas un examen de biologie médicale, les catégories de personnes pouvant les réaliser et les conditions de réalisation de certains de ces tests, recueils et traitements de signaux biologiques, les pharmaciens disposent de tests d'orientation diagnostique des angines à streptocoques du groupe A.

Notre rôle est de proposer aux patients présentant les signes cliniques d'une angine, la possibilité de bénéficier de ce test, s'ils le désirent.

J'ai ainsi vu ce jour M/Mme _____ à qui j'ai réalisé le test oro-pharyngé STREPTATEST®, destiné à dépister une angine à streptocoques du groupe A.

- Le résultat est apparu positif.** Ainsi, après l'avoir informé(e), je lui ai recommandé de se présenter à votre cabinet afin d'y approfondir les investigations cliniques et diagnostiques nécessaires à la prescription d'un traitement adapté.
- Le résultat est apparu négatif.** Ainsi, après l'avoir informé(e), je lui ai proposé à un traitement adapté à ses symptômes. Je lui ai aussi recommandé de se présenter à votre cabinet si les symptômes persistaient dans les trois jours.

Le ____ / ____ / 2014, à _____

Signature

Cachet de la pharmacie

FIGURE 42. RECTO DE LA FICHE SYNTHÈSE MAC ISAAC A ADRESSER AU MEDECIN

Dans le cadre de la MNI, un score de MAC ISAAC positif attestant de la triade symptômes habituellement retrouvés dans la mononucléose, et un TDR négatif peuvent appuyer une suspicion d'infection par le virus d'Epstein-Barr. Surtout si le patient ne se sait pas séropositif au virus, même si cela peut également être une réactivation du virus. Raison de plus pour envoyer le patient chez le médecin afin d'effectuer une sérologie Epstein-Barr.

Ainsi, le STREPTATEST, même s'il est dans un premier temps destiné à détecter une angine à streptocoque A et éviter une antibiothérapie inutile, il peut servir aussi à orienter un diagnostic par élimination.

CAS N°2

« Je ne comprends pas, je suis couvert de boutons depuis hier. »

Le pharmacien va chercher la cause de l'éruption cutanée : une éventuelle exposition au soleil, une nouvelle crème, une allergie, une réaction à un médicament...

Le patient répond : « J'avais mal à la gorge depuis 3 jours, alors j'ai pris les antibiotiques que j'avais dans ma trousse à pharmacie, de l'amoxicilline » ou « Je suis allé chez le médecin il y a 2 jours pour un mal de gorge et de la fièvre et il m'a prescrit de l'amoxicilline »

Suite à l'entretien avec le patient, on constate qu'il patient présente également des adénopathies au niveau de la nuque, et que la prise d'antibiotiques n'a pas engendré l'amélioration de son état. Là encore, la symptomatologie fait penser à une MNI., surtout que la prise de Béta-lactamines (ici amoxicilline) durant une phase aigüe d'infection au virus Epstein-Barr entraîne une éruption cutanée.

Dans le cas présent, le pharmacien conseille au patient d'aller (ou de retourner) chez son médecin afin d'effectuer une sérologie Epstein-Barr et d'arrêter la prise d'antibiotiques

s'il a agi de sa propre initiative. Là encore en attendant, il lui conseille du repos, et la prise uniquement de paracétamol.

III. ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS UNE MONONUCLEOSE INFECTIEUSE DIAGNOSTIQUEE (80)(81)(74)(38)(82)(83)(39)(84)(85)(86)(87)(88)(89)(90)(91)(92)(93)(94)(95)(96)

Un patient se présente à la pharmacie avec une ordonnance prescrivant uniquement du paracétamol et éventuellement des compléments vitaminiques. Il indique qu'on lui a diagnostiqué une mononucléose infectieuse.

III.1. Valider la prescription du médecin

« Je ne comprends pas pourquoi le médecin ne m'a pas prescrit d'antibiotiques. J'ai super mal. »

Dans la plupart des cas, la mononucléose infectieuse provoque une fatigue importante et des douleurs pharyngées. Certains patients ne comprennent alors pas pourquoi le médecin ne leur a prescrit « que ça ». Le premier rôle du pharmacien est de bien expliquer la pathologie afin de confirmer la prescription effectuée. Lui rappeler que c'est une pathologie virale, que les antibiotiques ici ne serviraient à rien, surtout qu'ils pourraient lui causer une réaction cutanée.

« D'accord mais le paracétamol ne me fait pas d'effet habituellement je ne peux pas prendre de l'aspirine plutôt ? »

Là encore, expliquer au patient que la prise d'Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens pourraient être dangereux dans son cas. C'est un facteur de rupture de la rate.

« Le virus va s'éliminer tout seul ? »

Le pharmacien doit expliquer au patient que la mononucléose infectieuse reste une pathologie bénigne en dehors de toutes complications et qu'elle évolue spontanément vers la guérison en 3 à 4 semaines. Il n'existe à l'heure actuelle aucun médicament permettant d'éradiquer le virus, mais une fois qu'il est latent, il n'entraîne plus aucun symptôme et ne présente aucun facteur de risques chez les personnes immunocompétentes. La prescription du médecin est conforme et adaptée au diagnostic.

Il est important de rassurer les patients quant à la prescription faite par le médecin, les patients ont tendance aujourd'hui à penser qu'en étant « sur-médicamenté » ça ira mieux plus vite. Il faut « prendre son mal en patience ».

III.2. Conseils associés à la prescription

Il y a plusieurs conseils à donner lorsqu'un patient se présente à la pharmacie, diagnostiqué atteint de mononucléose infectieuse.

Il est important de lui dire:

- De se reposer
- De bien boire, des boissons fraîches afin d'éviter de se déshydrater, surtout en cas de forte fièvre.
- D'éviter les aliments épicés ou acides en cas de maux de gorges intenses, ceux-ci pourraient les accentuer.
- D'humidifier l'air de la chambre et d'éviter les endroits secs et trop chauds qui favorisent les maux de gorge. Une température ambiante entre 18°C et 20°C est optimale.
- D'éviter la prise d'AINS, surtout lorsque la rate est palpable.
- D'éviter les exercices physiques, particulièrement les sports de contact. Là encore pendant la mononucléose infectieuse la rate est souvent grossie et

plus sensible, un coup ou un effort violent pourrait entraîner sa rupture. Le sport est à proscrire tant que l'on n'est pas entièrement rétabli.

- D'avoir une alimentation équilibrée afin d'éviter la constipation qui causerait une pression intra-abdominale plus forte, facteur de risque de rupture de la rate.

Le pharmacien doit donner des conseils afin d'améliorer la qualité de vie et la prise en charge du patient. Il doit veiller à une bonne observance du traitement afin de mieux tolérer les symptômes et de permettre au patient de reprendre au plus vite une vie normale.

III.3. Détecter d'éventuelles complications

Il est important, lorsque le patient se présente à l'officine de détecter une éventuelle complication. Si un patient atteint de mononucléose se présente à l'officine en décrivant l'un des symptômes ci-dessous, il faut l'envoyer consulter en urgence :

- Difficultés à respirer
- N'avale plus du tout
- Violentes douleurs au ventre, particulièrement coté gauche
- Raideur et douleur de la nuque
- Symptômes de déshydratation

Ces symptômes sont évocateurs de complications qui peuvent engager le pronostic vital de la personne : Obstruction des voies aériennes supérieures, rupture de la rate, méningite ou encéphalite et déshydratation. Il est donc primordial de savoir les identifier et de les prendre en charge le plus rapidement possible.

