



HAL
open science

**Les atteintes neurologiques liées au virus
d'Epstein-Barr : synthèse des données clinico-biologiques
de la littérature ; intérêt des PCR EBV et de l'index de
sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans le
liquide céphalo-rachidien**

Joris Voisin

► **To cite this version:**

Joris Voisin. Les atteintes neurologiques liées au virus d'Epstein-Barr : synthèse des données clinico-biologiques de la littérature ; intérêt des PCR EBV et de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans le liquide céphalo-rachidien. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03761883

HAL Id: dumas-03761883

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03761883v1>

Submitted on 2 Nov 2022

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2021

**LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES LIÉES AU VIRUS D'EPSTEIN-
BARR : SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA
LITTÉRATURE ; INTÉRÊT DES PCR EBV ET DE L'INDEX DE
SÉCRÉTION INTRATHÉCALE DES ANTICORPS ANTI-EBV DANS LE
LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : BIOLOGIE MÉDICALE

Par M. Joris VOISIN

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le 20/10/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Dr. Delphine ALDEBERT

Membres :

Mme le Dr. Raphaële GERMI (directrice de thèse)

Mme le Dr. Marion LE MARÉCHAL

M. le Prof. Patrice MORAND

M. le Dr. Mathieu VAILLANT

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

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2020 / 2021

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheRex	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	Oui
MAST	BELLET	BEATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLES	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheRex	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDREE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	Oui
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	Oui
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	
PAST	RIEU	ISABELLE	-	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SEVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 11/05/2021 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SYMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements,

À Madame le Docteur Delphine Aldebert,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir bien voulu juger ce travail.

À Madame le Docteur Raphaële Germi,

Je vous remercie de m'avoir proposé de travailler sur ce sujet particulièrement intéressant, mais aussi pour votre encadrement, votre disponibilité et vos multiples relectures.

À Monsieur le Docteur Mathieu Vaillant,

Je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury de thèse, mais également pour vos conseils et relectures sur les parties plus cliniques de ce travail.

À Monsieur le Professeur Patrice Morand,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et pour votre accueil bienveillant au sein du service de virologie.

À Madame le Docteur Marion Le Maréchal,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'avoir pris le temps de participer au jury de cette thèse.

Aux virologues de Limoges, Necker et la Pitié-Salpêtrière ainsi qu'à Léa Gherissi pour avoir participé à ce travail.

Remerciements personnels,

À mes parents,

Pour votre soutien inconditionnel, pour avoir toujours cru en mes capacités et pour m'avoir inculqué vos valeurs du travail. Sans vous je n'en serai pas là aujourd'hui. Cette thèse vous est dédiée.

Au reste de ma famille ballavaude,

Que j'aime toujours autant retrouver pour passer de bons moments. Une pensée pour Mémé Tilly que je n'oublie pas.

À mes cointernes,

Avec qui les journées et les semestres d'internat passent toujours bien plus vite.

Mention spéciale pour mes belles rencontres de ces dix dernières années ; Sébastien, Laura G, Julien, Laura S, Giang, Morgane, Mélaine, Arthur et les bons moments passés ensemble.

Merci à mes correcteurs préférés Morgane et Sébastien ainsi qu'à Julien A pour les graphs et les stats !

TABLE DES MATIÈRES

Liste des figures	8
Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
INTRODUCTION	11
PARTIE I : Généralités	13
1. Le virus d'Epstein-Barr	13
1.1. Découverte et classification	13
1.2. Structure	13
1.3. Réplication	15
1.4. Histoire naturelle et épidémiologie	16
1.5. Affections liées à l'EBV	18
1.5.1. <i>La mononucléose infectieuse</i>	18
1.5.2. <i>Les cancers liés à l'EBV</i>	21
2. Infections du système nerveux central	24
2.1. Encéphalites	24
2.1.1. <i>Les encéphalites infectieuses</i>	26
2.1.2. <i>Les encéphalites auto-immunes</i>	28
2.1.3. <i>L'encéphalomyélite aiguë disséminée</i>	30
2.1.4. <i>Les encéphalites d'origine inconnue</i>	31
2.2. Méningites	31
2.3. Myélites	32
3. Atteintes neurologiques des <i>Herpesvirus</i>	33
3.1. La Méningo-Encéphalite Herpétique	34
3.2. La méningite à HSV-2 (méningite de Mollaret)	35
3.3. L'encéphalite à VZV	35
3.4. Les atteintes neurologiques des autres <i>Herpesvirus</i>	37
PARTIE II : Les atteintes neurologiques liées à l'EBV	39
1. Introduction	39
2. Méthode	39
3. Résultats	40
3.1. Caractéristiques épidémiologiques des cas cliniques sélectionnés	40

3.2.	Caractéristiques cliniques	43
3.3.	Caractéristiques biologiques	45
3.3.1.	<i>Biologie du LCR</i>	45
3.3.2.	<i>Biologie du sang</i>	49
3.3.3.	<i>Autres examens biologiques réalisés</i>	51
3.4.	Imagerie	54
3.5.	Thérapeutique	56
PARTIE III : les PCR EBV positives dans le LCR au laboratoire de virologie.....		59
1.	Introduction	59
2.	Méthode	60
2.1.	Étude épidémiologique et clinico-biologique des données issues de LCR ayant présenté une charge virale EBV dans 4 centres hospitaliers entre 2019 et 2020	60
2.2.	Mesure de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive	61
3.	Résultats.....	62
3.1.	Étude épidémiologique et clinico-biologique des données issues de LCR ayant présenté une charge virale EBV dans 4 centres hospitaliers entre 2019 et 2020	62
3.2.	Mesure de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive	67
PARTIE IV : discussion		69
Conclusion		77
Bibliographie.....		79
Annexe I : tableau du recueil de données clinico-biologiques pour les dossiers de patients ayant une PCR positive dans le LCR		90

Liste des figures

Figure 1 : Virus d'Epstein-Barr observé au microscope électronique, J.M. Seigneurin.	14
Figure 2 : Histoire naturelle du virus d'Epstein-Barr.	18
Figure 3 : Cinétique des anticorps au cours d'une MNI.	20
Figure 4 : Répartition des différentes causes d'encéphalites infectieuses chez 203 patients recrutés entre 2005 et 2006 dans 24 centres en Angleterre.	26
Figure 5 : Répartition des différents cas cliniques sélectionnés selon le diagnostic retenu et les causes associées d'immunodépression.....	42
Figure 6 : Distribution de la cellularité du LCR pour les encéphalites à EBV répertoriées.	46
Figure 7 : Distribution de la protéinorachie pour les encéphalites à EBV répertoriées.	47
Figure 8 : Distribution des charges virales EBV dans le LCR et le sang pour les encéphalites à EBV répertoriées.	48
Figure 9 : Localisations anatomiques des ganglions de la base, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral.	55
Figure 10 : Hyperintensité du signal au niveau des ganglions de la base en séquence FLAIR à l'IRM	56
Figure 11 : Distribution des charges virales EBV dans le LCR en fonction des diagnostics associés.....	64
Figure 13 : Logigramme de la démarche diagnostique biologique d'une encéphalite à EBV.	75

Liste des tableaux

Tableau I : Nomenclature des <i>Herpesviridæ</i>	13
Tableau II : Principales étiologies des encéphalites infectieuses incluses dans la cohorte ENCEIF de janvier 2016 à août 2018 dans 54 centres en France [31].	28
Tableau III : Répartition des cas cliniques publiés selon le pays d'origine.	40
Tableau IV : Répartition des cas cliniques par classe d'âge des patients.	41
Tableau V : Caractéristiques des examens biologiques dans le LCR pour les cas d'encéphalites à EBV répertoriés.	48
Tableau VI : Profils sérologiques observés et PCR réalisées parmi les cas d'encéphalites à EBV répertoriés.	51
Tableau VII : Localisations anatomiques des différentes atteintes du système nerveux central parmi les cas d'encéphalites à EBV répertoriées.	54
Tableau VIII : Associations thérapeutiques utilisées dans les différents cas d'encéphalites à EBV répertoriés.	58
Tableau IX : Contextes cliniques associés aux dossiers de patients présentant une PCR EBV positive dans le LCR, rassemblés entre 2019 et 2020 dans les 4 centres hospitaliers.	62
Tableau X : Caractéristiques épidémiologiques et biologiques des dossiers de patients présentant une PCR EBV positive dans le LCR, rassemblés entre 2019 et 2020 dans les 4 centres hospitaliers et classés par diagnostics.	66
Tableau XI : Contextes cliniques et statuts sérologiques anti-EBV des patients pour lesquels l'index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA a été calculé.	68

Liste des abréviations

ADEM : *acute disseminated encephalomyelitis*
ADN : acide désoxyribonucléique
ARN : acide ribonucléique
BHE : barrière hémato-encéphalique
CHU : centre hospitalier universitaire
CMV : Cytomégalovirus
EA : *early antigen*
EBNA : *Epstein-Barr virus nuclear antigen*
EBV : Epstein-Barr virus
EEG : électroencéphalogramme
FLAIR : *Fluid Attenuated Inversion Recovery*
HHV : *human herpes virus*
HSV : *herpes-simplex virus*
HTLV : human T-cell lymphotropic virus
Ig : immunoglobuline
Ig iv : immunoglobulines intraveineuses
IRM : imagerie par résonance magnétique
KSHV : *Kaposi's sarcoma-associated virus*
LB : lymphome de Burkitt
LCR : liquide céphalo-rachidien
LMP : *latent membrane protein*
MAI : maladies auto-immunes
MEH : méningo-encéphalite herpétique
MNI : mononucléose infectieuse
NMO : neuromyéélite optique
PCR : réactions de polymérisation en chaîne
PN : polynucléaire neutrophile
SEP : sclérose en plaque
SLPT : syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
SNC : système nerveux central
VCA : *viral capsid antigen*
VIH : virus de l'immunodéficience humaine
VZV : *Varicella Zoster virus*
ZEBRA : *Z EBV replication activator*

INTRODUCTION

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un agent viral commun dans la population générale puisqu'on estime que plus de 95% de la population adulte a été infectée. Son tropisme neurologique, bien que rare, est également connu depuis longtemps. La majorité des données clinico-biologiques de la littérature restent cependant principalement descriptives et peu d'entre elles tentent de rassembler l'intégralité des informations rapportées.

