



**HAL**  
open science

# Revue des pratiques aux urgences pédiatriques du CHU Grenoble Alpes concernant la prescription de sérologies EBV et CMV et analyse des facteurs prédictifs de primo infection à EBV

Juliette Massot

► **To cite this version:**

Juliette Massot. Revue des pratiques aux urgences pédiatriques du CHU Grenoble Alpes concernant la prescription de sérologies EBV et CMV et analyse des facteurs prédictifs de primo infection à EBV. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02292736

**HAL Id: dumas-02292736**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02292736>**

Submitted on 20 Sep 2019

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2019

**REVUE DES PRATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU  
GRENOBLE ALPES CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE  
SEROLOGIES EBV ET CMV ET ANALYSE DES FACTEURS PREDICTIFS  
DE PRIMO INFECTION A EBV**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

**Juliette MASSOT**

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 6 septembre 2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

**Président du jury :**

Pr. Dominique PLANTAZ

**Membres :**

Dr Anne FAISANT (directrice de thèse)

Dr Amandine RUBIO

Dr Julien LUPO

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGLIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie



CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

## Remerciements au Jury

Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ, pour avoir accepté la présidence de mon jury de thèse. Votre regard de pédiatre expérimenté est essentiel pour ce travail. Merci aussi pour l'encadrement durant mon passage dans votre service, qui restera un semestre extrêmement formateur tant sur le plan médical que sur le plan humain.

J'adresse toute ma reconnaissance à Mme le Docteur Anne Faisant, tout d'abord, pour m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet de thèse puis pour son encadrement, son aide et sa disponibilité dans ce projet. Merci pour tes relectures enrichissantes et nombreux encouragements qui m'ont permis d'aboutir à ce travail.

Mme le Docteur Amandine Rubio, pour son aide dans ce travail, pour sa grande disponibilité et ses conseils avisés pour ma thèse, mais aussi pour son aide précieuse pour mon mémoire de Pédiatrie. Merci pour ton engagement auprès des internes, tu es un vrai soutien pour nous dans notre parcours.

Monsieur le Docteur Julien Lupo, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. La collaboration entre clinicien et biologiste est cruciale dans notre travail, ainsi, votre regard de virologue me semble indispensable. Merci aussi pour votre collaboration, les listes de données et l'interprétation des sérologies ont été une aide précieuse.



# Remerciements

Un immense merci à Nicolas pour son aide pour les statistiques et son efficacité.

## **A tous ceux qui ont croisé mon chemin pendant cet internat :**

Merci à l'équipe de Réanimation pédiatrique, les internes : Marion, Lauren, Laurianne, Quentin, Jules, Benoit et Jordan, les chefs, et toute l'équipe pour clôturer en beauté mon dernier semestre.

Merci aux assistantes qui ont croisé mon chemin et su me transmettre leur savoir (Mélissa, Cécile, Myriam, Charlotte et Charlotte, Irène, Elise et Marie).

Merci à ma promo, Audrey, Magalie, Emilien, Claire F, Léa, Marie, Eglantine. Merci à Claire R de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet, il est fini ce recueil de données ! J'espère que vous serez tous des pédiatres comblés dans votre vie personnelle comme professionnelle et j'espère avoir la chance de travailler avec vous plus tard.

Je tiens à remercier toute l'équipe de la PMI, en particulier Anne et Nathalie, ainsi que l'équipe de l'ASE de Beaupaire, pour leur accueil durant mon stage, de m'avoir fait découvrir la pédiatrie sociale et les contrées des terres froides, je garderai un excellent souvenir de ce semestre.

Merci à Nathalie, Véronique et François de m'avoir fait découvrir avec passion la pédiatrie libérale. Un autre superbe semestre !

Merci à toute l'équipe des urgences pédiatriques, je suis fière de venir travailler avec vous, je remercie Docteur Luc Provost de me permettre de réaliser mon assistanat à vos côtés.

## **Aux copains de l'internat :**

Je tiens à remercier tous les co-internes qui ont travaillé avec moi, la première (Alison) qui a su m'épauler dans ce début difficile, what's going on ?! Grand merci aux copains d'Annecy (Véro, Marion, Arthur, Adri, Pierre H, Thibault et Luc) pour les parties de ping-pong endiablées et les soirées de l'espace ! Et bien sûr l'équipe des urgences pédiatriques (Lola, Aurélie, Aurèle, Clara et Grégoire).

Merci aussi à tous les copains de l'internat de Chambéry dont je garde de très bons souvenirs. Spécial merci à Fred, j'espère que tu ne resteras pas Lyonnais longtemps ... et à Lucie la pharmacienne en chef ! Merci à Thibaut, pour les sorties montagne avec Gif et thé glacé, et pour les conseils filmographiques !

Spéciale dédicace à la team PP (Glanglan, Aurélien, Masha la star, Victor, Lucie, Stella, Lolo et l'interne 27777), je n'oublierai jamais ce semestre, ni le whisky pomme ☺ J'espère qu'on continuera les cours de yoga et les soirées retrouvailles ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de fun dans vos vies !

Un grand merci à Eglantine, une co-interne sans égale, pour ta mauvaise humeur et tes conseils tricouture, rendez-vous dans 10 ans pour une pizza à St Etienne.

### **Aux copains d'ailleurs :**

Merci à la communauté dijonnaise, pour certains de m'avoir accompagné dans l'externat (Francis, Alexis, Pascal, Clothilde, Vanille, Greg, Adrien, Jean, Yoyo...), pour d'autres d'avoir croisé mon chemin (Juju Bouriga, Ségo, Guigui, Arthur, Top gun, Julien, Eric, Greg Gelin). Un big up à Maître Gui qui m'a entraîné dans ma première grande voie ! J'espère vous retrouver aux week-ends copains pour de nouvelles aventures !

Merci à la troupe grenobloise : Agathe, Alex, Claire, Thomas, Gwendal et Alex, vous m'avez bien accueillie en pièce rapportée.

Un merci spécial à ceux qui ont déménagé le piano (je vous dois bien ça) : Pierre, Gwendal, Bastien, Clara et Benoit. J'espère ne jamais devoir vous rendre la pareille...

Merci aux copines de Troyes, Pauline et Mathilde, que je ne vois pas assez souvent, mais je compte bien y remédier ! On se voit pour un parcours de golf arrosé au Champagne ☺

Merci à Bastou, pour les cafés en sortant de garde, les sorties champi et les soirées sans fin. On n'a pas fini de refaire le monde (ou détruire ça dépend du curseur). J'attends avec impatience le two men show avec Benoit !

Un grand grand merci à Benoit, pour ton répertoire de blague, tes talents culinaires, la gnôle à Denis...Dommage que tu sois orthopédiste (mais c'est pratique quand même). A notre belle amitié,

merci pour le soutien que tu m'as porté durant tout mon internat.

A Pierre, pour tous les moments passés ensemble, les sorties terreur à Fixin (monte tes pieds !), les campings à Remigny, la rue Berbisey, le festival du sanglier, on va continuer à se marrer... je suis tellement contente que tu sois toi aussi à Grenoble !

Un gigantesque merci à Clémentine qui m'a supporté quelques années rue des Fleurs, pour ta gentillesse, ta constante bonne humeur, ton attention et tes petits plats ! Et tes conseils philo même si je ne les applique pas souvent ☺ Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie, en Tandem, en médecine, en poterie, au fin fond de la Drôme ou ailleurs...

### **A ma famille :**

A mes grand-mères.

Je remercie mes parents, qui ont toujours été là pour moi, pour leur soutien et encouragements et surtout leur patience et zenitude avec moi. A ma très grande sœur, j'aimerais que tu sois plus près de moi, merci d'être présente pour moi, pour tout ce que tu m'as transmis et pour tous les moments passés ensemble. Merci à Mister Capone d'avoir amené un peu de chaleur d'Italie dans notre famille. A Marcel et Léon, les petits soleils de la famille qui nous font tant rire.

Merci à Ricky on the rock, pour ta patience et ton soutien sans limite, pour partager avec délice les petits plaisirs du quotidien, de m'avoir fait découvrir ta région, me transmettre tes passions... je suis sûre que de nombreux sommets nous attendent...

# Sommaire

Remerciements au Jury .....	6
Remerciements .....	7
Sommaire .....	10
I. Liste des figures .....	12
II. Liste des abréviations .....	13
III. Introduction .....	14
1. Présentation du virus Epstein Barr Virus .....	14
a) Propriétés du virus .....	14
b) Un mot d’histoire .....	14
c) Epidémiologie .....	15
d) Clinique .....	15
e) Evolution .....	15
f) Diagnostic différentiel .....	16
2. Présentation du Cytomégalo virus .....	17
3. Les sérologies EBV et CMV .....	17
IV. Objectifs .....	18
V. Matériels et méthodes .....	18
1. Schéma de l’étude .....	18
2. Les critères d’inclusion .....	18
3. Les critères d’exclusion .....	19
4. Données étudiées .....	19
5. Le recueil des données .....	20
6. Technique de prélèvement et de laboratoire .....	20
7. Classement des sérologies .....	21
8. L’exploitation des données .....	22
VI. Résultats .....	23
1. La population .....	23
2. Etude des résultats des sérologies EBV .....	24
a) Données épidémiologiques .....	24
b) Données cliniques .....	27
c) Données biologiques .....	29
3. Etude des résultats des sérologies CMV .....	31
VII. Discussion .....	33

1.	Principaux résultats des sérologies EBV .....	33
a)	Remarques générales .....	33
b)	Données cliniques .....	33
c)	Données biologiques.....	35
d)	Gestion des résultats .....	35
e)	Le MNI test.....	35
2.	Principaux résultats des sérologies CMV .....	36
3.	Limites et choix de l'étude .....	36
a)	Étude non épidémiologique .....	36
b)	Caractère monocentrique de l'étude .....	37
c)	Caractère rétrospectif du travail.....	37
d)	Lieu de l'étude.....	37
e)	Biais de recrutement .....	38
4.	Conséquences pratiques de l'étude.....	38
VIII.	Conclusion .....	41
IX.	Résumé .....	43
X.	Resume (english) .....	46
XI.	Références bibliographiques .....	49