III.4. Contagiosité

Le patient est le plus contagieux lors de la phase aigüe de la maladie, lorsqu'il est fiévreux. Cependant, il faut lui expliquer que suite à une primo-infection, le virus reste présent en petite quantité dans la salive et ce jusqu'à 6 mois après avoir contracté la maladie. La transmission sera alors possible par des échanges intimes de type baisers, mais aussi par l'intermédiaire de tout ce qui est en contact avec la salive : verres, couverts, brosses à dents...

Il faut également lui expliquer que le virus ne s'attrape qu'une seule fois, celui restant latent dans les ganglions à vie. Seules des réactivations sont possibles et le patient sera contagieux de la même manière que lors de la primo-infection.

Dans le moindre doute, effectuer une sérologie car d'autres pathologies peuvent présenter une symptomatologie similaire à la mononucléose.

III.5. Conseils Homéopathiques

En cas de mononucléose infectieuse, si le patient le souhaite, le pharmacien peut lui conseiller en plus de sa prescription de paracétamol, un traitement homéopathique. Il est possible qu'un médecin généraliste homéopathe ou non, lui ait également prescrit ce traitement.

Il est important de préciser que la prise d'homéopathie doit être effectuée à distance des repas (1 à 2 heures) et des cigarettes si le patient est fumeur. Le menthol est aussi déconseillé avec tout traitement homéopathique, celui-ci atténuerait son efficacité.

Pour le syndrome infectieux général, on peut conseiller de l'Oscilloccinum à la posologie de 1 dose 3 jours de suite.

En association, on peut conseiller :

- Pulsatilla 7 CH si le patient présente un état fébrile avec transpiration nocturne
- Phytolacca 7 CH si le patient présente des courbatures ou une pharyngite avec adénopathies sous-maxillaires
- Ailanthus 5CH, donné en cas d'état infectieux sévère avec pharyngite, visage œdématié et livide.
- Mercurius corrosivus 5 CH en cas de douleur pharyngé brûlante avec déglutition intolérable et hypersensibilité de la région cervicale antérieure.

On conseillera en association à l'Oscilloccinum un seul de ces 4 médicaments homéopathiques en fonction des symptômes du patient. L'unité CH correspond à la dilution Centésimale Hahnemannienne et donc le chiffre correspond au nombre de dilutions effectuées.

La posologie concernant ces 4 spécialités homéopathiques différentes dans ce cadre de mononucléose est de 3 granules 3 fois par jour pendant 10 jours.

III.6. Conseils sur la prise en charge de la fatigue et les stimulants immunitaires

La mononucléose infectieuse est très souvent responsable de longues périodes d'asthénie allant parfois jusqu'à 6 mois après la primo-infection. Le principal conseil est le repos mais pour aider l'organisme à récupérer plus vite ou à stimuler ses défenses immunitaires, le pharmacien peut conseiller au patient des compléments vitaminiques. Attention, un patient se présentant à l'officine fatigué et non diagnostiqué n'est pas à prendre en charge la même manière. Ici la mononucléose infectieuse a été

diagnostiquée. De même, on distingue l'asthénie (sensation d'épuisement avant tout effort), de la fatigue (liée à l'action ou à l'effort, cessant après du repos).

Ici l'étiologie est clairement identifiée. C'est une asthénie secondaire à un épisode infectieux.

Dans un premier temps, le pharmacien rappelle au patient l'importance de l'hygiène de vie. Afin de mieux récupérer, le malade devra avoir un sommeil suffisant et des repas équilibrés à des heures adaptées. Le sport est contre-indiqué dans le cadre de la mononucléose infectieuse.

Dans un second temps, le pharmacien proposera donc au patient, si le médecin ne l'a pas déjà prescrit, des compléments vitaminiques. Les plus complets comportent généralement : des vitamines, des minéraux, des acides aminés, et même des extraits de plantes ou des éléments de nutrithérapie.

III.6.a. Les vitamines et minéraux

Ils ont une action sur le métabolisme musculaire, cérébral, et sur les défenses immunitaires. On retrouve alors en officine des complexes multivitaminés afin de lutter contre la fatigue. La plupart sont riches en vitamine C mais on retrouve également beaucoup de vitamines de groupe B qui agiront plutôt sur la fatigue nerveuse.

Dans ces compléments vitaminés, on retrouve des vitamines de tous les groupes : A, B, C, D et E.

- La vitamine A

Elle n'est pas capitale pour nous ici car sa fonction principale est dans la vue. Elle contribue en effet à avoir une bonne vue lors de faible luminosité. Cependant, elle intervient également dans plusieurs autres phénomènes physiologiques et notamment au niveau du système immunitaire.

- Les vitamines B

Elles sont nombreuses : B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9 et B12.

La plus indispensable est la vitamine B6, aussi appelée pyridoxine. Elle agit comme co-facteur enzymatique dans une centaine de réactions biochimiques, et est essentielle au métabolisme des acides aminés. La vitamine B6 participe également à la transformation du glycogène et au bon fonctionnement du cerveau afin de maintenir les fonctions psychologiques.

La vitamine B8, ou biotine, joue également un rôle important ici car elle permet la production d'énergie à partir du glucose, et intervient aussi dans la synthèse des acides aminés.

La vitamine B12, la cobalamine, joue également un rôle dans la production d'énergie à l'intérieur des cellules.

- La vitamine C

La vitamine C porte également le nom d'acide ascorbique. Elle a plusieurs fonctions dans le corps humain.

Dans un premier temps elle permet des réactions enzymatiques. Elle joue un rôle majeur dans la synthèse du collagène et de certains acides aminés comme la carnitine et la tyrosine ou encore l'histamine. Elle permet également l'absorption du fer et elle stimule et protège les globules blancs.

Dans un second temps, la vitamine C est un bon anti-oxydant. Elle aide en effet à lutter contre le vieillissement et les lésions cellulaires.

Ainsi elle contribue à réduire la fatigue et au bon fonctionnement du système immunitaire.

- La vitamine D

Sa fonction principale reste de stimuler l'absorption du calcium par les intestins et de fixer le calcium sur les os. Mais elle contribue également au bon fonctionnement du système immunitaire.

- La vitamine E

On connaît bien son rôle anti-oxydant. Elle lutte en effet contre le vieillissement cellulaire. Mais elle interviendrait également au niveau immunitaire et dans la régulation des enzymes.

Le pharmacien rappellera également au patient où est ce qu'il peut trouver toutes ses vitamines dans l'alimentation. Il est important dans une alimentation saine et variée durant n'importe quelle pathologie.

Vitamines et alimentation		
Vitamine	Rôle	Source alimentaire
Vitamine B1	Dégradation du sucre Réserves énergétiques de l'organisme	Céréales complètes Viande de porc Œufs
Vitamine C ou acide ascorbique	Antifatigue Anti-oxydant Synthèse musculaire et sanguine	Fruits et légumes
Vitamine PP ou B3	Augmenté chez les femmes enceintes	Viandes et abats Poissons Légumes secs Café
Vitamine B6 ou piroxydine	Peau Stimulant immunitaire	Poissons Abats Féculets
Vitamine B9 ou acide folique	Synthèse des globules rouges Stimulant la construction nerveuse chez le fœtus	Levure Foie Jaune d'œuf
Vitamine B12 ou cobalamine	Stimulant des réactions chimiques de l'organisme	Viandes Poissons Crustacés

FIGURE 43. LES VITAMINES ET L'ALIMENTATION(85)

Dans les compléments vitaminiques que peut conseiller le pharmacien, on retrouve également de nombreux minéraux : magnésium, fer, zinc, calcium, phosphore, iode, chrome, sélénium, manganèse, cuivre,...