L'activité quotidienne au sein du laboratoire de virologie met régulièrement en évidence des charges virales dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) qui sont parfois difficiles à interpréter, que ce soit pour le clinicien ou le biologiste, par manque de concordance avec le contexte clinique. D'autre part, le laboratoire de virologie du CHU Grenoble-Alpes est un laboratoire support du Centre national de référence des *Herpesviridæ* pour toutes les questions relatives à l'EBV. Le laboratoire est donc très régulièrement sollicité par des centres hospitaliers extérieurs quant à l'implication de l'EBV mis en évidence dans des liquides céphalo-rachidiens chez des patients présentant un tableau clinique neuroméningé. Ceci reflète toute la complexité d'établir un lien étroit entre ce virus et l'atteinte du système nerveux central.

Ce travail a pour but de faire le point à propos des atteintes neurologiques liées à l'EBV, en commençant par rappeler les principales caractéristiques à la fois virologiques de l'EBV et celles des pathologies neurologiques qui lui sont associées. Il s'en suivra une description synthétique et exhaustive de tous les cas cliniques disponibles dans la littérature. La dernière partie sera consacrée à deux études rétrospectives : une analyse des données biologiques des patients ayant présenté une charge virale EBV positive dans leur LCR entre 2010 et 2021 au CHU Grenoble-Alpes

ainsi qu'entre 2019 et 2021 aux hôpitaux de la Pitié-Salpêtrière et Necker à Paris ainsi qu'au CHU de Limoges. Enfin, une étude sérologique de la sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV pour certains échantillons de LCR encore disponibles au laboratoire sera réalisée.

PARTIE I : Généralités

1. Le virus d'Epstein-Barr

1.1. Découverte et classification

Le virus d'Epstein-Barr est un agent infectieux connu depuis 1964 grâce à la découverte d'une équipe de virologie britannique comprenant Michael Anthony Epstein, Yvonne Barr et Bert Achong. Leurs travaux ont fait suite aux publications de Denis Burkitt qui suspectait à l'époque un lien entre un sous-type de lymphome observé chez des enfants en Afrique équatoriale et un agent infectieux [1].

Ce virus désormais bien connu appartient à la famille des *Herpesviridæ*, sous-famille des *Gammaherpesvirinæ*, et au genre *Lymphocryptovirus*. Il est aussi dénommé Herpès virus de type 4 ou HHV-4 (**Tableau I**)[2].

Tableau I : Nomenclature des *Herpesviridæ*.

Abréviation	Nom complet	Sous-famille
HHV-1	Herpes Virus Simplex 1 (HSV-1)	<i>Alphaherpesvirinæ</i>
HHV-2	Herpes Virus Simplex 2 (HSV-2)	
HHV-3	Varicella Zoster Virus (VZV)	
HHV-4	Epstein Barr Virus (EBV)	<i>Gammaherpesvirinæ</i>
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	<i>Betaherpesvirinæ</i>
HHV-6	Human Herpes Virus 6 (HHV-6)	
HHV-7	Human Herpes Virus 7 (HHV-7)	
HHV-8	Kaposi's Sarcoma associated Herpes Virus (KSV)	

1.2. Structure [3]

Comme tous les *Herpesviridæ*, le génome de l'EBV est composé d'acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire comprenant 172 000 à 184 000 paires de bases selon les souches. Il se présente sous forme épisomale extrachromosomique

lors des phases de latence du cycle cellulaire viral et sous forme linéaire durant le cycle lytique. D'un point de vue structurel, cet ADN est organisé en deux domaines uniques entrecoupés de séquences nucléotidiques répétées *en tandem*.

Dans le virion, le génome se retrouve intégré dans une structure fibrillaire asymétrique appelée le tégument. L'ensemble tégument-génome est quant à lui entouré par une capsidie de forme icosaédrique. Cette dernière est à son tour recouverte d'une enveloppe, constituée d'une bicouche lipidique parsemée de diverses glycoprotéines qui sont primordiales pour la liaison du virion aux différents récepteurs situés sur la membrane plasmique de la cellule hôte. Le tout forme des particules virales d'un diamètre de 150 nanomètres environ (**Figure 1**).

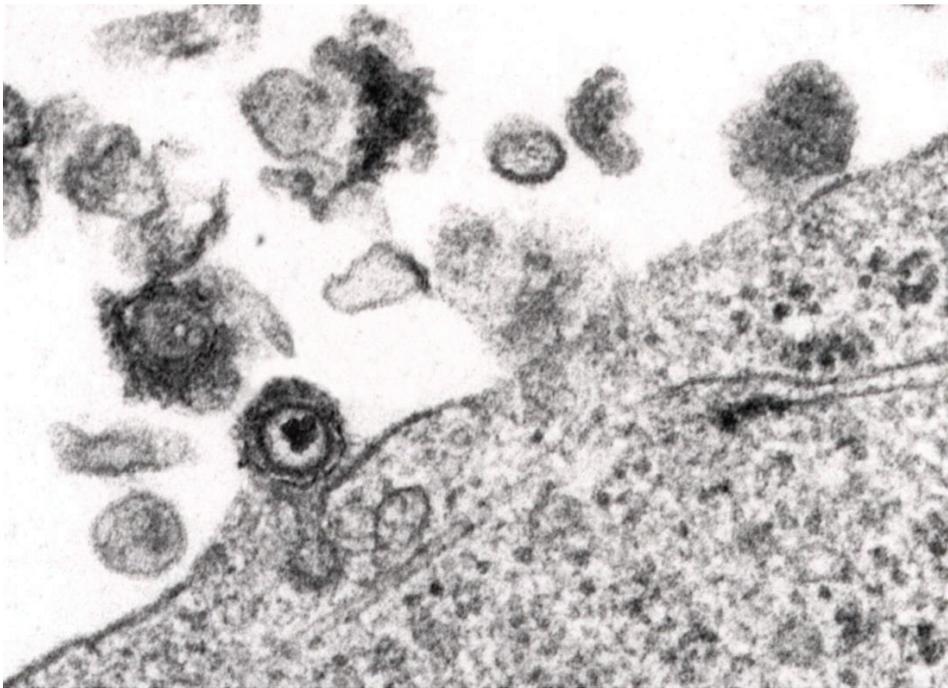


Figure 1 : Virus d'Epstein-Barr observé au microscope électronique, Centre International de Recherche sur le Cancer, J.M. Seigneurin.

1.3. Réplication [3]

Le virus d'Epstein-Barr est capable de mettre en place plusieurs types de cycles de réplifications :

- Il y a tout d'abord le cycle lytique aboutissant à la lyse de la cellule hôte et à la libération des virions. Le virus commence par se fixer sur la membrane cellulaire en liant spécifiquement ses glycoprotéines aux différents récepteurs présents à la surface de la cellule hôte. Il en résulte une fusion de l'enveloppe virale avec la membrane plasmique de la cellule libérant ainsi la nucléocapside dans le cytoplasme qui migre ensuite vers le noyau. Dans le noyau, l'ADN est transcrit en acide ribonucléique (ARN). Les premiers transcrits sont les gènes « immédiats précoces », codant pour les facteurs de transcription ZEBRA et Rta. Ces ARN sortent ensuite du noyau pour aller dans le cytoplasme où ils sont traduits en protéines qui retournent ensuite dans le noyau. Il s'en suit deux autres allers-retours entre le cytoplasme et le noyau afin de traduire les gènes « précoces », codant pour des enzymes dont l'ADN polymérase et « tardifs », codant pour la synthèse des protéines de structure telles que les *Virus Capsid Antigen* ou VCA. Vient après l'assemblage, par la protéase, des différentes protéines virales de capsides nouvellement traduites et l'encapsidation de l'ADN. Enfin, l'ADN encapsidé migre vers la membrane plasmique et le bourgeonnement qui permet l'acquisition définitive de l'enveloppe virale et des protéines d'enveloppe ainsi que la libération des nouveaux virions infectieux.
- Dans les cellules B, l'EBV peut également établir une persistance appelée aussi phase de latence. Lors de cette étape le génome se présente sous forme circulaire épisomale, structure permettant une traduction restreinte de quelques

protéines appelées protéines de latence ; les *Epstein-Barr Nuclear Antigen* (EBNA), les *Latent membrane protein* (LMP) et la transcription d'ARN non codants comme les EBER (*Epstein-Barr virus-encoded small RNAs*) ou les micro-ARN. L'expression variable de ces protéines conditionne les trois différents types de latence du virus. Tout ceci a pour but de favoriser la survie à long terme du virus par l'immortalisation des lymphocytes B infectés. Cette propriété remarquable de l'EBV est responsable du caractère oncogène de ce virus.