# I. Liste des figures

Figure 1 : Seuil de positivité de sérologie EBV .....	20
Figure 2 : Cinétique du virus de l'EBV et réponse immunitaire dans la primo-infection à EBV.....	21
Figure 3 : Tableau récapitulatif des différents profils sérologiques EBV en fonction de la détection des anticorps .....	22
Figure 4 : Tableau récapitulatif des différents profils sérologiques CMV en fonction de la détection des anticorps .....	22
Figure 5 : Diagramme de flux d'inclusion des sujets.....	23
Figure 6 : Motifs de consultation des patients exclus.....	24
Figure 7 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données épidémiologiques .....	25
Figure 8 : Répartition par classe d'âge.....	26
Figure 9 : Résultats des sérologies EBV en fonction des saisons. ....	26
Figure 10 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données cliniques .....	27
Figure 11 : Comparaison des éléments cliniques dans chaque groupe.....	27
Figure 12 : Comparaison des sérologies EBV en fonction des différents tableaux cliniques étudiés	28
Figure 13 : Tableau clinique des primo-infections EBV .....	29
Figure 14 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données biologiques .....	29
Figure 15 : Comparaison des résultats du MNI test et de la sérologie EBV .....	30
Figure 16 : Comparaison des résultats du MNI test en fonction de l'âge.....	31

## II. Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénopathies

AEG : altération de l'état général

ALAT : alanine amino-transférase

ANTI-EA : anti-early antigen

ANTI-EBNA : anti Epstein-Barr nuclear antigen

ANTI-VCA : anti-virus capside antigen

ASAT : aspartate amino-transférase

CHUGA : Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes

CMV : Cytomégalovirus

CRP : protéine C réactive

EBV : Epstein-Barr Virus

FN : faux négatif

GGT : Gamma Glutamyl Trans-peptidase

IgM, IgG : Immunoglobuline M, Immunoglobuline G

LDH : lactates deshydrogénase

MNI : mononucléose infectieuse

NFS : numération formule sanguine

PCT : procalcitonine

VN : vrai négatif

VP : vrai positif



### III. Introduction

#### 1. Présentation du virus Epstein Barr Virus

##### a) Propriétés du virus

L'EBV est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) de la famille des *Herpesviridae*. Il existe deux sous-types d'EBV de répartition géographique différente. Son mode de transmission est principalement salivaire d'où le fort taux de primo-infection chez le petit enfant. Il existe exceptionnellement une transmission par transfusion ou par transplantation d'organe.

Une fois passés la barrière salivaire et l'épithélium oro-pharyngé, l'EBV pénètre dans les lymphocytes B permettant la réplication de l'ADN viral. Les cellules épithéliales de l'oropharynx et le tissu lymphoïde local sont les sites privilégiés de la primo-infection ce qui explique sa clinique mais aussi son mode de transmission par la richesse de la salive en particules virales. Après la primo-infection, le virus persiste toute la vie, les lymphocytes B infectés évoluant en lymphocytes B mémoires, sous forme d'infection latente, un équilibre se crée entre prolifération virale et réaction immunitaire <sup>(1)</sup>. Des réactivations virales apparaissent au cours de la vie, asymptomatiques, avec cependant des pics d'excrétion virale salivaire.

##### b) Un mot d'histoire

Après la description des lymphomes à prédominance maxillaire en Afrique de l'Est par D. Burkitt dans les années 1950, les chercheurs Epstein, Achong et Barr s'intéressèrent à l'hypothèse infectieuse étiologique dans ce type de lymphome. Ils mirent en culture des cellules tumorales des lymphomes de Burkitt leur permettant ainsi, en 1964, d'identifier par microscopie électronique le virus de l'EBV, qui a en effet été reconnu comme facteur de risque pour le lymphome de Burkitt, dans la forme endémique en Afrique subtropicale <sup>(2)</sup>.

### **c) Epidémiologie**

A ce jour, l'EBV infecte plus de 95% de la population mondiale. On note deux pics de séroconversion : dans l'enfance (entre 2 et 4 ans) et à l'adolescence. La séroprévalence dépend donc de l'âge mais aussi de l'origine ethnique, du milieu socio-économique et du lieu de vie <sup>(3)</sup>. On remarque une séroconversion plus précoce dans les pays en voie de développement (>95% petits enfants) ou dans les milieux socio-économiques défavorisés <sup>(4)</sup>. Dans les pays développés on note une primo-infection globalement plus tardive et donc plus souvent bruyante. La prévalence estimée aux Etats-Unis est de seulement 54% chez les 6-8 ans contre 83% chez le 18-19 ans <sup>(5)</sup>. Chez le petit enfant, la primo-infection EBV entraîne rarement une mononucléose infectieuse (MNI), l'incidence de la MNI est la plus haute entre 15 et 25 ans. Il n'y a pas de saisonnalité observée.

### **d) Clinique**

Après une période d'incubation d'environ un mois, la réponse immunitaire est le plus souvent asymptomatique dans l'enfance mais plus fréquemment responsable chez l'adolescent de la mononucléose infectieuse (MNI), un tableau clinique polymorphe associant fièvre prolongée, lymphadénopathies cervicales bilatérales, angine et fréquemment asthénie <sup>(6,7)</sup>. Une hépatomégalie et une splénomégalie peuvent être palpées à l'examen clinique et un exanthème maculo-papuleux est fréquemment retrouvé après la prise d'Amoxicilline. Ce tableau clinique apparaît environ 1 mois après la transmission salivaire.

### **e) Evolution**

L'évolution de la MNI est le plus souvent spontanément favorable en 2 à 6 semaines. Il n'existe pas de traitement antiviral spécifique pour cette maladie. La MNI est le plus souvent bénigne, les complications sont rares chez l'enfant, mais elle peut entraîner une asthénie prolongée. Les autres complications exceptionnellement retrouvées sont la rupture de rate, l'atteinte

respiratoire sur obstruction des voies aériennes, les atteintes neurologiques (Guillain-Barré, parésies nerfs crâniens, méningite, méningoencéphalite, myélite névrite, radiculite), l'hépatite cytolytique et les complications hématologiques telles que l'agranulocytose, l'anémie hémolytique, CIVD ou le syndrome d'activation macrophagique. Chez les patients immunodéprimés, l'évolution peut être défavorable avec l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs. Les autres complications retrouvées à l'âge adulte sont les cancers associés à l'EBV tels que certains lymphomes de Burkitt ou de Hodgkin et les carcinomes indifférenciés du nasopharynx, les infections chroniques à EBV. A noter, le syndrome de Purtilo, syndrome lymphoprolifératif lié à l'X, qui correspond à une immunodéficiences héréditaire, causée le plus souvent par une réponse inappropriée à l'infection par EBV <sup>(8)</sup>.

#### **f) Diagnostic différentiel**

Le tableau clinique de la mononucléose infectieuse est proche de celui de la primo-infection CMV en dehors de l'angine. Parmi les autres causes infectieuses à évoquer en premier lieu, citons la primo-infection VIH et la toxoplasmose <sup>(9)</sup>. Un autre diagnostic différentiel à évoquer chez l'enfant est le syndrome de Kawasaki devant un syndrome fébrile avec altération de l'état général.

## 2. Présentation du Cytomégalovirus

Il s'agit également d'un virus à ADN de la famille des *herpesviridae*. Son réservoir est exclusivement humain, la plupart des porteurs sont asymptomatiques. Sa transmission peut se faire par voie respiratoire, génitale, salivaire, materno-fœtale, par l'allaitement, ou administration de dérivés du sang, transplantation d'organe ou de moelle. L'immunité est acquise principalement pendant la petite enfance. La séroprévalence à l'âge adulte se situe autour de 50% en France, elle varie selon l'origine ethnique, la zone géographique mais aussi le statut socio-économique. Sa prévalence est plus élevée dans les pays en voie de développement <sup>(10)</sup>. Après une période d'incubation de 6 à 8 semaines, les symptômes les plus fréquents sont un syndrome pseudo-grippal avec fièvre prolongée, sueurs, sensation de malaise. La primo-infection est cependant asymptomatique dans 90% des cas <sup>(11)</sup>. Après la primo-infection, le virus persiste dans les cellules de l'immunité, des épisodes de réactivation sont observés chez les patients immunodéprimés avec l'apparition de maladie à CMV avec atteinte d'organe (digestive, rénale, pulmonaire). Le traitement de l'infection à CMV n'est pas justifié chez l'enfant immunocompétent dans les formes non compliquées.

## 3. Les sérologies EBV et CMV

Elles sont fréquemment réalisées en pédiatrie dans des situations cliniques diverses. La très grande variabilité des symptômes rend le diagnostic parfois difficile. Les marqueurs biologiques habituels sont peu spécifiques et n'apportent qu'une aide au diagnostic.

Les sérologies sont très fiables avec une sensibilité élevée entre 95 et 100% et une spécificité variant de 90 à 95% selon les études, pour le diagnostic d'infection aiguë à EBV <sup>(12)</sup>.

## IV. Objectifs

L'objectif de cette étude est de décrire les pratiques dans le service des urgences pédiatriques du CHU de Grenoble Alpes (CHUGA) concernant la prescription de sérologies EBV et CMV et d'étudier les facteurs prédictifs de primo-infection à EBV dans le but de mieux cibler les prescriptions.

## V. Matériels et méthodes

### 1. Schéma de l'étude

Etude rétrospective monocentrique à l'Hôpital Couple Enfant du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA), recueillant tous les résultats des sérologies EBV et/ou CMV réalisées du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017 des enfants pris en charge aux urgences pédiatriques. Pour chaque cas, le contexte clinique et les résultats des examens complémentaires ont été étudiés, afin de préciser les facteurs cliniques et biologiques prédictifs, particulièrement de primo-infection à EBV, les primo infections à CMV étant rares.