- Le Magnésium

C'est un minéral très important dans la physiologie de la fatigue. En effet le magnésium est l'activateur de plus de 300 enzymes. Il est impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires, notamment dans le métabolisme de l'adénosine triphosphate (ATP) permettant la bonne répartition de l'énergie dans l'organisme. Il participe également à la transmission de l'influx nerveux permettant la contraction et la relaxation des muscles, ce qui contribue à l'équilibre nerveux et physique de l'organisme.

Il joue donc un rôle majeur dans la réduction de la fatigue et le maintien des fonctions psychologiques.

- Le Fer

C'est un minéral essentiel à la fabrication de l'hémoglobine des globules rouges, qui permet le transport de l'oxygène vers les tissus. Il a également un rôle dans la synthèse des protéines qui stockent l'oxygène dans les muscles.

- Le Zinc

Le zinc se révèle être un minéral important pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Il intervient dans l'activité de plus de 200 enzymes dont la synthèse protéique, et a aussi un rôle dans le bon état de la peau, le processus de cicatrisation et la protection des cellules face aux radicaux libres. Il est également nécessaire au bon développement de la croissance, du fœtus à l'adolescence.

- Le Calcium

Il est présent dans de nombreux compléments vitaminiques mais n'a pas d'intérêt ici dans la récupération de la mononucléose infectieuse. Il est essentiel à la croissance des os et également à la formation des dents. Il joue aussi un rôle important dans la régulation de la tension artérielle.

- Le Phosphore

Le phosphore est impliqué dans les échanges de signaux entre les cellules, la fabrication de l'énergie par les cellules et la régulation de l'équilibre acido-basique de l'organisme. Il est un constituant majeur de la structure cellulaire cérébrale et contribue avec le calcium à la minéralisation des os et des dents.

- L'Iode

L'iode n'a pas réellement d'intérêt dans la prise en charge de la fatigue liée à la mononucléose infectieuse. Mais elle est retrouvée dans de nombreux compléments vitaminiques. Elle permet le bon fonctionnement de la glande thyroïde, mais est déconseillée chez les personnes ayant des problèmes de thyroïdes avérés. Sans iode, la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes ne peuvent se faire correctement. Or, celles-ci sont impliquées dans de nombreuses réactions métaboliques de l'organisme. Une absence d'iode peut entraîner des complications cardiaques, musculaires, nerveuses ou encore digestives.

- Le Chrome

Le chrome contribue au bon fonctionnement du métabolisme des lipides, des protéines et des sucres.

- Le Sélénium

Le sélénium intervient dans la lutte contre les radicaux libres et le stress oxydatif. Il est également doté de propriétés anti-inflammatoires et a des fonctions de modulation des défenses naturelles, d'où son grand intérêt dans une période de convalescence. Il est aussi impliqué dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.

- Le Manganèse

Le manganèse est un minéral qui intervient dans de nombreux processus physiologiques : système enzymatique, métabolisme des glucides, développement du squelette, coagulation, fonctionnement cérébral, reproduction et dans les défenses naturelles. Il lutte également contre les radicaux libres et le stress oxydatif.

Il est principalement utilisé pour son rôle d'antioxydant face aux lésions cellulaires et tissulaires, et pour son rôle dans le renforcement du système immunitaire (notamment dans les allergies).

- Le Cuivre

Le cuivre a des propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires. On le retrouve plus en détails dans le paragraphe « III.7 L'oligothérapie ».

Toutes ces vitamines et minéraux, par leur complémentarité et/ou leurs synergies permettent dans le cadre de fatigue liée à une infection virale ou bactérienne, d'accélérer le processus de récupération physiologique. Même si ce ne sont pas des « produits miracles », ces compléments multivitaminés aident à récupérer plus vite en stimulant les processus naturels de récupération de l'organisme ou en palliant à une carence créée par l'infection.

Les différentes spécialités riches en vitamines et minéraux retrouvés en officine sont par exemple BION®, SUPRADYN®, ALVITYL®, GERIMAX® ou encore AZINC®...

III.6.b. Les acides aminés

Ils sont une source d'énergie indispensable à l'organisme. Ils stimulent la synthèse des protéines structurelles et fonctionnelles de l'organisme et participent au métabolisme énergétique du muscle et du tissu nerveux. On retrouve parmi eux : la lysine, la leucine, l'arginine, la L-carnithine et l'acide glutamique. Certains sont synthétisés par l'organisme, d'autres non, ils seront alors apportés par l'alimentation.

En cas de fatigue marquée ou prolongée, on retrouve alors certains compléments vitaminiques contenant de nombreux acides aminés. Par exemple le Sargenor®.

III.6.c. Les plantes

Les plantes utilisées contre la fatigue sont répertoriées en 3 groupes : les plantes adaptogènes, les plantes stimulantes et les plantes anti-asthéniques.

- Les plantes adaptogènes

Elles augmentent la capacité de l'organisme à s'adapter aux facteurs extérieurs par un effet stimulant régulier. On retrouve principalement le ginseng et l'éléuthérocoque.

○ Le Ginseng, *Panax ginseng*,

Il renferme de nombreuses vitamines dont la C, B1, B2 et B12 qui sont indispensables au métabolisme. Il renferme également des acides aminés essentiels. Il permet d'augmenter l'endurance physique et intellectuelle d'une personne affaiblie par une pathologie ou un effort intense. C'est un tonifiant efficace à tous les âges, on le retrouve dans de nombreux compléments vitaminiques, sous formes de comprimés, gélules, ampoules ou encore en

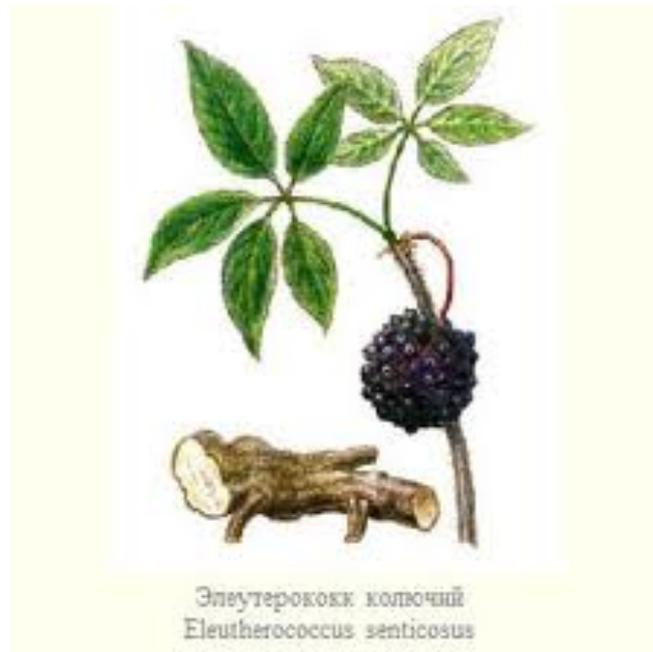
jus. La posologie est de 500 mg à maximum 2 grammes par jour, à prendre de préférence le matin au petit-déjeuner. On conseillera de préférences des cures courtes de 10 jours à 6 semaines, maximum pendant 3 mois en raison du risque d'apparition d'effets indésirables. Il est déconseillé chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle, les femmes enceintes et les enfants de moins de 5 ans.