1.4. Histoire naturelle et épidémiologie [3][4]

Comme pour tous les *Herpesvirus*, l'histoire naturelle de l'EBV suit trois étapes caractéristiques : la primo-infection suivie de la phase de latence et d'éventuelles réactivations avec – quoi qu'il en soit – une persistance à vie dans l'organisme.

La transmission virale se fait par l'intermédiaire des échanges de sécrétions oropharyngées. Cette contamination s'effectue très majoritairement entre 5 et 25 ans, que ce soit par les échanges directs ou indirects de salive pendant l'enfance ou l'échange de baisers chez l'adolescent et chez le jeune adulte. De façon plus marginale, on peut noter une transmission par les greffes d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques.

Suite à cette transmission, les cellules épithéliales puis les lymphocytes B de l'oropharynx vont être infectés et excréter une quantité importante de virions grâce au cycle lytique. Il s'agit de la primo-infection, souvent asymptomatique, mais qui peut aussi être à l'origine des symptômes de la mononucléose infectieuse (MNI). Il s'en suit une étape de latence à l'intérieur de certains lymphocytes qui entraîne leur prolifération contrôlée par le système immunitaire lorsqu'il est performant (**Figure 2**). Une fois cette

prolifération maîtrisée, le virus persiste à vie au sein des cellules B mémoires et se réactive ponctuellement, entraînant la sécrétion de virions dans la salive. Ces réactivations interviennent sous l'action de divers facteurs comme l'action de la protéine transactivatrice ZEBRA.

Pendant cette phase de latence, il se crée un équilibre entre la réplication des lymphocytes infectés et la pression exercée par le système immunitaire (**Figure 2**). Lorsque cet équilibre s'interrompt pour diverses raisons, la prolifération et l'immortalisation des lymphocytes infectés ne sont plus contrôlées par le système immunitaire, ce qui peut aboutir à un cancer.

L'EBV est un pathogène ubiquitaire à réservoir strictement humain. La séroprévalence dépasse 95% chez l'adulte sans différence entre les sexes. Il existe cependant une corrélation entre l'âge de la primo-infection et les conditions socio-économiques. Plus celles-ci sont détériorées, plus l'âge de la primo-infection est précoce [5].

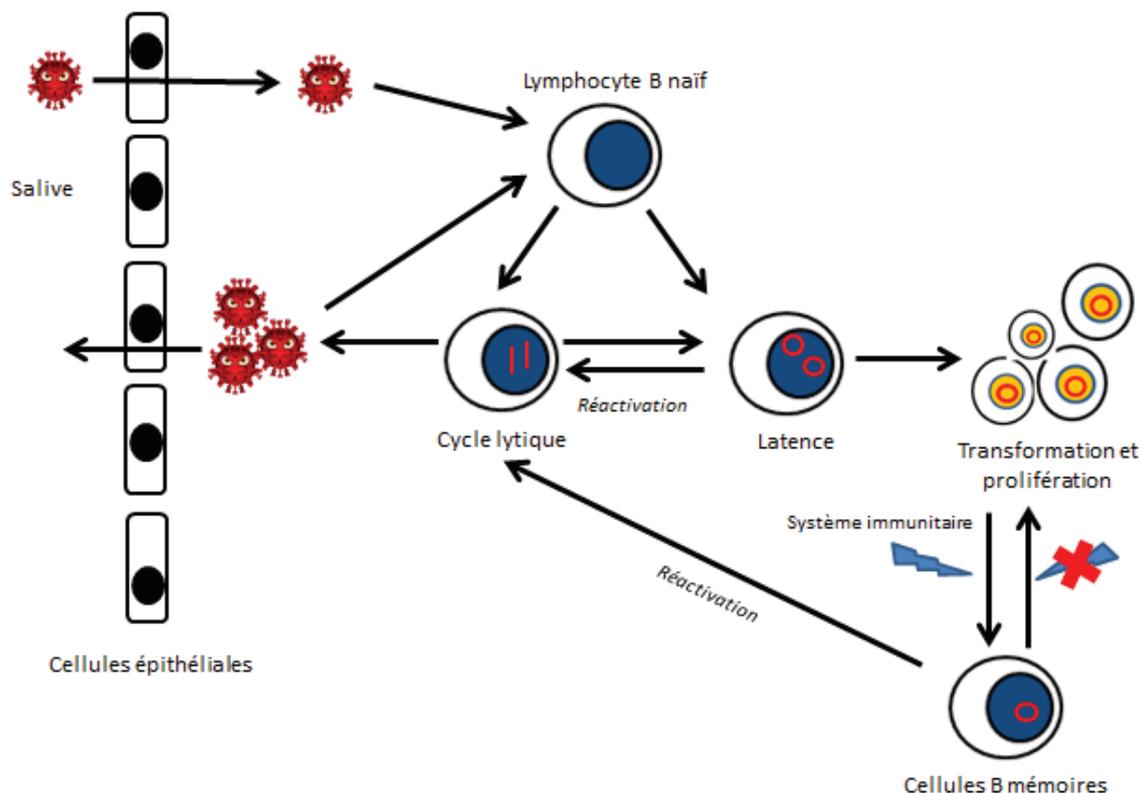


Figure 2 : Histoire naturelle du virus d'Epstein-Barr.

1.5. Affections liées à l'EBV

1.5.1. La mononucléose infectieuse [3], [5]–[11]

La primo-infection à EBV a lieu le plus souvent lors de la petite enfance et se présente de façon asymptomatique lorsqu'elle intervient avant l'âge de 7 ans. Chez les adolescents et les jeunes adultes séronégatifs, il arrive dans environ un tiers des cas que la primo-infection soit plus bruyante et déclenche une MNI, appelée également « maladie du baiser » faisant référence aux modes de contamination cités dans le chapitre 1-4. Il a été aussi observé que plus le premier contact avec le virus est tardif, plus les manifestations cliniques sont bruyantes.

Cliniquement, après une période d'incubation de trente à cinquante jours, la MNI se caractérise le plus souvent par une asthénie marquée, une fièvre, un tableau de

rhinopharyngite et d'angine érythémateuse ou à fausses membranes. On peut aussi observer des adénopathies principalement cervicales et occipitales ainsi que dans 50% des cas une splénomégalie [12].

Au niveau biologique, elle est visible à l'hémogramme sur lequel il est observé un syndrome mononucléosique qui se définit par la présence de plus de 50% de cellules mononucléées et 10% de grands lymphocytes hyperbasophiles.

Il y a également production des immunoglobulines (Ig) de type M anti-VCA dans le sérum que l'on peut mettre en évidence au laboratoire et qui servent de marqueur d'infection récente à l'EBV. Les IgG anti-VCA sont souvent présentes au moment des symptômes de la primo-infection même si elles apparaissent un peu après les IgM. Contrairement aux IgM qui disparaissent après la primo-infection, les IgG ont la particularité de persister toute la vie. Les IgG anti-EBNA, quant à elles, font leur apparition deux à trois mois après la primo-infection lorsque les IgM disparaissent, et persistent également à vie. Elles sont donc utilisées en tant que marqueur d'infection ancienne. On note aussi, au moment de la phase aiguë, la présence d'anticorps hétérophiles anti-hématies de cheval spécifiques de la MNI et révélés par le MNI-test. Ces anticorps sont aussi précoces que les IgM (**Figure 3**) [13][6].

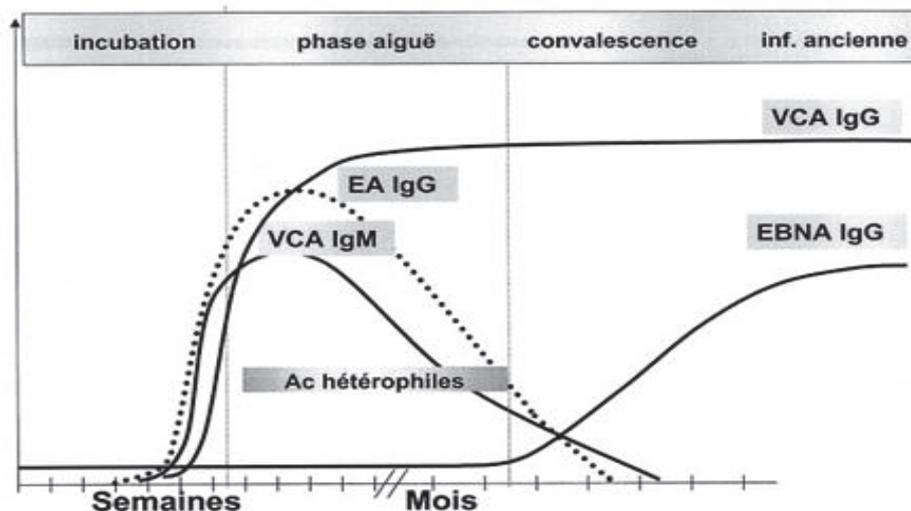


Figure 3 : Cinétique des anticorps au cours d'une MNI [13].