### 2. Les critères d'inclusion

La population incluse concerne les enfants de 0 à 18 ans qui se sont présentés aux urgences pédiatriques du CHUGA entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2017, pour lesquels une sérologie EBV et/ou CMV a été réalisée dans un contexte où au moins un des symptômes suivants était présent : fièvre, adénopathies, angine.

### 3. Les critères d'exclusion

Les patients pour lesquels la sérologie EBV et/ou CMV avait été réalisée dans un contexte autre que fièvre ou adénopathie ou angine ont été exclus. Il s'agissait de situations très variées où la recherche d'EBV fait partie du bilan étiologique (paralysie faciale, pancréatite, purpura thrombopénique idiopathique...), ou de recherche virale ou de maladie inflammatoire.

Les accidents de prélèvements (tube ouvert, résultat du laboratoire non rendu, demandes annulées) ont également été exclus.

### 4. Données étudiées

Pour chaque sérologie réalisée dans ce contexte, ont été relevées :

- ❖ Des **données épidémiologiques** : âge au moment du prélèvement sanguin, sexe et saison.
- ❖ Des **données cliniques** : durée d'évolution des symptômes, hospitalisation, fièvre >38°C, fièvre >38°C et d'au moins 5 jours, adénopathies palpables, angine, éruption cutanée, anorexie (perte de poids), altération de l'état général (AEG), splénomégalie, hépatomégalie, test de diagnostic rapide de l'angine (TDR).
- ❖ Des **données biologiques** : sérologie EBV et/ou CMV, MNI test, CRP, procalcitonine, plaquettes, hémoglobine, ASAT, ALAT, GGT, taux de leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, lymphocytes stimulés, LDH et fibrinogène.

Ainsi, les éventuels facteurs prédictifs de primo-infection ont été étudiés, la sélection des caractéristiques étudiées est basée sur les connaissances retrouvées dans la littérature et sur les données biologiques disponibles dans les dossiers.

## 5. Le recueil des données

Les renseignements ont été extraits de l'ensemble du Dossier Médical des Urgences (DMU) pour le recueil des données cliniques basées sur les observations médicales (externes, internes, séniors) et paramédicales, ainsi que du logiciel Cristal-link pour les données biologiques : prescriptions, et résultats des bilans sanguins. Les données ont été insérées de façon anonyme dans un tableau grâce au logiciel « OpenOffice.org Calc ».

## 6. Technique de prélèvement et de laboratoire

Le laboratoire du CHU de Grenoble Alpes utilise la technique immuno enzymatique : ELISA Enzygnost avec les marqueurs et les seuils de positivité suivants :

Sérologie EBV	Sérologie CMV
<ul style="list-style-type: none"><li>• IgG anti-EIA : négatif si &lt;25 UA/mL</li><li>• IgG anti-EBNA : négatif si &lt;1 UA/mL</li><li>• IgM anti-EIA : négatif si &lt;0,1 UA/mL</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• IgM anti-EIA : négatif si &lt;1 UA/mL</li><li>• IgG anti-EIA : négatif &lt;0,150 UA/mL</li></ul>

*Figure 1 : Seuil de positivité de sérologie EBV*

Le MNI test est parfois réalisé, il détecte les anticorps hétérophiles, réagissant avec des hématies d'animaux. Les anticorps hétérophiles sont synthétisés en réponse à l'infection par l'EBV. Ce test a pour avantage d'être rapide et moins coûteux que la sérologie mais peut-être faussement négatif. Il est un bon test diagnostique de primo-infection EBV chez l'adolescent, mais il n'est pas indiqué chez le moins de 4 ans, car sensibilité et spécificité sont trop faibles <sup>(13)</sup>. Chez les enfants, la valeur prédictive négative est basse, ce qui signifie que si le test est négatif, cela n'exclue pas une primo-infection ; la réalisation d'une sérologie est donc indiquée. De plus, des faux positifs ont pu être observés lors de réactions croisées avec d'autres infections virales ou chez des patients atteints de maladie auto-immune ou hémopathies malignes.



## 7. Classement des sérologies

Le diagnostic positif de primo-infection EBV repose sur : la présence d'IgM anti-virus capside antigen (anti-VCA, le plus sensible, le plus précoce, le seul spécifique de la primo-infection), parfois d'IgG anti-VCA (à un taux faible) et anti-early antigen (anti-EA, antigène précoce) et l'absence d'anti Epstein-Barr nuclear antigen (EBNA, antigène nucléaire).

Les IgG anti VCA sont des marqueurs d'une immunité ancienne, ils persistent toute la vie et peuvent être absents au début des symptômes.

Les IgM anti-VCA perdurent 2 à 3 mois après le début des symptômes.

Les IgG anti-EBNA n'apparaissent que 2 à 3 mois après les symptômes.

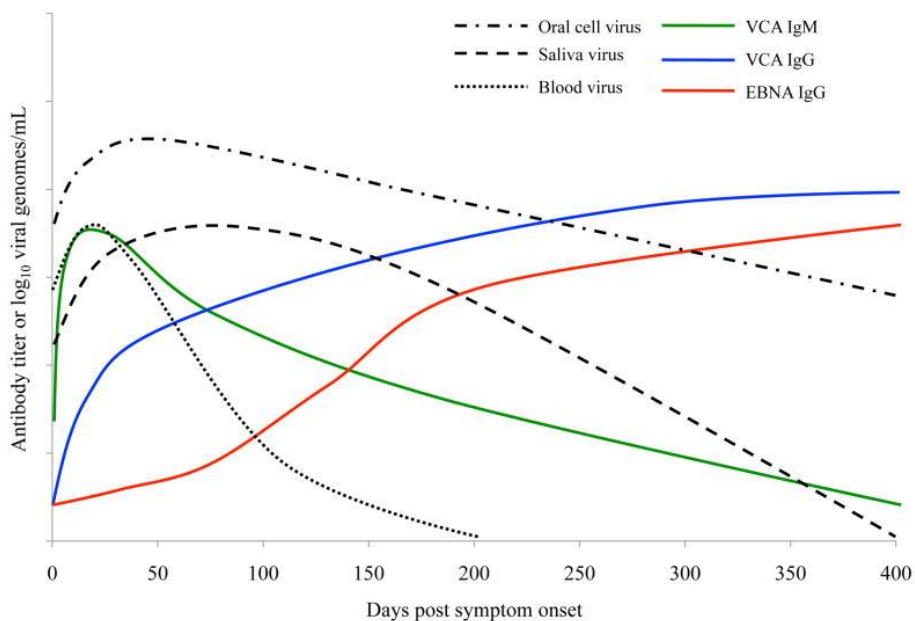


Figure 2 : Cinétique du virus de l'EBV et réponse immunitaire dans la primo-infection à EBV

Source : Samantha K. Dunmire <sup>(4)</sup>

Interprétation	IgM anti VCA	IgG anti-VCA	IgG anti-EBNA
<b>Absence d'infection</b>	Négatif	Négatif	Négatif
<b>Primo-infection</b>	Positif	Positif ou Négatif	Négatif
<b>Infection ancienne</b>	Négatif	Positif	Positif

Figure 3 : Tableau récapitulatif des différents profils sérologiques EBV en fonction de la détection des anticorps

Interprétation	IgM anti-EIA	IgG anti-EIA
<b>Absence d'infection</b>	Négatif	Négatif
<b>Primo-infection</b>	Positif	Positif ou négatif
<b>Infection ancienne</b>	Négatif	Positif

Figure 4 : Tableau récapitulatif des différents profils sérologiques CMV en fonction de la détection des anticorps

## 8. L'exploitation des données

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel R. Les comparaisons de pourcentage ont été réalisées avec le test du Chi<sup>2</sup> avec un seuil de significativité de 5% ( $p < 0.05$ ). Les valeurs moyennes quantitatives ont été comparées grâce au test U de Mann-Whitney.

## VI. Résultats

### 1. La population

330 enfants ont bénéficié d'un prélèvement de sérologies EBV et/ou CMV au CHU de Grenoble du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2017. Sur les 330 enfants, 315 sérologies EBV et 227 sérologies CMV ont été prescrites.

Les patients pour lesquels les indications de sérologie étaient différentes du contexte fièvre ou adénopathie ou angine, ou pour lesquels des données essentielles manquaient, ont été exclus. Ce qui représente 104 patients.

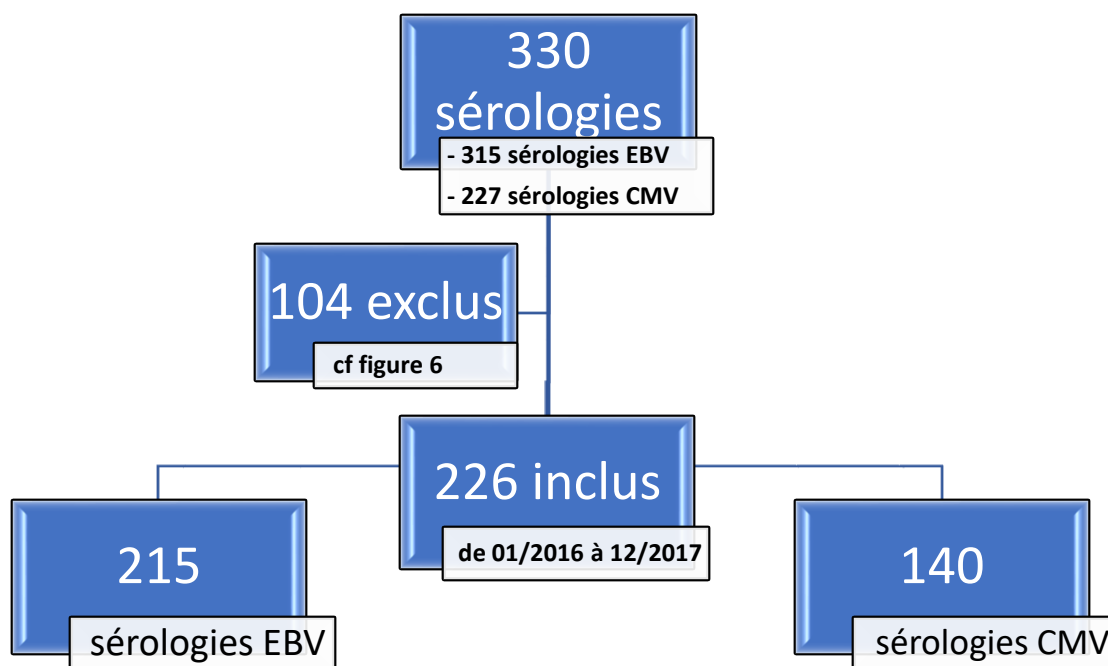


Figure 5 : Diagramme de flux d'inclusion des sujets

Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à la primo-infection EBV et CMV dans le contexte précis d'une fièvre et/ou d'adénopathies cervicales et/ou d'angine.