FIGURE 44. GINSENG(97)

- L'éléuthérocoque

C'est un arbuste épineux retrouvé en Sibérie orientale, Corée et au nord de la Chine. Il possède beaucoup de similarités avec le Ginseng à tel point qu'on le surnomme « Ginseng de Sibérie ». Il est riche en vitamines, acides aminés et saponosides. Il possède, de part sa composition, les mêmes propriétés que le Ginseng. Il augmente la vitesse d'exécution et la résistance de l'organisme à l'effort. C'est un très bon énergisant et antifatique, ainsi qu'un bon immunostimulant Il est donc, comme le Ginseng, particulièrement recommandé en période de convalescence.



Элеутерококк колючий
Eleutherococcus senticosus
FIGURE 45. ELEUTHEROCOQUE, FRUIT ET RACINE (98)

Le ginseng et l'éléuthérocoque sont des plantes que l'on retrouve régulièrement dans des compléments vitaminiques en associations notamment avec de la gelée royale, des vitamines et minéraux.

- Les plantes stimulantes

Ce sont les plantes qui renferment de la caféine et de la théobromine. On retrouve : le guarana, le kola, ou encore le maté.

o Le Guarana, *Paullinia cupana*

Originnaire d'Amérique du Sud, il est la principale source de caféine. Il contient plus de caféine et de théobromine que le thé et le café.

La caféine a des propriétés stimulantes. Elle a pour principales propriétés de maintenir l'éveil et la concentration. Cependant la caféine est à utiliser avec prudence car c'est un inhibiteur des phosphodiésterases et peut donc engendrer des palpitations et une

augmentation du rythme cardiaque. Il est également déconseillé d'en prendre le soir en raison du risque d'insomnie. Les cures sont limitées à un mois.

La théobromine est l'alcaloïde principal retrouvé dans le cacao. Elle stimule les activités physiques et intellectuelles.

Le Guarana, en plus de la caféine et de la théobromine, contient des vitamines, des minéraux, des oligo-éléments. Il est donc conseillé pour lutter contre la fatigue physique et intellectuelle.

A noter que la caféine contenue dans le guarana est assimilée moins rapidement que celle du café et a donc une action prolongée. Le guarana est également plus doux que le café pour le système digestif. Il est cependant déconseillé chez les enfants, les femmes enceintes et allaitantes. Il est à utiliser avec précaution chez les personnes présentant des troubles cardio-vasculaires, d'ulcères gastriques, d'insomnie ou d'anxiété.

Quand il est utilisé pour son action contre la fatigue, il est conseillé de ne pas en prendre plus de 3 fois par semaine afin d'éviter le phénomène d'accoutumance. Il est lui aussi retrouvé dans de nombreux compléments vitaminiques.



FIGURE 46. GUARANA(88)

- La graine de Kola (ou Cola)

Elle contient elle aussi de la caféine et de la théobromine mais à des concentrations plus faibles. Elle évite ainsi les effets indésirables de la caféine. La présence de tanins dans la graine de kola ralentit l'absorption de la caféine et lui permet ainsi d'avoir une action stimulante régulière et prolongée.

Le kola est donc utilisé comme stimulant physique et intellectuel. On le retrouve régulièrement en association avec le ginseng, le gingembre ou encore l'éleuthérocoque pour renforcer le côté stimulant.

On le retrouve en pharmacie sous différentes formes : extraits fluides, teintures mères, gélules, infusions... La posologie est comprise entre 1 gramme et 6 grammes par jour le matin. De part sa composition en caféine, il faut l'utiliser avec les mêmes précautions que le guarana.



FIGURE 47. GRAINES DE KOLA (99)

- Le maté, *Yerba maté*

C'est un grand arbre que l'on retrouve principalement en Amérique du Sud. Lui aussi contient principalement de la caféine, moins que le café mais plus que le thé, aux propriétés stimulantes. Il contient également de la théobromine, des minéraux et des vitamines. On l'utilise donc pour combattre la fatigue physique mais aussi comme stimulant du système nerveux central, au même titre que le guarana et le kola.

On le retrouve sous plusieurs formes, extraits fluides, poudres, teintures mères mais son mode de consommation principal est l'infusion. Comme les plantes précédentes, en raison de sa concentration en caféine, il est à utiliser avec prudence.



FIGURE 48. LE MATE (100)

Toutes ces plantes stimulantes aussi bien au niveau physique qu'au niveau du système nerveux central, peuvent donc avoir un intérêt après un épisode mononucléosique qui entraîne généralement des longues périodes d'asthénie. Le pharmacien va alors conseiller le patient tout en tenant compte des éventuels effets indésirables que peuvent engendrer ces plantes.

- Les plantes anti-asthéniques

Les plantes anti-asthéniques sont les plantes riches en vitamine C : la plus concentrée est l'acérola mais on retrouve également les baies d'argousier. La vitamine C est également retrouvée dans de nombreux fruits comme le kiwi, la fraise ou l'orange.

○ L'Acérola

L'acérola est une petite cerise que l'on rencontre surtout en Amérique du Sud. Elle est une centaine de fois plus riche en vitamine C qu'une orange et contient également de nombreuses vitamines, des oligo-éléments, du fer et du magnésium. Dans les compléments, il est généralement associé à des biflavonoïdes qui potentialisent son effet vitaminique. L'acérola est un excellent stimulant des défenses de l'organisme, particulièrement recommandé en période de convalescence.



FIGURE 49. ACEROLA (101)

- Les baies d'Argousier

L'Argousier est un petit arbuste d'Europe et d'Asie. Ses baies sont riches en vitamine C, environ 30 fois plus que l'orange, et en vitamine E. On peut mesurer 600mg de vitamine C pour 100 grammes de baies d'argousier. On peut ainsi conseiller ces baies en tant qu'anti-asthéniques après un épisode mononucléosique.



FIGURE 50. LES BAIES D'ARGOUSIER(102)

Le pharmacien possède ainsi tout un panel de possibilités à proposer au patient qui souhaite récupérer avec comme adjuvant la phytothérapie. On citera comme exemple : VITALITE 4G®, riche en Guarana et Ginseng.

III.6.d. La Nutrithérapie

Elle rassemble la gelée royale, la propolis, le pollen et la spiruline.

- La gelée royale

Elle est le produit de sécrétion du système glandulaire céphalique des abeilles ouvrières, aussi appelées nourrices. Cette production a lieu entre le 5^{ème} et le 14^{ème} jour de leur existence.

La gelée royale est une substance très riche en acides aminés, vitamines, minéraux et oligo-éléments. Ceci explique ses propriétés revitalisantes et tonifiantes.

Elle peut être conseillée en cures à partir de 6 ans à raison de 750 mg par jour si elle est fraîche ou 250 mg par jour si elle est lyophilisée car elle est 3 fois plus concentrée. Lors de grande fatigue ou de pathologie infectieuse, on peut aller jusqu'à 1,2 grammes de gelée royale fraîche par jour ou 400 mg de gelée royale lyophilisée.