Généralement, la MNI est une atteinte non grave évoluant favorablement entre quatre à six semaines, même si une asthénie persistant plusieurs semaines voire plusieurs mois est régulièrement décrite.

Des complications potentiellement graves sont observées dans environ 5% des cas. Elles peuvent correspondre à :

- Des atteintes hépatiques causées par des lésions du foie suite à la réaction du système immunitaire. Des formes fulminantes sont rapportées dans de rares cas [14].
- Des atteintes hématologiques telles que des syndromes d'activation macrophagiques ou des anémies hémolytiques auto-immunes [6].
- Des affections du système nerveux central, qui font l'objet de ce travail.
- Des myocardites [8].
- Des ruptures de rate favorisées par la splénomégalie [7].
- Des obstructions des voies aériennes supérieures causées par l'inflammation du tissu lymphoïde oropharyngé [9].
- Des ulcérations génitales [11].

- Des infections chroniques à EBV caractérisées par des charges virales élevées et persistant au-delà de trois mois dans les tissus, appelées CAEBV pour *Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease*. Celles-ci peuvent se présenter par une alternance de phases indolentes et symptomatiques. Ces formes sont particulièrement graves car elles aboutissent souvent à des lymphoproliférations qui peuvent être fatales [15].

La prise en charge thérapeutique de la MNI est avant tout symptomatique. Il n'existe pas de traitement curatif spécifique.

1.5.2. Les cancers liés à l'EBV

En raison de ses propriétés oncogènes, l'EBV est relié à des pathologies carcinomateuses et lymphomateuses des tissus lymphoïdes et épithéliaux.

Parmi les cancers du tissu lymphoïde, on retrouve différentes entités histologiquement distinctes :

- Le lymphome de Burkitt (LB) est une forme de lymphome endémique dans la population pédiatrique d'Afrique subsaharienne où il se présente par une localisation caractéristique au niveau de la mâchoire. Il existe également une forme sporadique plus rare et visible dans les pays occidentaux. Cette forme décrit des localisations digestives ou médullaires. L'EBV est associé dans 95% des cas au LB de forme endémique et dans 20% des cas au LB de forme sporadique [6], [21].
- Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée d'un point de vue diagnostique par la présence de cellules de Reed-Sternberg représentant environ 2% des cellules de la tumeur. Bien qu'on estime que

l'EBV soit présent dans 30 à 40% des cas de lymphomes de Hodgkin, son rôle dans l'oncogenèse de cette pathologie n'est encore pas élucidé. C'est une pathologie qui présente un pic d'incidence chez l'adulte jeune entre 20 et 30 ans et chez le patient de plus de 60 ans. Il s'agit de l'un des cancers avec le meilleur pronostic à long terme [19].

- Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) sont des lymphoproliférations polyclonales qui suivent une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou une transplantation d'organe solide. Cette complication correspond le plus souvent à une pathologie lymphoïde B. Elle est directement liée au traitement immunosuppresseur qui déséquilibre la réponse immunitaire et entraîne un déficit en cellules T ainsi qu'un défaut de surveillance de ces cellules vis-à-vis des lymphocytes B infectés et transformés par l'EBV. De fait, l'incidence est variable selon la durée de l'immunosuppression et des molécules utilisées mais dépend aussi de la localisation de l'organe greffé. Il est décrit que 80% des SLPT sont associés à l'EBV pour les greffes de moelle osseuse. Cette association est de fréquence moindre pour les transplantations d'organes solides [18], [22].
- Les lymphomes cérébraux de l'immunodéprimé font partie des SLPT et sont presque tous associés à l'EBV. Pour le patient VIH au stade SIDA, il s'agit d'une forme fréquente d'atteinte du système nerveux central. Chez l'immunocompétent, la présence de l'EBV n'est presque jamais rapportée et cette localisation reste assez rare car elle ne concerne que 2% des lymphomes non hodgkiniens et 5% des tumeurs cérébrales. Son pronostic est sombre avec une médiane de survie entre 30 et 60 mois avec toutefois une survie supérieure à cinq ans chez 20 à 25% des patients [20].

La clinique du lymphome cérébral est aspécifique et dépendante de la localisation cérébrale. Elle peut correspondre à un syndrome d'hypertension intracrânienne, à des troubles cognitifs ou à un déficit focal. Elle peut donc beaucoup ressembler à d'autres pathologies du système nerveux central dont les encéphalites. Cela nécessite un diagnostic différentiel afin d'éviter les confusions [23].

Le diagnostic reste principalement histologique après biopsie cérébrale. L'IRM avec injection est aussi un examen de référence sur lequel il est généralement noté un hyposignal en T1 et en T2 avec rehaussement intense et homogène après injection. Des techniques de cytologie avec recherche de clonalité par cytométrie en flux peuvent également contribuer au diagnostic.

En ce qui concerne les carcinomes épithéliaux, l'EBV est relié à celui du nasopharynx dans 100% des cas [16]. Ce cancer présente une incidence élevée en Chine, en Asie du Sud-Est, dans le bassin méditerranéen mais aussi au Canada et en Alaska. Le cancer gastrique implique l'EBV dans une moindre mesure puisque son matériel génétique n'est retrouvé que dans 10% des adénocarcinomes gastriques. Les caractéristiques phénotypiques et cliniques sont également bien distinctes des autres types de cancers de l'estomac [17].

2. Infections du système nerveux central

2.1. Encéphalites

Une encéphalite est le résultat d'un processus inflammatoire au niveau du parenchyme cérébral. Elle est à différencier du terme « encéphalopathie » qui présente les mêmes manifestations cliniques mais qui ne décrit pas nécessairement une inflammation de l'encéphale. Ce terme décrit plutôt une altération fonctionnelle pouvant être d'origine toxique, métabolique ou encore vasculaire. Il s'agit d'un phénomène aigu ou subaigu rarement chronique.

Elles sont communément classées selon l'étiologie du processus inflammatoire qui conditionne ensuite le pronostic et la thérapeutique utilisée. Ainsi, on distingue les encéphalites d'origines infectieuses, les encéphalites auto-immunes, les encéphalites post-infectieuses et celles d'origine inconnue (**Figure 4**).

Les manifestations cliniques sont variées et peuvent associer un syndrome infectieux avec des troubles neurologiques et/ou psychiques tels que des troubles de la conscience de degré variable allant parfois jusqu'au coma, des troubles comportementaux, un syndrome confusionnel pouvant être caractérisé à la fois par un syndrome déficitaire (désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire et de l'attention, troubles de la vigilance, déficience intellectuelle) et un syndrome productif traduit par des hallucinations. Il peut être observé également des troubles neurovégétatifs, des crises épileptiques partielles et/ou généralisées ou encore des signes de focalisation caractérisés par des mouvements anormaux ou des déficits moteurs [24].

En 2013, l'*International Encephalitis Consortium* a établi des critères de définition pour les encéphalites parmi lesquels [25] :

- Un critère majeur obligatoire : patient présentant une diminution ou une altération de l'état de vigilance, une léthargie ou une modification de la personnalité durant plus de 24 heures sans autre cause identifiée.
- Six critères mineurs :
 - Fièvre supérieure à 38°C documentée dans les 72 heures avant ou après admission.
 - Crises épileptiques partielles ou généralisées sans antécédents.
 - Anomalies neurologiques focales nouvelles.
 - Leucocytes dans le LCR > 5/mm³.
 - Anomalies neuroradiologiques évocatrices d'encéphalites d'aspect aigu récentes n'existant pas sur un examen antérieur.
 - Anomalies de l'électroencéphalogramme (EEG) compatibles avec une encéphalite et non expliquées par une autre cause.

Le critère majeur associé à deux critères mineurs définit un cas d'encéphalite possible. Lorsqu'il est accompagné de trois critères mineurs, l'encéphalite est dans ce cas-là définie comme probable. Cette définition présente l'intérêt d'être très sensible grâce à des critères diagnostiques très larges au dépend de la spécificité.

On définit également des tableaux clinico-IRM d'encéphalomyélite telles que les ADEM (*acute disseminated encephalomyelitis*) ou EMAD (encéphalomyélite aiguë disséminée) habituellement post-infectieuses ou post-vaccinales.

Les encéphalites sont régulièrement associées à d'autres localisations inflammatoires du système nerveux central comme le compartiment méningé ou la moelle épinière. Elles porteront dans ces cas-là le nom de méningoencéphalites et d'encéphalomyélites.

Les encéphalites constituent des manifestations rares dont l'incidence est estimée à 2 cas / 100 000 habitants chez l'adulte et 10 cas / 100 000 habitants chez l'enfant dans les pays occidentaux. Elles nécessitent une prise en charge hospitalière en urgence et provoquent des séquelles dans 30% des cas [26].