Les enfants pour lesquels le motif de consultation n'était pas associé à au moins un des trois critères (fièvre, une angine et adénopathies cervicales) ont donc été exclus.

Les patients exclus regroupent les motifs de consultation suivants :

<b>Motif de consultation/motif d'exclusion :</b>
Pathologie neurologique (paralysie faciale, polyradiculonévrites, mouvements anormaux/convulsions, vertiges, HTIC, NORB, cérébellite, céphalées, faiblesse musculaire)
Eruptions isolées
Hépto-gastroentérologie : douleurs abdominales isolées, diarrhées, ictère, cholestase, pancréatite
Pathologie hématologique (purpura, neutropénie, anémie, crise vaso-occlusive, hépatite)
ORL : parotidite, hypertrophie amygdalienne
AEG, stagnation pondérale
Douleur thoracique
Découverte de diabète
Rénal : Glomérulonéphrite, Œdème
Données manquantes

*Figure 6 : Motifs de consultation des patients exclus*

**226 enfants ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 129 enfants ont bénéficié des sérologies EBV et CMV couplées. Au total, 215 sérologies EBV ont été demandées et 140 sérologies CMV.**

## 2. Etude des résultats des sérologies EBV

Nous avons considéré deux groupes :

- PI + : primo infection avérée
- PI - : sérologie EBV négative ou immunité ancienne

### a) Données épidémiologiques

Sur les 215 sérologies EBV demandées, 46 soit 21.4% étaient révélatrices d'une primo-infection (PI+) et 169 soit 78.6% correspondaient à une infection ancienne ou à des patients non infectés (PI-)

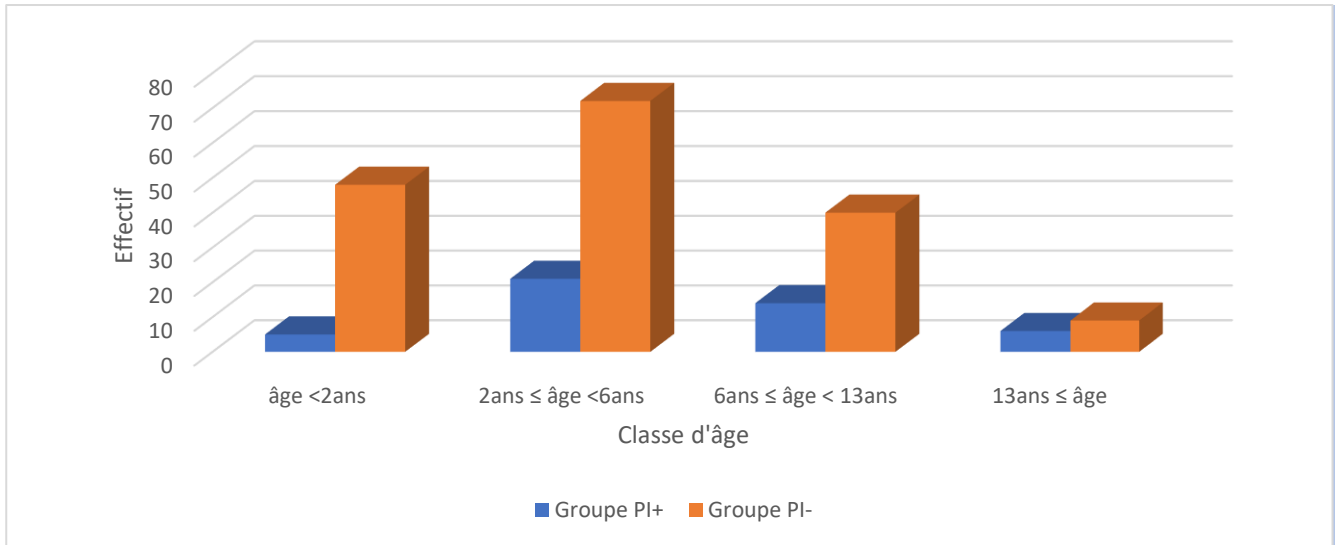
	Tous les patients	Primo-infection PI +	Infection ancienne ou négative PI -	p
n	215	46 (21.4%)	169 (78.6%)	
<b>Données épidémiologiques</b>				
<b>Âge médian (ans)</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>0,012</b>
Masculin n (%)	134 (62,3%)	31 (67,4%)	103 (60,9%)	0,424
Féminin n (%)	81 (37,7%)	15 (32,6%)	66 (39,1%)	
Durée symptômes (moyenne j)	8,626	6.156	9.325	0,200
<b>Hospitalisation n (%)</b>	<b>85 (39,5%)</b>	<b>12 (26,1%)</b>	<b>73 (43,2%)</b>	<b>0,033</b>

Figure 7 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données épidémiologiques

Il n'y a aucune différence significative sur le sexe ( $p=0,424$ ) entre les groupes primo-infectés et non primo-infectés. 18,5% des sérologies chez les filles et 23,1% des sérologies chez les garçons retrouvaient une primo-infection.

On retrouve un nombre significativement inférieur de patients hospitalisés dans le groupe primo-infecté. En revanche, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la durée d'évolution des symptômes.

Il y a une différence significative ( $p=0,012$ ) d'âge médian au diagnostic dans le groupe PI+ (5 ans) versus les infections anciennes et les patients non infectés (3 ans). L'étendue pour le groupe total, le groupe primo-infecté et le groupe non primo-infecté étaient les mêmes avec un âge minimum de 6 mois et maximum de 16 ans soit une étendue de 15,5.



	$\text{\u00e2ge} < 2\text{ans}$	$2\text{ans} \leq \text{\u00e2ge} < 6\text{ans}$	$6\text{ans} \leq \text{\u00e2ge} < 13\text{ans}$	$13\text{ans} \leq \text{\u00e2ge}$
Groupe PI+	5 (9,40%)	21 (22,60%)	14 (25,90%)	6 (40%)
Groupe PI-	48 (90,60%)	72 (77,40%)	40 (74,10%)	9 (60%)
Effectif total	53	93	54	15

Figure 8 : Répartition par classe d'âge

L'analyse par groupe d'âge, révèle que peu de sérologies ont été réalisées chez les plus de 13 ans, avec cependant un fort taux de primo-infection. A l'inverse, chez le nourrisson de moins de 2 ans, de nombreuses sérologies ont été réalisées (53 au total) mais moins de 10% retrouvent un diagnostic de primo-infection EBV.

	Tous les patients	Primo-infection PI +	Infection ancienne ou négative : PI -
n	215	46 (21,4%)	169 (78,6%)
Hiver	53 (31,4%)	13 (28,3%)	66 (30,7%)
Printemps	45 (26,6%)	13 (28,3%)	58 (26,9%)
Été	39 (23,1%)	14 (30,4%)	53 (24,7%)
Total	169	46	215

Figure 9 : Résultats des sérologies EBV en fonction des saisons.

Concernant la saisonnalité, il n'y a pas de différence significative entre primo-infection et saison ( $p=0,647$ ). A noter, une plus forte prescription de sérologies en hiver (30%).

## b) Données cliniques

	Tous les patients	Primo-infection PI +	Infection ancienne ou négative PI -	p
n	215	46 (21,4%)	169 (78,6%)	
<b>Données cliniques</b>				
Fièvre n (%)	181 (84,2%)	37 (80,4%)	144 (85,2%)	0,432
Fièvre ≥5 jours n (%)	86 (40%)	14 (30,4%)	72 (42,6%)	0,135
<b>Éruption cutanée n (%)</b>	<b>65 (30,2%)</b>	<b>8 (17,4%)</b>	<b>56 (33,1%)</b>	<b>0,048</b>
<b>Angine n (%)</b>	<b>89 (41,4%)</b>	<b>26 (56,5%)</b>	<b>63 (37,3%)</b>	<b>0,022</b>
Anorexie n (%)	92 (42,8%)	20 (43,5%)	72 (42,6%)	0,854
AEG n (%)	88 (40,9%)	16 (34,8%)	72 (42,6%)	0,361
<b>Adénopathies (n)</b>	<b>153 (71,2%)</b>	<b>41 (89,1%)</b>	<b>112 (66,3%)</b>	<b>0,006</b>
<b>Hépatomégalie n (%)</b>	<b>18 (8,4%)</b>	<b>9 (19,6%)</b>	<b>9 (5,3%)</b>	<b>0,005</b>
<b>Splénomégalie n (%)</b>	<b>10 (4,7%)</b>	<b>7 (15,2%)</b>	<b>3 (1,8%)</b>	<b>0,001</b>

Figure 10 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données cliniques

La primo-infection EBV est significativement associée à :

- La présence d'adénopathies palpables
- Une angine
- Une hépatomégalie
- Une splénomégalie