Il est important de rappeler au patient que la gelée royale doit être consommée le matin à jeun. Aussi, la gelée royale fraîche se conserve uniquement au réfrigérateur à l'abri de l'air et de la lumière alors que la lyophilisée ne nécessite pas de conservation particulière.

La cure sera poursuivie pendant au moins un mois.

- La propolis

La propolis est un mélange de substances résineuses élaboré par les abeilles à partir de cire, résine et pollen. Les abeilles s'en servent pour assainir et protéger la ruche.

Ce mélange contient une grande diversité d'acides aminés, de vitamines, d'oligo-élément et de polyphénols. Elle a des propriétés tonifiantes.

Pour un état de fatigue générale, on préconisera la forme gélule. Habituellement la posologie est d'une gélule de 400 mg deux fois par jour pour les adultes et une fois par jour pour les enfants de plus de 6 ans. Elle est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement.

- Le Pollen

Il est récolté sur les fleurs et aggloméré sous forme de pelote. Ce sont des agglomérats de grains de pollens butinés que les abeilles transportent entre leurs pattes jusqu'à la ruche. Il est particulièrement riche en vitamines B, minéraux, glucides, acides aminés et protéines. Il a ainsi des propriétés fortifiantes, tonifiantes et stimulantes au niveau immunitaire. On le retrouve principalement dans le miel mais aussi sous forme de pelotes. En pelote il est recommandé d'en consommer 15 à 20 grammes par jour pour les adultes, ou 12 à 15 grammes pour les plus de 12 ans. Il est à prendre de préférence le matin et les cures sont en moyennes de 2 à 3 mois.

- La Spiruline

La spiruline est une micro algue bleue riche en fer, vitamines, minéraux et acides aminés essentiels. Elle possède un effet antifatigue très important, avec des vertus énergisantes, tonifiantes, immunostimulantes et revitalisantes. Elle est donc souvent conseillée lors de périodes de convalescences. La posologie générale est de 3 à 5 grammes par jour, mais il est conseillé de commencer à 1 gramme par jour et d'augmenter de 1 gramme par semaine en raison de l'apparition d'éventuels effets indésirables. On la retrouve notamment sous forme de gélules (Arkogélules®) à la posologie de 1 gélule 3 fois par jour, soit 1 gramme par jour. Attention à l'usage de spiruline chez les personnes allergiques à l'iode, car c'est une algue. Elle est donc riche en iode.

La nutrithérapie se révèle particulièrement efficace lors des fatigues induites par des syndromes infectieux. Elle peut ainsi être proposée à un patient atteint de mononucléose infectieuse en association aux compléments vitaminiques.

III.7. L'oligothérapie

Les oligo-éléments sont des éléments de nature minérale présents dans le corps humain à l'état de trace à un taux inférieur à 1mg/kg de poids corporel : le chrome, le cuivre, le zinc, le sélénium... Ils possèdent un rôle important dans l'équilibre et le fonctionnement général du métabolisme. On les distingue des autres minéraux majeurs, appelés aussi macro-éléments : calcium, phosphore, potassium et magnésium.

L'oligothérapie consiste en l'apport de minéraux (macro-éléments et oligo-éléments) à faibles doses, mais aussi d'éléments non présents à l'état naturel dans l'organisme, dotés de propriétés pharmacologiques renseignées : l'argent, l'or ou encore le bismuth.

L'oligothérapie est très vaste et aura des propriétés diverses et variées suivant l'élément utilisé. Ici on s'intéressera aux oligoéléments impliqués dans les réactions inflammatoires et les défenses immunitaires. Dans les états pathologiques, l'oligothérapie est utilisée en complément d'un traitement allopathique mais pas seule.

Dans le cadre de la mononucléose infectieuse, le pharmacien pourra principalement conseiller le bismuth, le cuivre et l'or :

- Le Bismuth

Il est principalement recommandé lors d'infections causées notamment par un virus, induisant des maux de gorge ou une pharyngite. Il contribue à renforcer les défenses de l'organisme.

- Le Cuivre

Il est utilisé pour ses propriétés anti-infectieuses et anti-inflammatoires. Il stimule les défenses immunitaires et aide à lutter contre la fièvre. Le cuivre est un oligo-élément

naturellement présent dans l'organisme mais lors d'une atteinte inflammatoire le cuivre naturellement présent dans l'organisme est bloqué par certaines protéines. Un apport extérieur en cuivre permet donc de pallier à ce blocage, d'où son intérêt dans les affections virales inflammatoires.

- L'Or

Il est quant à lui utilisé pour ses propriétés anti-inflammatoires et immunostimulantes. Ses propriétés sont issues de sa capacité à stimuler les glandes surrénales. Il est alors utile lors de pathologies infectieuses, aidant l'organisme à lutter contre les agents extérieurs agressifs. L'atout supplémentaire de l'or est d'aider également le corps à combattre contre la fatigue physique générale mais aussi post-infectieuse. Il présente donc un intérêt particulier dans la mononucléose infectieuse, souvent responsable de longues périodes de fatigue après la primo-infection.

L'oligothérapie est aujourd'hui très présente dans le domaine du conseil associé. Les deux principales gammes aujourd'hui sur le marché sont OLIGOSOL® et GRANIONS®

Ainsi le pharmacien possède toute une palette de compléments à conseiller au patient en association avec l'ordonnance qui lui a été faite. Ce conseil peut être important car une rémission plus rapide peut permettre au patient de retourner plus vite à son travail mais il faut rester prudent. Le pharmacien doit prendre en compte les effets indésirables et les contre-indications de chacun de ces produits. Il doit faire aussi en fonction du patient et des pathologies dont il pourrait être atteint.

IV. Prévention(103)

Le rôle du pharmacien consiste également à rappeler les gestes de prévention du malade vis à vis de son entourage. Bien que la mononucléose soit une maladie bénigne, elle peut s'avérer dangereuse pour les personnes fragiles : immunodéprimées, personnes âgées. Il est préférable aussi de rester prudent avec les femmes enceintes même si jusqu'à maintenant aucun cas d'infection au virus d'Epstein-Barr ne s'est pas avéré dangereux pour la maman ou le fœtus.

Ainsi pendant plusieurs mois après l'apparition des symptômes, le virus persistant jusqu'à 6 mois dans la salive, il est important de faire quelques rappels au patient :

- Eviter d'embrasser ses proches.
- Se laver les mains souvent, surtout au moment des repas, après avoir toussé ou s'être mouché ou encore avant de cuisiner.
- Utiliser des mouchoirs jetables et les jeter après chaque utilisation.
- Ne pas partager de vêtements ou linges de toilettes.
- Séparer les brosses à dents.
- Nettoyer les objets le plus souvent utilisés.
- Aérer la maison au moins une fois par jour
- Utiliser un spray assainissant
- Eviter les actes médicaux au niveau ORL

V. Perspectives (104)(38)

La mononucléose infectieuse, induite par le virus Epstein-Barr reste une maladie bénigne. Cependant elle peut être responsable de graves complications et une infection par ce virus peut s'avérer également dangereuse chez les personnes immunodéprimées.

Divers médicaments ont été testés dans des essais précliniques. Cependant, les symptômes de la mononucléose infectieuse disparaissent dans la plupart des cas naturellement. Il est donc difficile d'objectiver la réelle efficacité de ces médicaments. Seuls les essais cliniques pour les cas atypiques sont nécessaires.