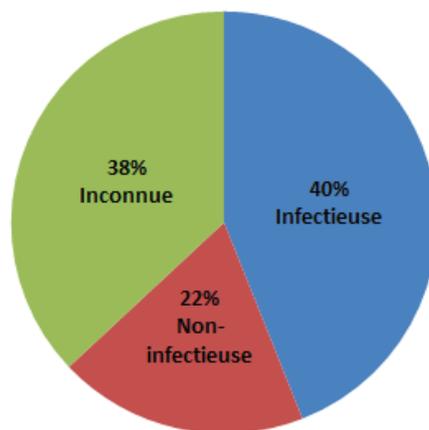


Figure 4 : Répartition des différentes causes d'encéphalites infectieuses chez 203 patients recrutés entre 2005 et 2006 dans 24 centres en Angleterre [27].

2.1.1. Les encéphalites infectieuses

L'étiologie majoritaire des encéphalites sont les infections du système nerveux central. Elles sont liées à un processus invasif direct d'un agent infectieux d'origine virale, bactérienne, fongique ou parasitaire. La grande majorité des encéphalites infectieuses sont d'origines virales (**Tableau II**). Outre l'étiologie largement dominante représentée par les *Herpesviridæ*, et en particulier les encéphalites à *Herpes Simplex* de type 1, particulièrement graves et qui représentent une urgence diagnostique et thérapeutique on retrouve notamment de façon plus minoritaire les encéphalites causées par les entérovirus et en particulier le type A-71. Ces encéphalites sont particulièrement endémiques en Asie-Pacifique. En France, les atteintes neurologiques liées aux entérovirus et en particulier les méningites sévissent particulièrement pendant l'été et l'automne [28].

On retrouve aussi les encéphalites causées par les arbovirus dont le *Flavivirus* de l'encéphalite à tique. L'encéphalite à tique est une pathologie endémique en Europe centrale et de l'Est ainsi qu'en Asie. Elle est observée quelquefois en France dans des foyers situés en Alsace et en Haute-Savoie. Les autres arbovirus de la famille des *Flaviviridæ* tels que le virus de la dengue ou le *West Nile virus* peuvent être également pourvoyeurs d'encéphalites. Le virus de la grippe peut aussi être mis en évidence dans certaines encéphalites pendant la saison épidémique ainsi que le virus de l'hépatite E, principalement les génotypes 1 et 3 [25], [29].

Parmi les bactéries, les deux principales étiologies d'encéphalites répertoriées sont *Listeria monocytogenes* et *Mycobacterium tuberculosis*. Les neurolistérioses correspondent le plus souvent à des méningoencéphalites et impliquent 30% des infections à *Listeria monocytogenes* [30]. *Mycobacterium tuberculosis* serait par contre la première cause d'encéphalites bactériennes selon plusieurs études avec une létalité d'environ 30% [31]. D'autres bactéries sont impliquées de façon plus minoritaire comme les *Borrelia*, *Bartonella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Coxiella*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia* et *Tropheryma whipplei* [32].

Quant aux agents parasitaires et fongiques, *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma sp*, *Cryptococcus neoformans* ou encore *Histoplasma capsulatum* sont entre autres connus pour induire des infections de type encéphalites [32].

La clinique des encéphalites infectieuses est très hétérogène et dépend quelquefois de l'agent pathogène concerné. Par exemple, il est observé davantage de rhombencéphalites, autrement dit des encéphalites du tronc cérébral, dans les neurolistérioses et les encéphalites causées par les entérovirus.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence au laboratoire de l'agent infectieux responsable, le plus souvent par biologie moléculaire ou encore par sérologie.

Le traitement dépend lui aussi de l'agent pathogène incriminé. Une antibiothérapie adaptée est pratiquée pour les étiologies bactériennes. Pour les encéphalites virales, seule les encéphalites herpétiques et à VZV peuvent être traitées par antiviral spécifique à base d'aciclovir. Les autres encéphalites virales sont prises en charge de façon symptomatique et n'ont pas de traitement spécifique. Les patients reçoivent en général un traitement empirique jusqu'à l'élimination du diagnostic de MEH.

Tableau II : Principales étiologies des encéphalites infectieuses incluses dans la cohorte ENCEIF de janvier 2016 à août 2018 dans 54 centres en France [32].

Pathogen	N = 349	Proportion of the Whole Cohort (%)	Proportion Among Encephalitis With Documented Etiology (%) N = 232
Herpes simplex virus	88 ^a	25.2	37.9
Varicella-zoster virus	39	11.2	16.8
Tick-borne encephalitis virus	22	6.3	9.5
<i>Listeria monocytogenes</i>	19	5.4	8.2
Influenza virus	11	3.2	4.7
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	8	2.3	3.4
Epstein-Barr virus	6	1.7	2.6
Measles virus	4	1.1	1.7
<i>Borrelia</i> spp., JC virus, West Nile virus	3	0.9	1.3
<i>Cryptococcus</i> spp., enterovirus, human herpes virus-6, Japanese encephalitis virus, <i>Leptospira</i> spp., <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2	0.6	0.9
<i>Bartonella</i> spp., <i>Capnocytophaga canimorsus</i> , chikungunya virus, cytomegalovirus, <i>Coxiella burnetii</i> , human immunodeficiency virus, human coxsackie virus, <i>Legionella</i> spp., <i>Rickettsia</i> spp., Toscana virus, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Tropheryma whippelii</i> , Zika virus	1	0.3	0.4
Unknown	117	33.5	-

Abbreviations: JC virus, John Cunningham virus; (-) dash, no analysis realized.
^aHerpes simplex virus (HSV) 1, 73 HSV1, 6 HSV2, 8 undetermined HSV.

2.1.2. Les encéphalites auto-immunes [33]

Les encéphalites auto-immunes sont moins fréquentes. Elles sont souvent déclenchées par un processus paranéoplasique. Dans les formes non liées à un cancer, il est parfois suspecté le rôle d'une infection lorsqu'elle a été rapportée précédemment, à distance ou non.

Il existe deux grands types d'encéphalites auto-immunes, classées selon l'auto-anticorps révélé dans le LCR. Cette classification conditionne la fréquence d'association à un cancer, le pronostic fonctionnel et le mécanisme physiopathologique de l'encéphalite.

Il y a d'un côté les encéphalites présentant un auto-anticorps dirigé contre un antigène neuronal intracellulaire comme par exemple les protéines Hu, Ri, Ma2, Yo, CV2. Ces encéphalites sont fortement associées à un processus néoplasique et sont de mauvais pronostic fonctionnel.

D'autre part, il existe les encéphalites caractérisées par la présence d'auto-anticorps dirigés contre une protéine synaptique de surface telle que les récepteurs glutamatergiques NMDA et AMPA, mais aussi les protéines LGI1 ou encore CASPR2. Ces formes sont moins fréquemment associées au cancer et sont de meilleur pronostic.

Enfin, de nouveaux anticorps sont régulièrement découverts et décrits dans ces situations clinico- paracliniques.

Les manifestations cliniques de ce type d'encéphalite sont le plus souvent à prédominance limbique comme cela fut initialement décrit par Corsellis *et al* [34]. On sait aujourd'hui que les symptômes varient en fonction de l'anticorps présent [35] et peuvent également se manifester par des troubles du comportement ou psychiatriques, une amnésie ou des crises épileptiques temporales traduites par des troubles ponctuels de la mémoire et de la conscience.

Les auto-anticorps ne sont pas toujours mis en évidence au laboratoire. Dans ce cas, une encéphalite auto-immune est diagnostiquée par la présence d'autres critères, à savoir : la présence de signes inflammatoires mis en évidence grâce à la ponction

lombaire ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) évocatrice, l'absence d'autres étiologies, la découverte d'un cancer ou encore l'amélioration clinique après traitement immunomodulateur.

Ces auto-anticorps ne sont que des marqueurs auto-immuns et ne sont pas directement impliqués dans la physiopathologie puisqu'on estime que le processus pathogène de cette forme d'encéphalite est principalement lié à l'immunité cellulaire.

La prise en charge correspond à l'administration d'un traitement immunomodulateur, avec en première intention des corticoïdes et des immunoglobulines polyvalentes. En deuxième ligne, il est parfois associé à un autre traitement immunosuppresseur (cyclophosphamide, rituximab).

2.1.3. L'encéphalomyélite aiguë disséminée [36]

On distingue des précédentes atteintes l'encéphalomyélite aiguë disséminée, appelée aussi ADEM pour *Acute Demyelinating Encephalomyelitis*. Il s'agit d'une encéphalite liée aussi à un processus auto-immun. Elle se distingue des autres encéphalites auto-immunes par l'implication d'un processus de démyélinisation visible sur l'IRM au niveau de la substance blanche profonde, sous corticale, étendue. L'atteinte peut aussi se localiser au niveau de la substance grise, dans la région des ganglions de la base ou des thalami. Des anticorps anti-gangliosides dans le LCR comme les auto-anticorps anti-MOG sont notamment retrouvés chez les enfants. Cette forme concerne principalement les enfants et les jeunes adultes et peut survenir par exemple après une infection comme celle causée par le virus de la rougeole (1/1 000) ou de la rubéole (1/20 000).