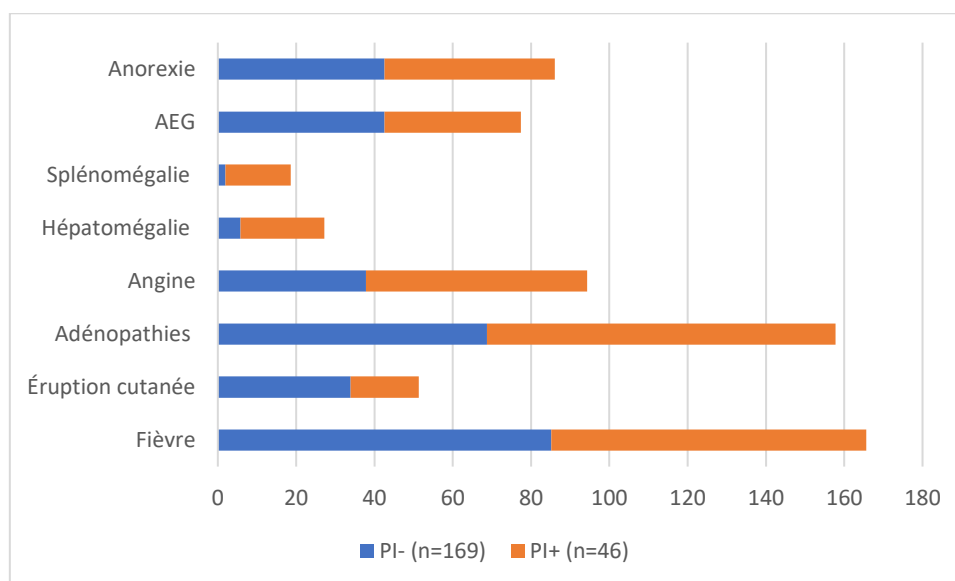


Figure 11 : Comparaison des éléments cliniques dans chaque groupe



En revanche, il n'y a pas de lien significatif entre la présence d'une fièvre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), d'une fièvre prolongée avant le prélèvement ( $\geq 5$  jours), d'une anorexie ou d'une altération de l'état général avec la primo-infection à EBV. A noter que la présence d'une éruption cutanée est plus souvent observée, et de façon significative, dans le groupe PI- (33%,  $p=0,04$ ).

Ci-dessous le détail des tableaux cliniques associant plusieurs symptômes, dont la fièvre :

	Total	Primo infection PI+	Infection ancienne ou négative PI-	p
n	215	46 (21,4%)	169 (78,6%)	
<b>Tableau clinique</b>				
Fièvre + éruption	<b>58 (26,9%)</b>	<b>7 (15,2%)</b>	<b>51 (30,2%)</b>	<b>0,041</b>
Fièvre > 5 jours + éruption	28 (13%)	4 (8,7%)	24 (14,2%)	0,319
Fièvre + ADP	123 (57,2%)	32 (69,6%)	91 (53,8%)	0,112
Fièvre > 5 jours + ADP	57 (26,5%)	12 (26,1%)	45 (26,6%)	0,838
Fièvre + AEG	82 (38,1%)	16 (34,8%)	66 (39,1%)	0,540
Fièvre > 5 jours + AEG	44 (20,5%)	5 (10,9%)	39 (23,1%)	0,069

*Figure 12 : Comparaison des sérologies EBV en fonction des différents tableaux cliniques étudiés*

Parmi les 46 enfants primo-infectés :

- ❖ La triade typique de la MNI « fièvre + angine + adénopathies » est le tableau clinique le plus fréquemment observé (45,7%).
- ❖ Cependant, nous n'avons pas montré de résultats significatifs en faveur d'une PI devant l'association « fièvre + adénopathie (69,6%) », de même que pour l'association « fièvre + altération de l'état général (34,8%) ».
- ❖ L'association « fièvre et éruption (15,2%) » apparaît significativement en défaveur d'une primo-infection EBV.

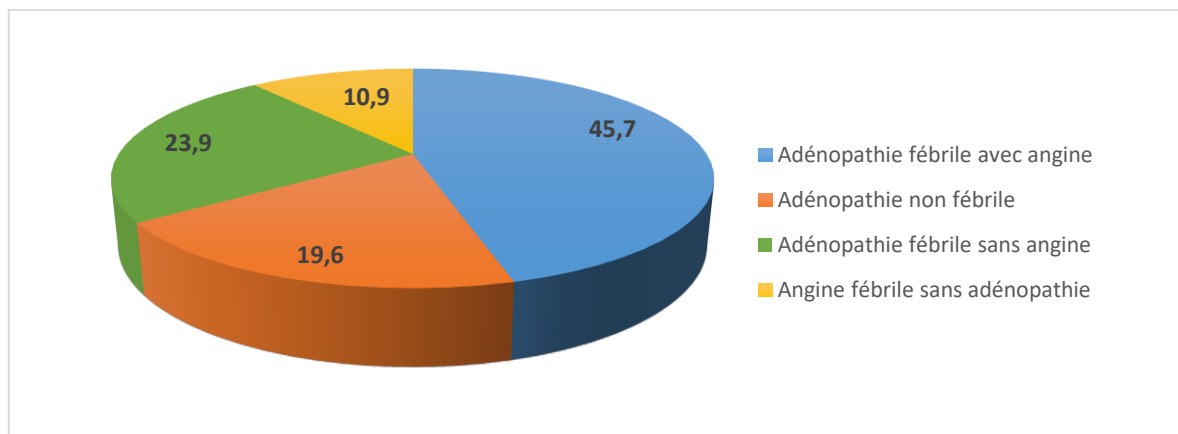


Figure 13 : Tableau clinique des primo-infections EBV

### c) Données biologiques

Variables quantitatives	Nombre de patients ayant bénéficiés de l'examen	Tous les patients		Primo-infection PI +		Infection ancienne ou négative PI -		p
		215		46 (21.4%)		169 (78.6%)		
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	
<b>CRP (mg/L)</b>	213	<b>46,2</b>	55,8	<b>29.88</b>	38,6	<b>50,03</b>	58,7	<b>0,04</b>
Procalcitonine (ug/l)	32	1,124	2,9	0.56	0,46	1,18	3,14	0,477
Hémoglobine (g/dL)	214	119	17,2	122	13,8	118	17,9	0,092
<b>Plaquettes (G/L)</b>	213	<b>274</b>	113,1	<b>223</b>	73,3	<b>289</b>	116,7	<b>0,0001</b>
Leucocytes (G/L)	213	15.2	30,4	13,4	4,9	15,6	34,2	0,169
<b>Neutrophiles (G/L)</b>	155	<b>7,2</b>	5,4	<b>5</b>	3,2	<b>7,8</b>	5,7	<b>0,008</b>
<b>Lymphocytes (G/L)</b>	154	<b>4,5</b>	3,1	<b>6.3</b>	3,7	<b>4,0</b>	2,7	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Lymphocytes stimulés (G/L)</b>	67	<b>4,4</b>	5,6	<b>8,1</b>	6,7	<b>1,7</b>	1,9	<b>&lt;0,0001</b>
Fibrinogène (g/L)	37	4,7	1,7	3,8	1,0	5,0	1,7	0,062
<b>ASAT (UI/L)</b>	101	<b>83,2</b>	203,8	<b>120,7</b>	154,7	<b>71,5</b>	215,5	<b>0,001</b>
<b>ALAT (UI/L)</b>	106	<b>96.4</b>	238,6	<b>170,6</b>	264,1	<b>73,5</b>	225,3	<b>0,001</b>
<b>GGT (UI/L)</b>	45	<b>62,6</b>	84,2	<b>114,2</b>	88,9	<b>41,7</b>	72,4	<b>0,013</b>
LDH (UI/L)	33	578,2	922,8	501,4	141,0	611,7	1099,8	0,069

Figure 14 : Comparaison des résultats des sérologies EBV en fonction de données biologiques

La primo-infection EBV était significativement associée à :

- ❖ Un taux moyen de plaquettes plus faible (223 G/L versus 287,5 G/L ;  $p=0.0001$ )
- ❖ Un taux moyen de neutrophile plus faible (5 G/L versus 7,8 G/L ;  $p=0,008$ )
- ❖ Un taux moyen plus élevé de lymphocytes totaux (6,3 G/L versus 4 G/L ;  $p<0,0001$ ) et de lymphocytes stimulés (8,1 G/L versus 1,7 G/L ;  $p<0,0001$ )
- ❖ Un taux moyen plus élevé d'ASAT (120,7 UI/L versus 71,5 UI/L ;  $p=0,001$ ) et d'ALAT (170,6 UI/L versus 73,5 UI/L ;  $p=0,001$ )
- ❖ Un syndrome inflammatoire biologique moins élevé avec un taux moyen de CRP significativement plus bas (29,88 mg/l versus 50,03 mg/l,  $p=0.04$ ) et une procalcitonine moyenne plus basse. Chez les enfants primo-infectés, l'étendue de la CRP était de 145 avec une CRP minimale à 1 mg/l et une CRP maximale à 146 mg/l alors que la CRP maximale du groupe non primo-infecté était à 346 mg/L. Dans le groupe PI+ composé de 46 patients, la CRP était inférieure à 30mg/L chez 33 enfants (72%) et seulement 6 patients avaient une CRP > 90 mg/l (13%).

En revanche, il n'y avait pas d'association significative entre la primo-infection à EBV et le taux d'hémoglobine, de leucocytes, le fibrinogène et les LDH.

Concernant le MNI test :

MNI test : 32 patients	Positif	Négatif
EBV : PI+	8 = VP	18 = FN
EBV : N ou ancienne	0	6 = VN

*Figure 15 : Comparaison des résultats du MNI test et de la sérologie EBV*

Demandé pour 32 enfants, le MNI test est revenu positif pour seulement 8 enfants du groupe de 26 enfants ayant eu un MNI test de réalisé avec une sérologie EBV en faveur d'une primo-infection. Il y a donc 18 enfants ayant eu un MNI test négatif avec une sérologie en faveur d'une primo-infection. Il est revenu négatif pour les 6 enfants du groupe PI -.