Ainsi, la perspective d'un vaccin a été émise, il est encore à l'étude. Celui-ci serait dirigé contre la glycoprotéine d'enveloppe virale Gp350 et induirait alors une réponse humorale avec des anticorps neutralisant et une réponse cellulaire cytotoxique. Cette réponse intervient au cours du cycle lytique et donc avant l'entrée en latence du virus.

La mise au point de ce vaccin aurait donc un intérêt préventif chez les personnes immunodéprimées, mais pourrait également permettre de ralentir la dissémination du virus au cours des réactivations d'un individu déjà infecté. Le bénéfice serait alors important dans les régions fortement endémiques de carcinome nasopharyngé et de maladie de Hodgkin.

CONCLUSION

La mononucléose infectieuse est une pathologie généralement bénigne mais pouvant comporter de nombreuses complications. Il n'existe pas de traitement permettant d'éradiquer cet Herpès virus latent. La prise en charge est uniquement symptomatique. Ainsi le rôle du pharmacien est de savoir mettre en alerte un patient présentant des symptômes évocateurs de MNI, lui expliquer sa prescription, mais aussi l'accompagner dans sa prise en charge. Ainsi, il rappellera au patient les gestes qui l'aideront à mieux tolérer ses symptômes, mais aussi ce qu'il doit éviter de faire afin de prévenir des éventuelles complications. Le pharmacien doit par ailleurs savoir identifier les signes évocateurs de ces complications. Il lui expliquera également les gestes de prévention afin d'éviter la dissémination du virus, notamment vis à vis des personnes fragiles. Enfin, le pharmacien conseillera le patient sur la forte asthénie souvent induite par la mononucléose infectieuse.

Ainsi, le rôle du pharmacien d'officine est prépondérant dans une pathologie telle que la mononucléose infectieuse. Il est là pour le conseiller et lui rappeler les choses essentielles à savoir sur cette maladie du baiser.

Enfin, la recrudescence des maladies associées à ce virus chez les personnes immunodéprimées relance les recherches quant à un éventuel traitement. Aussi, la perspective d'un vaccin contre la dissémination du virus Epstein-Barr serait signe d'un avenir prometteur pour les populations où les pathologies malignes liées au virus sont un véritable fléau.

BIBLIOGRAPHIE

1. Paris-Hamelin A. Le virus Epstein-Barr. *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1992 Sep;7(4):9-16.
2. Le Goff J, Piolot T, Nicolas J-C. Diagnostic des pathologies liées au virus Epstein-Barr. *Rev Fr Lab.* 2001 Nov;2001(337):47-51.
3. Collier L, Oxford J. *VIROLOGIE HUMAINE.* Flammarion Médecine-Sciences. Paris; 2004.
4. Les professeurs de bactériologie et virologie médicale. *COURS DE VIROLOGIE MEDICALE.* C. et R. 59110 La Madeleine; 1989.
5. Mononucleosis - Infectious Diseases: In Context | Encyclopedia.com [Internet]. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.encyclopedia.com/article-1G2-3045200164/mononucleosis.html>
6. Cancer virus discovery helped by delayed flight [Internet]. someone somewhere. [cited 2015 Jul 6]. Available from: <https://zedia.wordpress.com/2014/04/30/cancer-virus-discovery-helped-by-delayed-flight-2/>
7. CMIT. E.PILLY. 23e EDITION. 2012.
8. Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE CJ. FMPMC-PS - Virologie - DCEM1 [Internet]. [cited 2015 May 4]. Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.3.2.html>
9. Amiel C. Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogenèse et diagnostic. *Rev Francoph Lab.* 2013 Nov;2013(456):47-55.
10. Maréchal V, Piolot T. Le virus epstein-barr : structure et cycle biologique. *Rev Fr Lab.* 2001 Nov;2001(337):25-31.
11. LES VIRUS DU GROUPE HERPESVIRIDÆ [Internet]. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/herpes.html>
12. Research Unit Gene Vectors: Research » Research Groups » Prevention and Immunomodulation » Projects [Internet]. [cited 2015 Jun 8]. Available from: <https://www.helmholtz-muenchen.de/en/agv/research/research-groups/prevention-and-immunomodulation/projects/index.html>
13. Seigneurin JM, Buisson M. Quels marqueurs rechercher en 1995 pour le diagnostic des infections à virus epstein-barr? *Immuno-Anal Biol Spéc.* 1995;10(2):91-6.
14. Nicolas JC. Le phenomene de latence chez les herpes virus. *Médecine Mal Infect.* 1987 Nov;17(11):604-8.

15. Raphaël M, Baran-Marszak F, Besson C. Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr. EMC - Hématologie. 2005 Dec;2(4):207-19.
16. Caquet R. Mononucléose infectieuse (diagnostic sérologique). In: Caquet R, editor. Guide infirmier des examens de laboratoire [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cited 2015 Apr 26]. p. 220-1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294702204501077>
17. Seigneurin JM. Apport du laboratoire dans l'infection à virus Epstein-Barr. Immuno-Anal Biol Spéc. 2002 Mar;17(1):33-9.
18. Cycle de multiplication des virus - Introduction [Internet]. [cited 2015 May 5]. Available from: http://www.dematice.org/ressources/PCEM2/microbiologie/P2_microb_003/co/Cycle_multiplication_virus_8.html
19. My Favorite Immuno-protein [Internet]. [cited 2015 May 5]. Available from: <http://www.bio.davidson.edu/courses/immunology/students/spring2006/magaral/mononucleosis.htm>
20. Pasquier C, Bertagnoli S, Messud-Petit F, Izopet J. VIROLOGIE HUMAINE ET ANIMALE. DUNOD. Paris; 2005.
21. Huraux J-M, Agut H, Nicolas J-C, Peigue-Lafeuille H. Traité de virologie médicale. ESTEM. 2003.
22. Pasmant et Harzic E et M. Diagnostique biologique de l'infection par le virus Epstein-Barr. n°143 ed. Spectra biologie; 2005 Jan;44.
23. Valiquette Louis. Est ce une mononucléose? Le Clinicien. 2003 Nov;
24. Lependeven C, Nicolas J-C. Quantification génomique : applications aux infections par le virus epstein-barr (EBV). Rev Fr Lab. 2003 Mar;2003(351):44-6.
25. Infections à Virus d'Epstein Barr (EBV) - Bioxa - Laboratoires [Internet]. [cited 2015 May 12]. Available from: <http://www.bioxa.fr/Infections-a-Virus-d-Epstein-Barr>
26. Laboratoire d'analyses de biologie médicale Narbonne,Aude,Sérignan,Hérault - Notre actualité [Internet]. [cited 2015 May 12]. Available from: <http://www.centre-biologie-languedoc.com/pages/posts/diagnostic-biologique-drsquoune-infection-par-le-virus-ebv-et-de-la-mononucleose-infectieuse-20.php?g=4>
27. Laboratoire guide des analyses [Internet]. [cited 2015 Jun 8]. Available from: <http://www.ch-beauvais.fr/guideanalyse/serovir.html>
28. Mammette A. VIROLOGIE MEDICALE. Presses universitaires de Lyon. Lyon; 2002.