Sa présentation clinique correspond à un tableau encéphalitique souvent accompagné de signes focaux déficitaires tels que l'hémiplégie ou un syndrome pyramidal.

Comme pour les autres encéphalites à médiation auto-immune, le traitement spécifique consiste en une thérapeutique immunomodulatrice.

2.1.4. Les encéphalites d'origine inconnue

Malgré toutes les étiologies déjà décrites, un certain nombre d'encéphalites sont classées comme étant « d'origine inconnue ». Leur proportion n'est pas négligeable et peut varier de 30 à 40% selon les sources [27]. Mais des études réalisant des analyses rétrospectives de ce type d'encéphalites ont montré que certaines pouvaient finalement se classer parmi les étiologies connues après la mise en œuvre d'investigations plus larges [37].

D'autre part, toutes les étiologies infectieuses ne sont pas encore connues à ce jour. La métagénomique par séquençage à haut débit (NGS) ouvre des perspectives intéressantes pour mieux les explorer [38].

2.2. Méningites [24], [39], [40]

La méningite est définie comme étant une inflammation des méninges et de l'espace sous-arachnoïdien. Celle-ci est causée par une colonisation du LCR par un agent pathogène ayant eu accès aux méninges par voie hématogène ou neuronale, par inoculation lors d'une chirurgie par exemple ou encore par passage direct du micro-organisme depuis la cavité ORL par l'intermédiaire d'une brèche ostéoméningée. Elle est souvent caractérisée par la triade clinique : présence de céphalées, de vomissements et de raideur méningée associées à une fièvre et des frissons. Il n'y a pas ici d'atteintes neurologiques comme pour les encéphalites [41].

Les principales causes de méningites sont virales et bactériennes. Les méningites bactériennes sont les moins fréquentes mais souvent les plus graves. Quant aux

méningites virales, elles représentent la majorité des méningites aseptiques c'est-à-dire non liées à un agent bactérien. Leur principale étiologie reste de loin les entérovirus (essentiellement *Echovirus* et *Coxsackie*) qui représentent près de 85% des formes virales notamment chez l'enfant et sont le plus souvent bénignes. Les autres étiologies peuvent être l'HSV-2, le VZV, le VIH, les arbovirus ou encore le virus ourlien dans les populations non vaccinées. L'EBV semble être impliqué dans un nombre de cas très minoritaire [39], [40].

Après réplication dans un site primaire pouvant parfois entraîner des symptômes, le virus accède au compartiment méningé en cheminant par voie neurogène comme c'est le cas pour l'HSV ou le VZV, ou bien par voie hématogène comme pour l'EBV et la plupart des agents viraux.

Le traitement repose sur une antibiothérapie pour les méningites bactériennes et par l'administration d'aciclovir pour les formes liées à l'HSV ou le VZV [42]. Les autres méningites virales ne nécessitent qu'un traitement symptomatique tel que des antipyrétiques [41].

2.3. Myélites [43], [44]

Une myélite correspond à une atteinte inflammatoire de la moelle spinale. L'inflammation peut présenter différentes étiologies parmi lesquelles une maladie auto-immune systémique comme le lupus érythémateux disséminé ou une maladie auto-immune démyélinisante telle que la neuromyérite optique (NMO) ou la sclérose en plaques (SEP). La cause peut être également infectieuse par atteinte directe, principalement virale et incriminant surtout les entérovirus (dont le virus de la poliomyélite), les *Flavivirus* (*West Nile Virus*, Dengue, Zika) et les *Herpesvirus*. Certaines bactéries sont également responsables de myélites comme *Treponema*

pallidum, *Borrelia sp*, *Tropheryma whipplei*, *Brucella* et *Mycobacterium tuberculosis* ou encore des agents parasitaires comme *Schistosoma* ou *Toxoplasma gondii*. Certains micro-organismes peuvent même induire des infections chroniques comme la paraparésie spastique tropicale provoquée par le virus T-lymphotropique humain HTLV ou des myélopathies vacuolaires causées par le VIH. Des myélites post-infectieuses sont aussi décrites à travers l'ADEM.

Lorsque l'inflammation touche également les racines des nerfs rachidiens, on parle de myéloradiculites.

Le diagnostic est apporté grâce à l'IRM médullaire et cérébrale mais aussi grâce à la biologie du LCR comprenant la cytologie, la protéinorachie, la recherche d'une étiologie infectieuse par biologie moléculaire ou parfois par sérologie. On peut rechercher aussi les principales étiologies inflammatoires des myélites qui sont la SEP et les pathologies du spectre NMO (NMOSD). Cette recherche s'effectue par le dosage des anticorps retrouvés dans les NMO (anticorps anti-aquaporine 4 et anti-MOG) ou la mise en évidence d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines par l'isoélectrofocalisation du LCR dans le cas d'une recherche de SEP.

Les myélites sont rares et surviennent moins fréquemment que les encéphalites. Des séquelles sont présentes pour deux tiers des patients. Certaines peuvent parfois menacer le pronostic vital.

Comme pour les méningites et les encéphalites, la prise en charge repose sur le traitement de l'étiologie, soit auto-immune soit anti-infectieuse.

3. Atteintes neurologiques des *Herpesvirus*

Le neurotropisme de certains *Herpesvirus* est connu depuis longtemps, en particulier pour les virus HSV et VZV dont il est établi que la phase de latence se déroule au sein

des neurones des ganglions sensitifs. On estime que ces deux pathogènes sont responsables de la grande majorité des encéphalites infectieuses.

3.1. La Méningo-Encéphalite Herpétique (MEH) [45], [46]

La MEH concerne principalement l'HSV-1 qui transite le long de l'axone du neurone sensitif par voie rétrograde jusqu'à l'encéphale pour s'y répliquer et induire un processus inflammatoire. Ce sont principalement des réactivations virales qui sont concernées (2/3 des cas), les primo-infections sont moins impliquées ; on les rencontre le plus souvent chez les enfants.

La MEH présente une clinique non spécifique. D'après l'étude de Raschilas *et al* [45] réalisée sur 93 patients présentant une MEH, il est retrouvé à l'admission de la fièvre (plus de 90%) des patients, des désorientations (76%), des changements de comportement (41%), des troubles du langage (59%) et des épilepsies (33%).

À l'IRM, cette encéphalite présente une localisation préférentielle au niveau des lobes temporaux révélant des hypersignaux en T2 ou FLAIR.

Au niveau biologique, le LCR présente une pléiocytose avec prédominance lymphocytaire. La protéinorachie est augmentée. La détection du génome de l'HSV est généralement positive et constitue l'examen le plus contributif pour le diagnostic de MEH. Elle peut cependant s'avérer négative si elle est trop précoce et doit être reproduite au minimum 4 jours après le début des symptômes.

La MEH est de loin la cause la plus fréquente d'encéphalite infectieuse. Son pronostic est assez sévère. À titre d'exemple dans l'étude de Raschilas *et al* [45], seulement 17% des patients s'en sortent sans séquelles et 28% décèdent malgré une prise en charge thérapeutique. Celle-ci consiste en l'administration d'aciclovir 10 mg/kg toutes

les 8 heures par voie intraveineuse le plus rapidement possible pendant 14 à 21 jours [42]. Le délai d'administration est directement relié au pronostic : en effet, plus celui-ci est allongé et plus le pronostic se dégrade.

3.2. La méningite à HSV-2 (méningite de Mollaret) [47], [48]

En ce qui concerne l'HSV-2, celui-ci est rarement responsable d'encéphalites mais plutôt impliqué dans des méningites récurrentes allant de plusieurs mois à plusieurs années entre les crises. Cette forme de méningite récurrente d'évolution favorable est appelée « méningite de Mollaret » du nom de Pierre Mollaret qui a été le premier à la décrire en 1944. Cependant, toutes les méningites de Mollaret ne sont pas liées au virus HSV-2.

Au niveau biologique, il s'agit d'une méningite accompagnée d'une pléiocytose lymphocytaire dans le LCR ainsi que de la présence de « cellules de Mollaret » dans les premières heures de la pathologie (cellules à l'aspect mononucléé et de morphotype endothélial). La PCR permettant de mettre en évidence l'HSV-2 dans le LCR est très contributive au diagnostic mais pas systématiquement positive.

Le traitement consiste là-aussi en l'administration d'aciclovir. L'utilisation d'une thérapeutique préventive à base de valaciclovir vis-à-vis des récurrences est discutée.

3.3. L'encéphalite à VZV [49]–[53][54]

L'encéphalite liée au VZV est reliée à un processus de démyélinisation périveineuse et non intracérébrale. Lorsqu'elle intervient en primo-infection, elle débute généralement 2 à 6 jours après la phase éruptive, qui n'est d'ailleurs pas toujours présente. Elle peut avoir lieu lors d'une réactivation virale en concomitance ou non avec une éruption zostérienne.