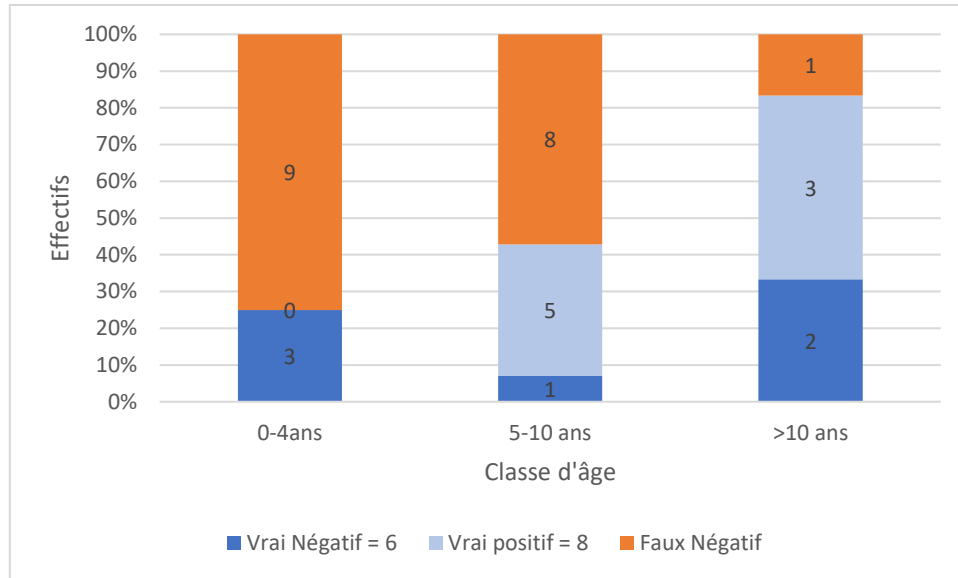


Figure 16 : Comparaison des résultats du MNI test en fonction de l'âge

### 3. Etude des résultats des sérologies CMV

Parmi les 226 enfants inclus dans l'étude, 140 sérologies CMV ont été demandées. Seulement 2 enfants ont une sérologie en faveur d'une primo-infection, soit moins de 2%. L'analyse des facteurs prédictifs n'a donc pas été réalisée devant le trop faible nombre de primo-infectés.

Ci-dessous les deux tableaux cliniques et biologiques retrouvés :

- ❖ Garçon de 3 ans, adressé par SOS médecin, présentant une angine à TDR négatif en été, avec masse retro-auriculaire, sans fièvre ni altération de l'état général. Le bilan biologique réalisé retrouve un syndrome inflammatoire biologique négatif, avec légère élévation des Lymphocytes (6,5G/l) et des Lymphocytes stimulés (1,5G/l). Décision d'hospitalisation et mise en place d'une antibiothérapie pour 7 jours. Cet enfant est rentré à domicile avant que les résultats de la sérologie soient obtenus, la présence d'IgG et d'IgM pouvait être en faveur d'une primo-infection CMV, il n'y a pas eu de contrôle sérologique.

- ❖ Garçon de 9 mois, se présentant aux urgences pédiatriques pour une fièvre isolée depuis 5 jours. Il ne présente pas d'altération de l'état général, il n'y a pas d'hospitalisation devant la clinique rassurante et une CRP négative. Le reste du bilan biologique retrouve un taux de lymphocytes à 6,3G/l et des ASAT et ALAT normaux.

Dans ces deux cas, les sérologies EBV et CMV ont été réalisées, aucun mot dans le dossier médical ne rapporte que les résultats de la sérologie ont été récupérés ou que la stratégie thérapeutique a été modifiée.

## VII. Discussion

### 1. Principaux résultats des sérologies EBV

#### a) Remarques générales

Cette étude révèle que la sérologie EBV est un examen largement prescrit dans les bilans de fièvre, adénopathie et angine, avec 215 sérologies réalisées sur 2 ans. Le taux de primo infection est de 21%.

Ce sont des examens coûteux, avec un rendement faible s'ils sont réalisés dans des indications trop larges.

#### b) Données cliniques

##### 1/ Concernant les facteurs prédictifs de PI :

On observe un âge médian significativement plus élevé dans le groupe PI+, 5 ans versus 3ans dans le groupe PI-. En effet, de nombreuses sérologies ont été réalisées chez les moins de 2 ans et moins de 10% sont en faveur d'une primo-infection ce qui peut expliquer cette différence. On peut en déduire que la réalisation de sérologie EBV chez l'enfant de moins de 2 ans pourrait être restreinte ; la primo-infection EBV étant rare à cet âge, elle ne doit pas faire partie des premières hypothèses diagnostiques devant un syndrome fébrile.

Un plus fort taux de primo-infection est observé chez les plus de 13 ans, on peut donc penser que l'hypothèse diagnostique est plus facile à ces âges, permettant ainsi de mieux cibler les prescriptions de sérologies.

La majorité des enfants primo-infectés (47%) présentaient un tableau typique de mononucléose infectieuse (fièvre + adénopathies + angine). Chez les enfants primo-infectés, 80% avaient de la fièvre, 89% présentaient des adénopathies et 56% une angine ce qui correspond aux données

retrouvées dans la littérature <sup>(4,6)</sup>. L'éruption cutanée n'est pas un facteur prédictif, ce qui est aussi en accord avec les données sur l'EBV puisque l'éruption fait peu souvent partie du tableau clinique habituellement décrit en dehors d'une prise d'antibiotique ajoutée (présence d'une éruption dans 70 à 100% des cas après prise de pénicilline) <sup>(14)</sup>. Les éruptions cutanées fébriles sont un motif fréquent de consultation, et il existe de nombreux diagnostics différentiels.

Nos résultats montrent que les enfants primo-infectés n'étaient pas plus graves que les autres. La durée d'évolution des symptômes n'est pas plus élevée et le taux d'hospitalisation est même inférieur chez les primo-infectés à EBV ( $p = 0.033$ ). La « priorité » d'un diagnostic ne semble donc pas majeure dans ce contexte et l'indication d'une sérologie est discutable.

## 2/ Concernant la prescription de sérologies EBV :

La prescription de sérologies EBV est plus fréquente en hiver, ce qui peut être mis en lien avec les épidémies hivernales, grippe en particulier, responsables de tableaux fébriles.

Les signes cliniques d'une primo-infection à EBV et CMV sont non spécifiques ce qui rend le diagnostic clinique difficile pour le praticien. Les deux situations où la sérologie EBV est la plus souvent prescrite sont fièvre et adénopathie (57%) et fièvre et AEG (38%), ce qui est en accord avec le tableau clinique de l'EBV.

La demande de sérologie aurait pu être motivée par des signes de gravité. On constate qu'aucun signe de gravité parmi AEG, anorexie, fièvre > 5 jours ou indication d'hospitalisation ne prédomine parmi l'ensemble des enfants ayant bénéficié d'une sérologie EBV. Chacun de ces critères pouvant évoquer un tableau clinique grave sont retrouvés chez moins de la moitié des patients ayant eu une sérologie. Sur ces éléments, il est difficile de juger de l'inquiétude clinique du médecin qui a prescrit la sérologie, mais il ne semble pas ressortir de tableaux cliniques graves.



### **c) Données biologiques**

Dans notre étude, les sérologies EBV sont systématiquement associées à la réalisation d'autres examens biologiques, utiles dans la démarche diagnostique.

La primo-infection à EBV est une maladie virale, notre étude montre en effet un taux de CRP plus bas et un taux de PNN normal. Nos résultats sont en accord avec la littérature à savoir que la primo-infection EBV est plus souvent associée à une cytolysé hépatique <sup>(4)</sup>, une thrombopénie modérée et la présence de lymphocytes stimulés <sup>(9)</sup>.

La différence de taux de procalcitonine dans les groupes est non significative probablement du fait du faible nombre de sujets ayant bénéficié de cet examen. En effet, le dosage de la procalcitonine a des indications très limitées, il est réservé dans des cas de fièvre précoce ou chez des nouveaux nés, ou en cas de sepsis grave.

### **d) Gestion des résultats**

Les résultats des sérologies EBV et CMV au CHUGA sont réalisés deux fois par semaine (le mardi et le jeudi). Les résultats des sérologies EBV étant rendus avec un certain délai, cela ne modifie pas la prise en charge immédiate. Nous avons peu d'informations concernant la récupération de leurs résultats aux urgences pédiatriques :

- ❖ Pas de traces écrites que le résultat ait été récupéré
- ❖ Peu de traces écrites montrant le changement d'attitude thérapeutique grâce au résultat de la sérologie

La gestion des résultats de sérologies EBV et CMV prescrites aux urgences pédiatriques pourrait donc être améliorée.

### **e) Le MNI test**

Le MNI test est basé sur la reconnaissance d'anticorps hétérophiles, il a pour avantage d'apporter

un résultat rapide. Cependant, il n'a pas apporté de résultats fiables dans notre étude. En accord avec la littérature, on retrouve une faible sensibilité et une mauvaise valeur prédictive négative surtout chez le petit enfant ce qui confirme le risque majeur de faux négatifs <sup>(15)</sup>. Ce test n'est pas recommandé chez les moins de 4 ans <sup>(13)</sup>, il a pourtant été réalisé chez 12 enfants de 0 à 4 ans.

## 2. Principaux résultats des sérologies CMV

La prescription de sérologie CMV est plus limitée (140 sérologies), avec un taux de primo infection à CMV très faible de 1,4%. Sur les 140 sérologies demandées, seulement 2 étaient en faveur d'une primo-infection à CMV, 97 sérologies négatives et 41 sérologies retrouvant une infection ancienne.

L'étude des facteurs épidémiologiques, cliniques et biologiques des primo infections à CMV n'a pu être réalisée du fait d'un nombre de cas trop faible.

La recherche de CMV ne doit pas être associée de façon systématique à la recherche d'EBV car le CMV est rarement en cause dans les tableaux fébriles de l'enfant.