29. Raphaël M, Poirel HA. Virus epstein-barr et proliférations lymphoïdes B. Rev Fr Lab. 2001 Nov;2001(337):59-63.
30. Prévot S. Virus epstein-barr et pathologies épithéliales et conjonctives. Rev Fr Lab. 2001 Nov;2001(337):73-7.
31. Kanavaros P, Gaulard P. Virus epstein-barr et lymphomes T/NK: intérêt physiopathologique et pratique. Rev Fr Lab. 2001 Nov;2001(337):65-72.
32. Mestiri S, Zeglaoui I, Sriha B, Belcadhi M, Bouzouita K, Korbi S. Les lymphomes T des fosses nasales et des sinus. Ann Otolaryngol Chir Cervico-Faciale. 2008 Sep;125(4):188-92.
33. Carcinome du nasopharynx [Internet]. [cited 2015 Jun 15]. Available from: <http://cliniquemedecine.com/carcinome-du-nasopharynx.html>
34. Leucoplasie chevelue; Leucoplasie orale chevelue [Internet]. [cited 2015 Jul 6]. Available from: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=leucoplasie+chevelue&lang=4
35. Le virus d'Epstein-Barr sous pression [Internet]. [cited 2015 Apr 26]. Available from: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/le-virus-d-epstein-barr-sous-pression>
36. Facbio.com - Perturbations du génome et cancer [Internet]. [cited 2015 Jul 6]. Available from: http://www.facbio.com/content/index.php?option=com_content&task=view&id=72&Itemid=103&limit=1&limitstart=4#EBV
37. Université médicale Virtuelle Francophone. Item 164: Lymphomes malins [Internet]. [cited 2015 Sep 9]. Available from: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_164/site/html/2.html
38. Israël BF. 99 - Mononucléose infectieuse. In: Runge MS, Greganti MA, editors. Médecine interne de Netter (Second edition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2011 [cited 2014 Dec 8]. p. 764-9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294709517000992>
39. Sarembaud A. Mononucléose Infectieuse. In: Sarembaud A, editor. 140 ordonnances en homéopathie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2008 [cited 2015 Apr 26]. p. 160-1. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294611926500916>
40. Epstein-Barr virus. PRECIS Biopathol Anal MEDICALES Spec. 2012;4.
41. Olivier CUISNIER. Angines. Faculté de médecine de Grenoble; 2002.
42. Imagerie – Cancer ORL | palli-science.com [Internet]. [cited 2015 Jul 20]. Available from: <http://www.palli-science.com/imagerie-cancer-ork>

43. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers [Internet]. [cited 2015 Aug 4]. Available from: <http://hematocell.univ-angers.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/120-syndromes-mononucleosiques>
44. Caquet R. Mononucléose infectieuse. In: Caquet R, editor. 250 examens de laboratoire (11e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2010 [cited 2014 Dec 8]. p. 251–2. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294710339501424>
45. Gulley ML. Molecular Diagnosis of Epstein-Barr Virus-Related Diseases. *J Mol Diagn.* 2001 Feb;3(1):1–10.
46. Diagnostic in vitro - Recherche de la mononucléose :Sobiotex MNI [Internet]. [cited 2015 Aug 4]. Available from: http://www.sobioda.com/immunochemie_38_test-sur-lame_sobiotex-mni_mni.html
47. Copie-Bergman C. Pièges morphologiques et immunohistochimiques en pathologie ganglionnaire. Observation no 1: Mononucléose infectieuse. *Ann Pathol.* 2008 Apr;28(2):97–100.
48. Lymer L, Maisonneuve A, Farine J-F, Fenides A, Coche R. Rupture de rate spontanée au cours d'une mononucléose infectieuse. *J Eur Urgences.* 2004 Oct;17(4):208–10.
49. Rapp C, Imbert P, Simon F, Debord T, Roué R. Ruptures de rate au cours des maladies infectieuses : splénectomie ou traitement conservateur ? À propos de trois cas. *Rev Médecine Interne.* 2000 Dec;21, Supplement 4:523.
50. Nouri M, Nohra R, Nouri M. Rupture spontanée de la rate et mononucléose infectieuse. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 1997;16(1):53–4.
51. Stahl JP, Pavese P, Brion JP. Infections aiguës graves à virus Epstein-Barr. *Réanimation.* 2005 Jun;14(4):245–7.
52. Camilleri-Broët S, Le Tourneau A, Adida C, Molina T, Diebold J, Audouin J. Diagnostic histopathologique de la mononucléose infectieuse. *Rev Fr Lab.* 2001 Nov;2001(337):53–7.
53. Lazrek M, Boitrelle F, Dewilde A, Schanen C, Chopin C, Desreumaux P, et al. Hépatite fulminante fatale à Epstein-Barr virus. *Ann Biol Clin (Paris).* 2006 Mar 1;64(2):170–2.
54. Blanc PL, Pachoud P, Marc JM, Bedock B, Ollat F. Myocardite au cours d'une mononucléose infectieuse. *Médecine Mal Infect.* 1988 Apr;18(4):245–7.
55. Fraise A, Paut O, Zandotti C, Lagier P, Cambouives J, Pellissier JF. Le virus d'Epstein-Barr. Une cause inhabituelle de myocardite aiguë sévère chez l'enfant. *Arch Pédiatrie.* 2000 Jul;7(7):752–5.

56. Frezel N, Mutez E, Deramecourt V, Defebvre L. Encéphalite fulgurante dans les suites d'une primo-infection à EBV. *Prat Neurol - FMC*. 2014 Feb;5(1):61–5.
57. Une méningo-encéphalite aiguë d'évolution favorable avec tableau électroclinique parfois gravissime : La méningo-encéphalite de la mononucléose infectieuse [Internet]. [cited 2015 Aug 9]. Available from: <http://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S0370447579800544>
58. Follet-Bouhamed C, Nassimi A, Troller S, Loiseau-Corvez MN, Berthier M, Oriot D. Une cause d'encéphalite aiguë: la primo-infection à virus d'Epstein-Barr. *Arch Pédiatrie*. 1999 Mar;6(3):286–9.
59. Bourrillon A. Infections EBV chez l'enfant. *J Pédiatrie Puériculture*. 1992 Dec;5(8):458–62.
60. Riachy M, Baaklini C, Ibrahim I, Azar H, Yaghi C, Dabar G, et al. SDRA par pneumonie à EBV. *Rev Mal Respir*. 2007 May;24(5):639–43.
61. Salazard B, Paut O, Nicollas R, Zandotti C, Chrestian MA, Thuret I, et al. L'obstruction sévère des voies aériennes supérieures au cours de la mononucléose infectieuse : une urgence vitale. *Arch Pédiatrie*. 2001 Sep;8(9):952–6.
62. Gonzalez F, Vincent F, Cohen Y. Syndrome d'activation macrophagique d'origine infectieuse : étiologies et prise en charge. *Réanimation*. 2009 Jun;18(4):284–90.
63. Ficko C, Rapp C, Barruet R, Imbert P, Debord T. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une primo-infection à Epstein-Barr virus (EBV) : intérêt d'un traitement par aciclovir et prednisone. *Rev Médecine Interne*. 2006 Dec;27, Supplement 3:S388.
64. Darteyre S, Ludwig C, Jeziorski E, Schved J-F, Rodière M. Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant. *Médecine Mal Infect*. 2010 Jan;40(1):18–26.
65. Nicolas X, Ansart S, Jaffuel S, Deluc A, Le Berre R, Tandé D, et al. Ulcérations génitales au cours d'une primo-infection par le virus Epstein-Barr. *Rev Médecine Interne*. 2005 Nov;26(11):913–6.
66. Dupin N. 4 - Infection par le virus Epstein-Barr. In: Giuduce MMD del, editor. *Dermatologie infectieuse* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cited 2015 Apr 26]. p. 25–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294732843000041>
67. Splénomégalie; hypertrophie de la rate; hypertrophie splénique [Internet]. [cited 2015 Aug 10]. Available from: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=spl%C3%A9nom%C3%A9galie&lang=4
68. Hépatites virales [Internet]. [cited 2015 Aug 10]. Available from: <http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Hepatites-virales.85480.0.html>