Il s'agit de l'une des encéphalites infectieuses les plus fréquentes. Elle est aussi plus couramment rencontrée chez l'adulte que chez l'enfant. Elle concerne à la fois l'immunocompétent et l'immunodéprimé, même si elle peut être plus sévère chez ce dernier.

Les atteintes encéphaliques du VZV peuvent prendre trois formes :

- Les cérébellites, qui présentent un tableau clinique d'ataxie, sont les formes encéphalitiques les plus fréquentes. Elles sont le plus souvent bénignes.
- Le syndrome de Reye, qui n'est pas une atteinte inflammatoire de l'encéphale mais une encéphalopathie associée à une hépatite. Il peut parfois évoluer vers un œdème cérébral.
- Les méningo-encéphalites, plus rares que les cérébellites en ayant une incidence de 1,7 à 4 cas / 100 000 habitants aux États-Unis. Elle se manifeste habituellement par un syndrome confusionnel, des épilepsies et un syndrome méningé. Comme pour les MEH, on note au niveau du LCR une pléiocytose lymphocytaire ainsi qu'une élévation modérée de la protéinorachie. La PCR VZV dans le LCR est très utile mais peut s'avérer négative. Dans ce cas, la sécrétion intrathécale des anticorps anti-VZV dans le LCR permet parfois de faire le diagnostic biologique. La mortalité varierait entre 5 et 18% des cas et des séquelles neurologiques sont observées chez près de la moitié des patients selon certaines études.

Comme pour la MEH, le traitement repose sur l'administration d'aciclovir pendant 14 jours. L'aciclovir ayant une moindre activité sur le VZV, les doses prescrites sont portées à 15 mg/kg par rapport au traitement de la MEH [42].

3.4. Les atteintes neurologiques des autres *Herpesvirus*

Les *Betaherpesvirinæ* tels que le CMV et surtout le HHV-6 sont parfois impliqués dans des encéphalites mais avec une fréquence beaucoup moins importante et principalement chez l'immunodéprimé. Des cas chez les patients immunocompétents sont également décrits [55].

Le CMV est connu pour être pourvoyeur de rétinites chez le patient séropositif au VIH, mais aussi d'autres atteintes neurologiques comme des encéphalites, des polyradiculites et des neuropathies multifocales [55], [56]. Il serait aussi impliqué dans le développement de syndromes de Guillain-Barré [57].

Le virus HHV-6, dont la séoprévalence au sein de la population est estimée à 90%, est connu lui aussi pour induire des encéphalites pendant la phase de primo-infection. Elle a souvent lieu lors de la petite enfance et ses manifestations encéphalitiques sont plus régulièrement notées pour un variant présent au Japon (incidence estimée à 5,5 cas pour 100 000 enfants). Les encéphalites à HHV-6 sont également observées lors des réactivations virales. Elles se manifestent généralement par un syndrome confusionnel, des troubles mnésiques et du sommeil. Les lésions sont visibles au niveau du système limbique par des hypersignaux en séquence T2 de l'IRM. Au niveau biologique, la PCR dans le LCR est l'examen de choix pour le diagnostic. Il faut cependant bien tenir compte lors de l'interprétation de la possibilité d'intégration du HHV-6 au niveau chromosomique dans 2% de la population. En effet, chez ces individus la PCR HHV-6 dans le LCR est toujours positive, même en l'absence de toute infection. Le traitement des encéphalites à HHV-6 consiste en l'utilisation d'antiviraux tels que le ganciclovir et/ou le foscarnet. Malgré le traitement, des séquelles peuvent persister dans 80% des cas [58].

En ce qui concerne les *Gammaherpesvirinæ* (HHV-8 et EBV), dans de rares cas le HHV-8 a pu être observé dans des biopsies cérébrales de patients atteints de VIH présentant des encéphalites d'origine indéterminée [59].

L'EBV est quant à lui connu depuis bien longtemps pour entraîner des atteintes neurologiques, puisque les premiers cas décrits suite à une mononucléose infectieuse remontent à 1931 [60], [61]. Depuis, des atteintes telles que des encéphalites, des méningoencéphalites, des méningites, des myélites, des polyradiculites, des polyradiculomyélites ou encore des neuropathies centrales et périphériques ont pu lui être imputées. Cependant, ces atteintes restent particulièrement rares et concernent entre 1 à 5% des cas de mononucléoses infectieuses [62].

Outre les observations cliniques liant le virus et les atteintes neurologiques, il a été également démontré que l'EBV possédait des propriétés réplicatives au sein de lignées cellulaires neuronales cultivées *in vitro*. Ce qui renforce l'hypothèse que l'EBV peut avoir un effet invasif direct vis-à-vis de ces cellules [63].

Ainsi, le but de ce travail était de synthétiser les données disponibles dans la littérature rapportant des affections neurologiques attribuées à l'EBV et en particulier les encéphalites dans le but d'améliorer la démarche diagnostique et plus particulièrement le diagnostic biologique.

PARTIE II : Les atteintes neurologiques liées à l'EBV

1. Introduction

Les atteintes neurologiques liées à l'EBV sont particulièrement rares même si elles représentent la troisième étiologie infectieuse des encéphalites à *Herpesviridae* selon certaines études [32]. Du fait de leur rareté, il est donc difficile d'en faire une description globale pertinente. Quelques études rétrospectives sont cependant disponibles [64] mais elles ont l'inconvénient d'être monocentriques et souvent focalisées sur des populations spécifiques telles que les enfants [65]. La grande majorité des données disponibles dans la littérature sont donc des descriptions de cas cliniques rapportés isolément.

Le but de cette partie est de synthétiser la majorité des cas cliniques publiés afin d'en faire ressortir les caractéristiques propres aux atteintes neurologiques liées à l'EBV et d'analyser les différentes méthodes diagnostiques et thérapeutiques qui ont pu être utilisées.

2. Méthode

La recherche des cas cliniques rapportant des atteintes neurologiques liées à l'EBV a été menée grâce aux ressources en ligne de la base de données PubMed. Les mots clefs « *Epstein-Barr Virus* » ou « *EBV* » et « *Encephalitis* » ou « *Meningitis* » ou « *Meningoencephalitis* » ou « *Myelitis* » ou « *case report* » ont été utilisés.

Avec ces mots clefs, 54 cas cliniques ont pu être répertoriés. Ces cas cliniques ont tous été publiés entre 1998 et 2021 dans le monde entier et écrits en langue anglaise, espagnole, française, norvégienne et allemande. Les publications ne contenant pas

de données biologiques et datant de plus de 23 ans ont été exclues. Des tests statistiques de l'écart réduit pour des comparaisons de proportions ont été pratiqués.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques épidémiologiques des cas cliniques sélectionnés

Parmi les 54 cas cliniques mis en évidence, la plupart sont issus de pays européens (23) et asiatiques (16). On notera aussi 7 cas provenant d'Amérique (dont 4 en Amérique du Sud et 3 aux États-Unis), 4 provenant d'Australie et enfin 4 du Moyen-Orient (**Tableau III**).

Tableau III : Répartition des cas cliniques publiés selon le pays d'origine.

Pays	Nombre de cas	Références
Allemagne	3	[66][67][68]
Autriche	2	[69][70]
Belgique	2	[71][72]
Croatie	1	[73]
Espagne	4	[74][75][76][77]
France	2	[78][79]
Italie	2	[80][81]
Norvège	2	[82][82]
Pays-Bas	2	[83][23]
Portugal	1	[84]
Royaume-Uni	2	[85][86]
Iran	1	[87]
Turquie	3	[88][89][90]
Chine	7	[91][92][93][92][94][94][94]
Corée du Sud	1	[95]
Inde	5	[96][96][97][98][97]
Japon	3	[99][100][101]
Australie	4	[102][103][104][105]
Brésil	2	[106][107]
Colombie	1	[108]
Equateur	1	[109]
États-Unis	3	[110][111][112]

D'autre part, 59% (32/54) des publications concernent des patients de sexe masculin contre 41% (22/54) de patients de sexe féminin.

Les cas sélectionnés recouvrent tous les âges de la vie, allant de 10 mois à 77 ans (**Tableau IV**) mais l'âge médian de 20 ans fait apparaître une population essentiellement jeune. 44% (24) sont des enfants.

Tableau IV : Répartition des cas cliniques par classe d'âge des patients.

Âges	Effectif
[0;5[4
[5 ;10[11
[10;15[4
[15;20[6
[20;30[9
[30;40[2
[40 ;50[5
[50;60[8
[60;70[2
[70;80[3

Une grande majorité des patients décrits dans les publications sont immunocompétents. On retrouvait dans 24% (13/54) des cas un contexte pouvant entraîner une potentielle immunodépression parmi lesquelles :

- 5 cas présentaient des patients infectés par le VIH dont 2 avec des CD4 inférieurs à 250/mm³.
- 5 cas décrivaient des patients ayant subi une greffe rénale dont le traitement immunosuppresseur associait le tacrolimus et le mycophénolate mofétil avec ou sans corticoïdes. Deux de ces greffes présentaient le statut sérologique EBV : donneur séropositif / receveur séronégatif. Les statuts sérologiques des autres patients n'étaient pas précisés. Enfin, le délai d'apparition des troubles neurologiques est variable entre les différentes publications, allant de six mois à dix ans après la greffe.