## 3. Limites et choix de l'étude

### a) Étude non épidémiologique

Nous nous sommes intéressés aux enfants ayant bénéficié d'une sérologie EBV et/ou CMV. Les dossiers des enfants qui présentaient un tableau de fièvre +/- angine +/- adénopathies mais qui n'ont pas bénéficié d'une recherche d'anticorps spécifiques n'ont pas pu être étudiés. Le mode d'entrée dans l'étude constitue un biais car tous les dossiers de patients atteints de primo-infection EBV et/ou CMV sur ces deux années n'ont pas été étudiés. Toutefois, l'objectif de ce travail n'était pas d'étudier la clinique de toutes les infections EBV et/ou CMV mais surtout d'analyser les arguments cliniques qui justifient de réaliser une sérologie EBV.

Concernant les arguments biologiques, les sérologies EBV réalisées d'emblée n'ont pu être distinguées de celles réalisées secondairement dans la démarche diagnostique, car il s'agit d'une étude rétrospective. Enfin, les sérologies prescrites en externe n'ont pas été prises en compte.

### **b) Caractère monocentrique de l'étude**

215 sérologies EBV ont été incluses. Le caractère monocentrique de notre étude rend les résultats difficiles à généraliser, les pratiques des urgences pédiatriques de Grenoble ne sont pas extrapolables aux autres centres. Cependant, la taille de l'échantillon (215 patients), a permis de souligner des facteurs prédictifs significatifs.

### **c) Caractère rétrospectif du travail**

Les dossiers ont été étudiés de manière rétrospective :

- ❖ Toutes les données ne sont pas toujours retranscrites dans les dossiers médicaux
- ❖ Certains critères cliniques peuvent varier d'un médecin à l'autre
- ❖ Certaines données sont manquantes et n'ont pas été recherchées systématiquement à l'examen clinique.

### **d) Lieu de l'étude**

La population qui consulte aux urgences pédiatriques n'est pas extrapolable à la population générale.

De plus, un nombre non négligeable de patients se présentant aux urgences sont adressés par un confrère, ont déjà consulté dans un service d'urgences ou ont réalisé un bilan biologique (36 patients dans notre étude), ce qui peut influencer la prescription d'examens complémentaires.

## e) Biais de recrutement

Les enfants primo-infectés étaient âgés de 6 mois à 18 ans. Selon les données de la littérature, on s'attendait à obtenir un plus grand nombre de primo-infection chez l'adolescent. Cependant, plus l'âge des enfants augmente, moins ils consultent aux urgences pédiatriques. Il existe donc un biais de recrutement. L'âge moyen de la survenue d'une primo-infection à EBV varie selon les conditions socio-économiques et selon l'âge, peu d'adolescents consultent aux urgences pédiatriques en comparaison des jeunes enfants. Ceci peut expliquer le jeune âge des primo-infections à EBV dans notre étude (5 ans en moyenne) alors que dans la littérature, le pic de fréquence se situe à l'adolescence. De plus, on peut imaginer que le diagnostic est plus facile à l'adolescence, en raison du nombre plus faible de diagnostic différentiel, et de l'association notoire entre syndrome fébrile ou asthénique de l'adolescent et mononucléose infectieuse. A noter également que les bilans biologiques sont probablement plus facilement prescrits chez les petits enfants.

## 4. Conséquences pratiques de l'étude

De nos jours, la prescription d'examens complémentaires est pratique courante en médecine d'urgence. Cependant, la prescription de sérologie EBV doit être raisonnée, c'est-à-dire s'appuyer sur des arguments cliniques voire paracliniques et modifier la prise en charge thérapeutique <sup>(16,17)</sup>. Limiter les prescriptions est parfois difficile, d'autant qu'il n'existe pas de recommandations concernant la prescription de sérologies EBV et CMV à la recherche d'une primo-infection chez l'enfant immunocompétent. Elle doit donc être guidée par un examen clinique rigoureux. De plus, le bénéfice au diagnostic et à la prise en charge thérapeutique doit être formellement évalué <sup>(18)</sup>.

Cette étude montre que les sérologies EBV sont réalisées en excès sur des critères cliniques difficiles non stéréotypés. Il faudrait mieux cibler les critères cliniques justifiant une sérologie EBV, tels que présence d'adénopathie, angine, splénomégalie, hépatomégalie en association avec une

fièvre. Certains critères biologiques peuvent dispenser de réaliser une sérologie EBV, surtout lorsqu'ils sont associés : cytolyse, lymphocytose, syndrome inflammatoire négatif. Ce sont les caractéristiques connues de la primo infection EBV.

Cette étude nous permet de souligner que les éléments d'un examen clinique soigneux combiné à un bilan biologique simple apportent des arguments très pertinents à la réflexion du praticien dans sa démarche diagnostique de primo-infection à EBV.

La confirmation du diagnostic de primo-infection à EBV n'a pas d'intérêt dans la prise en charge thérapeutique de l'enfant immunocompétent excepté s'il permet d'exclure une antibiothérapie possiblement prescrite chez les patients fébriles. Cela permet également d'éviter les effets indésirables éventuels de l'antibiothérapie (rash, allergie, troubles digestifs, émergence de résistance).

Le diagnostic sérologique peut apporter une réassurance parentale mais peut aussi être source d'anxiété puisqu'aucun traitement ne sera proposé par la suite. L'inquiétude parentale doit bien-sûr être prise en compte et certaines sérologies sont réalisées avant tout pour rassurer les parents. Il faut bien leur expliquer que le diagnostic de MNI ne modifie pas la prise en charge. Dans le cas des éruptions cutanées fébriles, la sérologie EBV est rarement positive et d'autres diagnostics différentiels sont à envisager, sans documentation possible.

D'après ces résultats, un examen clinique retrouvant un tableau classique avec fièvre, angine et adénopathies associées à une hépatomégalie et/ou splénomégalie est très en faveur d'une primo-infection EBV. Un bilan biologique simple peut être demandé en cas de doute à l'examen clinique à la recherche d'une hyper lymphocytose et de lymphocytes stimulés sur la NFS, une élévation des transaminases et afin d'éliminer un syndrome inflammatoire biologique majeur. Ce panel d'arguments permet d'établir un diagnostic de primo infection à EBV probable et d'éviter de réaliser

une sérologie, dans un contexte économique où les dépenses doivent être maîtrisées.

Il pourrait être proposé qu'un tube de sérologie soit prélevé et mis de côté pour être utilisé dans un second temps si le doute diagnostique persistait malgré les premiers résultats du bilan biologique.

Selon notre étude, il n'apparaît pas pertinent de réaliser une sérologie EBV à un enfant présentant une fièvre ou éruption isolée ou une association d'éruption et de fièvre.

Concernant la prescription de sérologie CMV, elle n'a pas sa place dans un bilan de débrouillage aux urgences pédiatriques puisque notre étude montre que la primo-infection symptomatique est un événement rare.

## VIII. Conclusion

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Juliette MASSOT

**TITRE :**

REVUE DES PRATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU GRENOBLE ALPES CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE SEROLOGIE EBV ET CMV ET ANALYSE DES FACTEURS PREDICTIFS DE PRIMO-INFECTION A EBV

**CONCLUSION :**

Notre étude a permis d'évaluer les pratiques médicales aux Urgences pédiatriques du CHUGA sur 2 années consécutives. Sur 215 sérologies EBV réalisées, seulement 46 étaient en faveur d'une primo-infection. Concernant le CMV, sur les 140 sérologies réalisées, seulement 2 étaient en faveur d'une primo-infection. Nous pouvons conclure à une sur prescription de ces sérologies. Par ailleurs, cet examen coûteux n'a que rarement un impact thérapeutique du fait de l'évolution spontanée vers la guérison et l'absence de traitement spécifique. Des éléments de l'examen clinique combinés à un bilan biologique simple apportent déjà des arguments pertinents pour orienter le diagnostic de primo-infection à EBV. En analysant les facteurs prédictifs de primo-infection à EBV, une fièvre prolongée sans angine ni adénopathie, avec ou sans éruption, n'apparaissent pas comme des critères devant mener à la prescription d'une sérologie EBV. La prescription d'une sérologie EBV peut-être intéressante lors d'arguments clinico-biologique forts, notamment pour épargner une antibiothérapie chez les cas fébriles. La réalisation d'une sérologie CMV doit être restreinte à des cas spécifiques, elle n'est pas pertinente chez des patients immunocompétents avec un tableau clinique banal. Une sensibilisation à la prescription raisonnée des sérologies EBV et CMV semble donc appropriée.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**  
**Grenoble, le : 27.06.2019**

**LE DOYEN**



**Pr. Patrice MORAND**

Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**



**Pr. Dominique PLANTAZ**



## IX. Résumé

### REVUE DES PRATIQUES AUX URGENCES PEDIATRIQUES DU CHU GRENOBLE ALPES CONCERNANT LA PRESCRIPTION DE SEROLOGIE EBV ET CMV ET ANALYSE DES FACTEURS PRE- DICTIFS DE PRIMO-INFECTION A EBV

#### **Introduction :**

Les sérologies de l'Epstein Barr virus (EBV) du cytomégalovirus (CMV) sont fréquemment prescrites dans des situations cliniques diverses non codifiées. Le tableau clinique qui justifie leur prescription est en général une fièvre, des adénopathies et une angine dans le cas de la primo-infection EBV. L'évolution naturelle de ces deux virus est spontanément favorable en quelques semaines et il n'existe pas de traitement spécifique justifié chez l'enfant immunocompétent. La très grande variabilité des symptômes et le manque de spécificité des marqueurs biologiques rendent le diagnostic de primo-infection à EBV ou CMV difficile. L'objectif de cette étude est de décrire les pratiques actuelles aux urgences pédiatriques du Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes (CHUGA) en matière de prescription des sérologies EBV et CMV et d'identifier les facteurs prédictifs d'une primo-infection à EBV dans le but de mieux cibler les prescriptions de sérologies.

#### **Matériels et Méthodes :**

Étude monocentrique, rétrospective, incluant toutes les sérologies EBV et/ou CMV réalisées aux urgences pédiatriques du CHUGA du 1er janvier 2016 au 31 décembre 2017 en contexte de fièvre et/ou d'adénopathies et/ou angine. Pour chaque sérologie EBV, les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies et analysées pour mettre en évidence les éventuels facteurs prédictifs de primo-infection.