69. Myocardite : Qu'est ce que c'est? | Maladie | Santé | LeFigaro.fr - Santé [Internet]. [cited 2015 Aug 10]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/myocardite/quest-ce-que-cest>
70. Neurosciences: Obama veut cartographier le cerveau humain [Internet]. Association Parkinson. [cited 2015 Aug 11]. Available from: <http://www.parkinsonasbl.be/neurosciences-obama-veut-cartographier-le-cerveau-humain/>
71. 2- Sur le système cardiovasculaire et respiratoire [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: <http://le-rire.e-monsite.com/pages/2-sur-le-systeme-cardiovasculaire-et-le-systeme-respiratoire.html>
72. Karras A, Hermine O. Syndrome d'activation macrophagique. Rev Médecine Interne. 2002 Sep;23(9):768-78.
73. Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K, et al. 296 - Mononucléose infectieuse. In: Alexandre J, Balian A, Bensoussan L, Chaïb A, Gridel G, Kinugawa K, et al., editors. Le tout en un révisions IFSI [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cited 2015 Apr 21]. p. 885. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294706332502961>
74. Diagnostic, traitement et évolution de la mononucléose infectieuse - ameli-santé [Internet]. Amelie Santé. [cited 2015 Aug 22]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/mononucleose-infectieuse/diagnostic-traitement-et-evolution-de-la-mononucleose-infectieuse.html>
75. Test angine Streptatest [Internet]. [cited 2015 Aug 31]. Available from: http://www.testangine.com/attitude_pratique.html
76. Megerlin F, Dahan M, Lhoste F. Diffusion des Tests de Diagnostic Rapide et organisation des soins de premier recours. Quelles conséquences ? À propos du TDR angine. Médecine Droit. 2012 Mar;2012(113):42-8.
77. Pajot M, Asseray N, Leux C, Senand R, Garnier F, Potel G, et al. Utilisation des tests de diagnostic rapide de l'angine en médecine générale. Enquête réalisée de novembre 2006 à janvier 2007 dans les Pays de la Loire. Presse Médicale. 2010 Apr;39(4):e77-85.
78. Portier H. Diagnostic rapide de l'angine à streptocoque : quoi de neuf? Rev Médecine Interne. 2003 Jun;24(6):347-9.
79. Cornaglia C, Robinet J, Partouche H. Évolution de la pratique du test diagnostic rapide (TDR) de l'angine streptococcique parmi les médecins généralistes, maîtres de stage de la faculté de médecine Paris Descartes : 2005-2007. Médecine Mal Infect. 2009 Jun;39(6):375-81.
80. Que faire et quand consulter en cas de mononucléose infectieuse ? - ameli-santé [Internet]. Amelie Santé. [cited 2015 Aug 22]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/mononucleose-infectieuse/que-faire-et-quand-consulter-en-cas-de-mononucleose-infectieuse.html>

81. La mononucléose infectieuse : définition, contamination et symptômes - améliorant santé [Internet]. Amelie Santé. [cited 2015 Aug 22]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/mononucleose-infectieuse/la-mononucleose-infectieuse-definition-contamination-et-symptomes.html>
82. AboutKidsHealth, about.kidshealth@sickkids.ca. Mononucleosis - AboutKidsHealth [Internet]. [cited 2015 Aug 24]. Available from: <http://www.aboutkidshealth.ca/En/HealthAZ/ConditionsandDiseases/InfectiousDiseases/Pages/Mononucleosis.aspx>
83. Bordessoule D. Fiche 107 - Syndromes Mononucléosiques. In: Vidal-Cathala É, Terlaud C, editors. 120 diagnostics à ne pas manquer (2e édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cited 2015 Apr 26]. p. 377–80. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294087820501077>
84. Oligomed : Se soigner par l'oligothérapie [Internet]. [cited 2015 Aug 31]. Available from: <http://www.oligomed.com/>
85. Clere N. Contre les coups de fatigue et l'asthénie, pensez aux vitamines.... Actual Pharm. 2008 Mar;47(472):30–1.
86. Le pollen a-t-il des vertus nutritionnelles ? [Internet]. Futura-Sciences. [cited 2015 Aug 31]. Available from: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/qr/d/nutrition-pollen-t-il-vertus-nutritionnelles-4096/>
87. Beylot G. La fatigue. Actual Pharm. 2009 Jul;48(487):47–50.
88. Pillon F, Allaert F-A. Quels compléments alimentaires en cas de plainte asthénique ? Actual Pharm. 2012 Jun;51(517):39–40.
89. Lamassiaude-Peyramaure S. Fatigue et insomnie. Actual Pharm. 2009 Feb;48(482):37–9.
90. Naturactive Propolis [Internet]. Naturactive. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.naturactive.fr/naturactive-propolis>
91. Dutau G, Rancé F. Allergies au miel et aux produits de la ruche. Rev Fr Allergol. 2009 Oct;49, Supplement 1:S16–22.
92. Lamassiaude-Peyramaure S. Comment soigner naturellement le rhume. Actual Pharm. 2009 Jan;48(481):27–9.
93. Dutau G. Le risque allergique des produits diététiques et médicinaux. Rev Fr Allergol Immunol Clin. 2004 Dec;44(8):634–45.
94. Arkopharma France - Laboratoire pharmaceutique spécialisé dans la phytothérapie - Solutions pour régime minceur, articulations douloureuses. Vitamines et gélules de plantes. [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.arkopharma.fr/>

95. Stimulants [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.guide-phytosante.org/stimulants/>
96. Lutter contre la fatigue et être en forme avec les compléments alimentaires Bion [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.bion.fr/bion-mag/>
97. GINSENG: votre allié contre la grippe [Internet]. Blog - Mon herboristerie. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.mon-herboristerie.com/blog/ginseng-grippe/>
98. Eleuthérocoque [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.guide-phytosante.org/stimulants/eleutherocoque/>
99. Graines : Kola - Cola acuminata [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.boutique-vegetale.com/bulbes/kola-cola-acuminata.html>
100. Hermann P. Alternaturel – Le maté [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.alternaturel.fr/le-mate/>
101. L'acérola, la cerise sur le gâteau [Internet]. consoGlobe. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.consoglobe.com/lacerola-la-cerise-sur-le-gateau-cg>
102. La baie d'argousier: «le fruit le plus complet de la création»! [Internet]. [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2007082148>
103. Quelques gestes pour éviter la transmission de la mononucléose infectieuse - ameli-santé [Internet]. Amelie Santé. [cited 2015 Aug 22]. Available from: <http://www.ameli-sante.fr/mononucleose-infectieuse/quelques-gestes-pour-eviter-la-transmission-de-la-mononucleose-infectieuse.html>
104. Le Goff J, Nicolas J-C. Virus epstein-barr et système immunitaire. Rev Fr Lab. 2001 Nov;2001(337):33-46.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.