## Résultats :

Sur une période de deux ans, 330 sérologies dont 315 pour l'EBV et 227 pour le CMV ont été prescrites. Après exclusion des prescriptions hors contexte de fièvre, adénopathie ou angine, 215 sérologies EBV et 140 sérologies à CMV ont été incluses. Parmi les 215 sérologies EBV, 46 (soit 21.4%) sont révélatrices d'une primo-infection (PI+) et 169 (soit 78.6%) témoignent d'une infection ancienne ou négative (PI-). Seulement 2 sérologies CMV sont en faveur d'une primo-infection sur les 140 prélevées, soit 1,4% ce qui ne permet pas d'évaluer les facteurs prédictifs de primo-infection.

Concernant les données cliniques, la primo-infection à EBV est significativement associée à un âge médian plus élevé ( $p=0.012$ ), à des adénopathies palpables ( $p=0,006$ ), à une angine ( $p=0.022$ ), à une hépatomégalie ( $p=0,005$ ) et à une splénomégalie ( $p=0,001$ ). La présence d'une éruption ( $p=0.048$ ) et l'indication d'hospitalisation ( $p=0.033$ ) apparaissent comme des facteurs en défaveur d'une primo-infection.

En ce qui concerne les données biologiques, la primo-infection à EBV est significativement associée à un taux de plaquettes plus faible ( $p<0.0001$ ), un taux de PNN plus faible ( $p=0.008$ ), un taux de lymphocytes plus élevé ( $p<0.0001$ ) et un taux de lymphocytes stimulés plus élevés ( $p<0.0001$ ), une élévation des ASAT ( $p=0,001$ ), des ALAT ( $p<0,001$ ), des GGT ( $p=0.013$ ) et une CRP plus basse ( $p=0.04$ ).

## Discussion :

Cette étude a permis d'évaluer les pratiques médicales aux urgences pédiatriques du CHUGA sur 2 ans. Les sérologies EBV et CMV sont des examens coûteux et on peut conclure qu'elles sont prescrites avec excès.

Des éléments de l'examen clinique combinés à un bilan biologique simple apportent déjà des arguments pertinents pour poser le diagnostic de probable primo-infection à EBV et guider la

prescription. Le diagnostic sérologique n'est pas obligatoire d'autant plus que son impact thérapeutique est nul. La primo-infection CMV symptomatique apparaît comme un événement rare, la prescription de sérologie doit donc être restreinte à des cas exceptionnels.

**MOTS CLÉS :** EBV (Epstein-Barr virus), CMV (cytomégalovirus), diagnostic sérologique, pédiatrie

**FILIÈRE:** Pédiatrie

## X. Resume (english)

### REVIEW OF PRACTICES IN THE PEDIATRIC EMERGENCIES OF CHU GRENOBLE ALPES CONCERNING PRESCRIPTION OF EBV AND CMV SEROLOGY AND ANALYSIS OF PREDICTIVE PRIMARY EBV INFECTION FACTORS

#### **Abstract:**

Epstein Barr virus (EBV) and Cytomegalovirus (CMV) serologies are frequently prescribed in various non-coded clinical situations. The clinical picture that justifies their prescription is usually fever, lymphadenopathy and angina in the case of primary EBV infection. The natural evolution of these two viruses is spontaneously favorable in a few weeks. There is no specific treatment in the immunocompetent child. The high variability of the symptoms and the lack of specificity of the biological markers make the diagnosis of primary infection difficult. The aim of this study is to describe the current practices at the Pediatric Emergency Department of the Grenoble Alpes University Hospital Center (CHUGA) concerning the prescription of EBV and CMV serologies and to identify the predictive factors for a primary EBV infection.

#### **Methods:**

Monocentric, retrospective study, including all EBV and CMV serologies carried out in CHUGA Pediatric Emergencies from January 1st, 2016 to December 31st, 2017 in the context of fever and/or lymphadenopathy and/or angina. For each EBV serology, epidemiological, clinical and laboratory data were collected and analyzed to identify possible predictors of primary infection.

**Results:**

Over a period of two years, 330 serologies including 315 for EBV and 227 for CMV were prescribed. After exclusion of out-of-context fever, lymphadenopathy or angina, 215 EBV serologies and 140 CMV serologies were included. Among the 215 EBV serologies, 46 (21.4%) are indicative of primary infection (PI+) and 169 (78.6%) indicate an old or negative infection (PI-). Only 2 CMV serologies are in favor of a primary infection (1.4%), which does not make it possible to evaluate the predictive factors of primary infection.

Regarding clinical data, primary EBV infection is significantly associated with higher median age ( $p = 0.012$ ), palpable lymphadenopathy ( $p = 0.006$ ), angina ( $p = 0.022$ ), hepatomegaly ( $p = 0.005$ ) and splenomegaly ( $p = 0.001$ ). The presence of an eruption ( $p = 0.048$ ) and the indication of hospitalization ( $p = 0.033$ ) are not predictive factors for a primary infection.

Concerning biological data, primary EBV infection is significantly associated with a lower count of platelet ( $p < 0.0001$ ) and PNN ( $p = 0.008$ ), a higher count of lymphocyte ( $p < 0.0001$ ) and stimulated lymphocyte ( $p < 0.0001$ ), an elevation of ASAT ( $p = 0.001$ ), ALAT ( $p < 0.001$ ) and GGT ( $p = 0.013$ ), and a lower CRP rate ( $p = 0.04$ ).

**Conclusion:**

Our study evaluated the medical practices at CHUGA Pediatric Emergencies over 2 years. EBV and CMV serology are expensive tests and it can be concluded that they are excessively prescribed. Elements of the clinical examination combined with a simple blood test already provide relevant arguments to affirm the diagnosis of primary EBV infection and to guide the prescription. The serological diagnosis is not essential because it has no therapeutic consequence.

Primary symptomatic CMV infection appears as a rare event, so the serologic prescription should be restricted to exceptional cases.

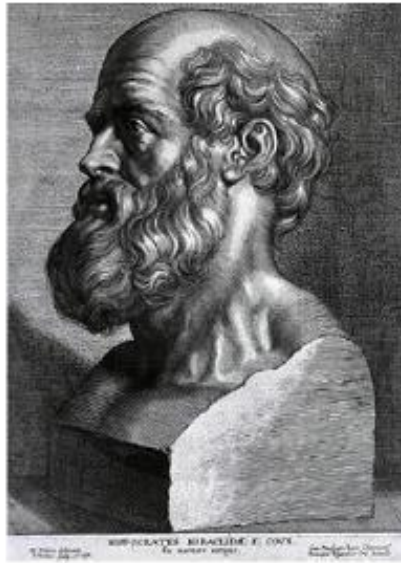
**KEY WORDS:** EBV (Epstein-Barr virus), CMV (cytomegalovirus), serological diagnosis, pediatric

## XI. Références bibliographiques

1. Seigneurin J-M, Fafi-Kremer S, Baccard M, Morand P. Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection. Cahier de Formation Bioforma; 2006.
2. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *The Lancet* 1964;28;283:702–3.
3. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2018;102:84–92.
4. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390:211–40.
5. Dowd JB, Palermo T, Brite J, McDade TW, Aiello A. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in U.S. children ages 6-19, 2003-2010. *PLoS ONE.* 2013;8:e64921.
6. Karrer U, Nadal D. Virus d'Epstein-Barr et mononucléose infectieuse. *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum* [Internet]. 2014 Mar 11 [cited 2019 Jun 7];14. Available from: <https://doi.emh.ch/fms.2014.01831>
7. Bozlak S, Varkal MA, Yildiz I, Toprak S, Karaman S, Erol OB, et al. Cervical lymphadenopathies in children: A prospective clinical cohort study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2016;82:81–7.
8. Germe R, Baccard M, Seigneurin J-M, Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. /data/traites/mc/08-50125/ [Internet]. 2011 Oct 12 [cited 2019 May 13]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/663237>
9. Valin N. Conduite à tenir devant un syndrome mononucléosique. /data/traites/mc/08-64839/ [Internet]. 2014 Apr 2 [cited 2019 Jun 3]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/884858>
10. Diagnostic par sérologie et/ou par recherche du génome viral de l'infection congénitale à cytomégalo-virus [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cited 2019 Aug 16]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2572929/fr/diagnostic-par-serologie-et/ou-par-recherche-du-genome-viral-de-l-infection-congenitale-a-cytomegalovirus)
11. L'infection à cytomégalo-virus : où en est-on ? - Article de revue - INRS [Internet]. [cited 2019 Aug 16]. Available from: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%2028>
12. Gutiérrez J, Rodríguez M, Maroto C, Piédrola G. Reliability of four methods for the diagnosis of acute infection by Epstein-Barr virus. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 1997;11:78–81.
13. Stuempfig ND, Seroy J. Monospot Test. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [cited 2019 Jun 5]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539739/>
14. Fisher RG, Boyce TG, Moffet HL. *Moffet's Pediatric Infectious Diseases: A Problem-oriented Approach.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 812 p.

15. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use ... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Archives of disease in childhood - Education & practice edition*. 2017;102:188–93.
16. Huynen P, Hayette M-P, Melin P, De Mol P. Sérologie infectieuse: interprétation des résultats et pièges à éviter. *Revue Médicale de Liège* [Internet]. 2006 [cited 2019 May 13];61(12). Available from: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/81371>
17. Gut J-P. Utilisation rationnelle des sérologies virales chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie*. 2005 May 1;12:620–3.
18. Marjanovic N, Mesrine M, Lardeur J-Y, Marchetti M, Favreau F, Guenezan J, et al. Respect des recommandations de prescription des examens biologiques et évaluation de leur impact sur le temps de passage aux urgences. *Ann Fr Med Urgence*. 2017;1;7:7–15.





## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

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

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*