- Une publication concernait un patient ayant subi une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques deux mois avant l'apparition de symptômes neurologiques. Son statut sérologique EBV n'était pas précisé.
- Un cas d'un patient atteint d'une pathologie intestinale sous bithérapie immunosuppressive par méthotrexate et prednisolone.
- Un cas de polyglobulie de Vaquez traitée par hydroxycarbamide.

Une très grande majorité des cas cliniques décrivaient des encéphalites ou des méningo-encéphalites (52/54) et seulement 1 cas de méningite et 1 cas de myélite sans encéphalite associée (**Figure 5**). De ce fait, l'analyse qui fera suite sera focalisée sur l'ensemble des cas où une encéphalite est présente, associée ou non à une méningite ou à une myélite définissant une encéphalomyélite. Le cas de myélite et la méningite sans signes d'encéphalites seront traités à part.

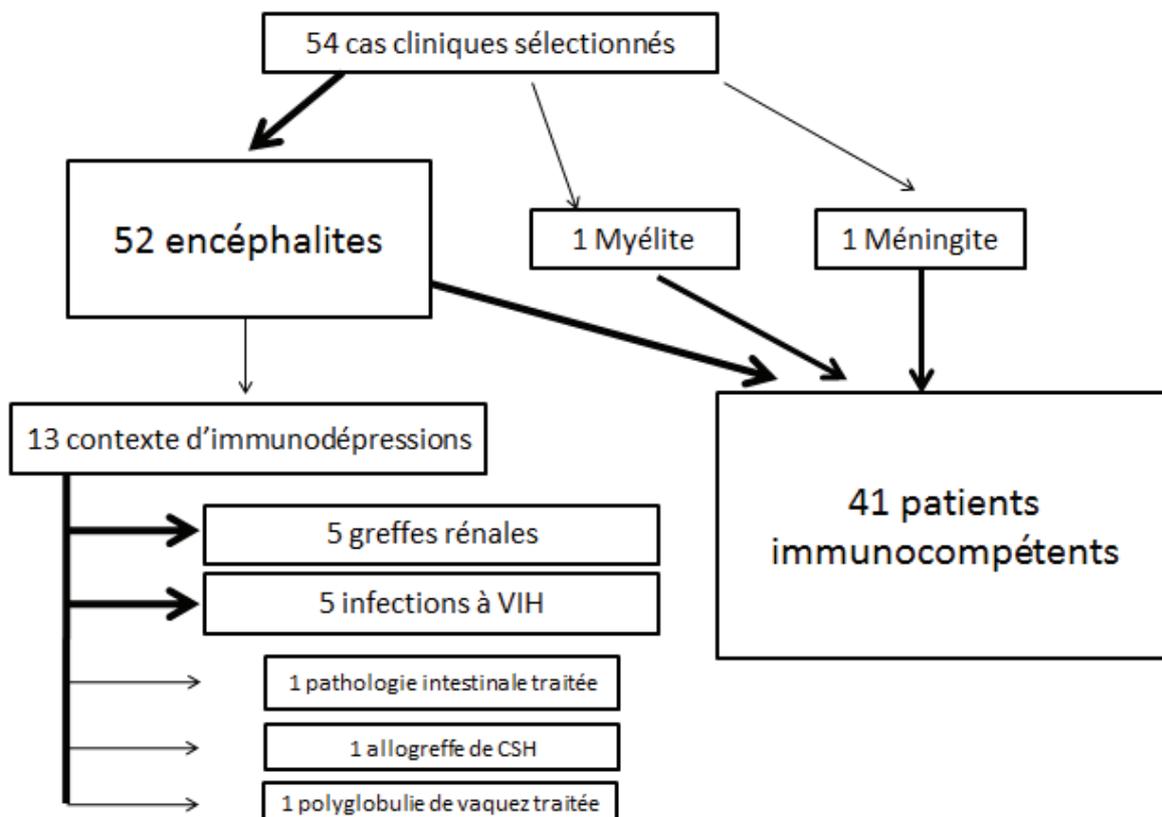


Figure 5 : Répartition des différents cas cliniques sélectionnés selon le diagnostic retenu et les causes associées d'immunodépression.

3.2. Caractéristiques cliniques

Les données cliniques des cas d'encéphalites liées à l'EBV au moment du diagnostic ont été classées en deux catégories distinctes. Il y avait d'un côté les symptômes généraux tels que les céphalées, l'hyperthermie ou les troubles digestifs qui sont décrits dans plus de 40% des cas. Plus marginalement, une asthénie était décrite (17%) mais aussi des cas d'anorexie (4%) ou des troubles urinaires (11%).

Il y avait d'un autre côté les symptômes liés aux défaillances neurologiques. Les éléments cliniques les plus fréquemment rencontrés sont les syndromes confusionnels (68%), incluant les altérations de la conscience, les désorientations spatio-temporelles, les délires et les hallucinations mais aussi les manifestations épileptiques (38%), les syndromes méningés (28%) et cérébelleux (28%). Les syndromes cérébelleux comprennent les troubles de la marche et de l'équilibre ainsi que les difficultés à exécuter un mouvement.

Dans une moindre fréquence, il était aussi retrouvé :

- Des troubles psychiatriques (17%) ; dépression, anhédonie, troubles de la personnalité, irritabilité, troubles du comportement.
- Des troubles cognitifs (11%).
- Des vertiges (11%).
- Des défaillances neurosensorielles visuelles (9%).
- Des signes neuromusculaires (8%) à travers une hypotonie, des myalgies, une spasticité ou encore des paralysies.
- Des syndromes extrapyramidaux (6%) traduits par des mouvements anormaux et comprenant le syndrome parkinsonien.

- Des syndromes sensitifs à titre de douleurs neuropathiques, paresthésies, hypoesthésies

En regard des signes cliniques des autres étiologies d'encéphalites décrits, telles que pour la MEH [45] qui est l'encéphalite infectieuse majoritaire, il n'est pas observé de manifestations spécifiques pour les encéphalites à EBV. Les signes cliniques sont les mêmes pour ces deux étiologies infectieuses. Toutefois, on peut remarquer 29% de manifestations cérébelleuses que l'on retrouve fréquemment dans les atteintes neurologiques liées au VZV et dans une moindre mesure dans les MEH.

À l'intérieur des 52 publications d'encéphalites, 5 ne réalisaient pas de suivi à long terme afin d'évaluer les séquelles. Si on retire les 10 décès observés, l'évaluation des séquelles chez les patients survivants a été réalisée pour 37 cas. Parmi ceux-ci, 17 (46%) décrivaient des séquelles après l'épisode d'encéphalite dont 3 résolutive par la suite. Si on compare ce pourcentage aux données observées lors de l'essai de Granerod *et al* [27], qui est une étude prospective anglaise, cette proportion n'est pas significativement différente de celle observée de 50% au sein d'une cohorte de 174 patients survivants pour les encéphalites toutes causes confondues.

Les données rapportent également des séquelles de nature et de degrés variables ; cognitives, urinaires, sensitives, troubles musculaires et de l'équilibre, troubles du langage. Ces données portant sur les séquelles sont probablement surestimées car le suivi des différents patients n'est pas standardisé – certains présentant probablement des séquelles à court terme pouvant se résoudre ultérieurement.

Une issue fatale est rapportée dans 19% (10) des cas d'encéphalites dans des délais hétérogènes, allant de 5 jours à plus de 2 mois suivant le début de la prise en charge. Les causes de la mort sont liées à des complications survenant dans un contexte de coma, de tétraplégie, de défaillance multi-organe, d'œdème ou d'hémorragie cérébrale.

À titre de comparaison, l'essai de Granerod *et al* [27] rapporte des chiffres similaires pour une cohorte de 200 encéphalites toutes causes confondues en estimant une mortalité de 8 à 17% et une issue sans séquelles pour 36 à 51% des patients.

Si on considère les cas de méningite et de myéloradiculite à EBV, il n'a pas été décrit de séquelles ni de décès à la suite de ces atteintes neurologiques.

Les manifestations cliniques du cas de myélite se traduisent par des troubles urinaires ainsi qu'une paraplégie flasque. Pour la méningite, on retrouve une hypertension intracrânienne, une raideur nucale et un syndrome infectieux.

3.3. Caractéristiques biologiques

3.3.1. Biologie du LCR

L'analyse du LCR est un examen de première intention très commun. Elle a été réalisée dans 47 cas sur les 52 cas d'encéphalites que nous avons répertoriés. Parmi ceux-ci, 38/47 (81%) rapportent une pléiocytose dont 23/38 (61%) sont à prédominance lymphocytaire et 3/38 (8%) à prédominance polynucléaire neutrophile. Douze cas sur les trente-huit ne décrivaient pas la population cellulaire dans le LCR. La pléiocytose était d'allure modérée (**Figure 6**) avec une médiane de 40 éléments blancs/mm³. Si cette pléiocytose peut parfois atteindre des valeurs allant jusqu'à 466

éléments blancs/mm³, dans la majorité des cas elle est inférieure à 50 éléments blancs/mm³ et dans 20% inférieure à 10 éléments blancs/mm³.

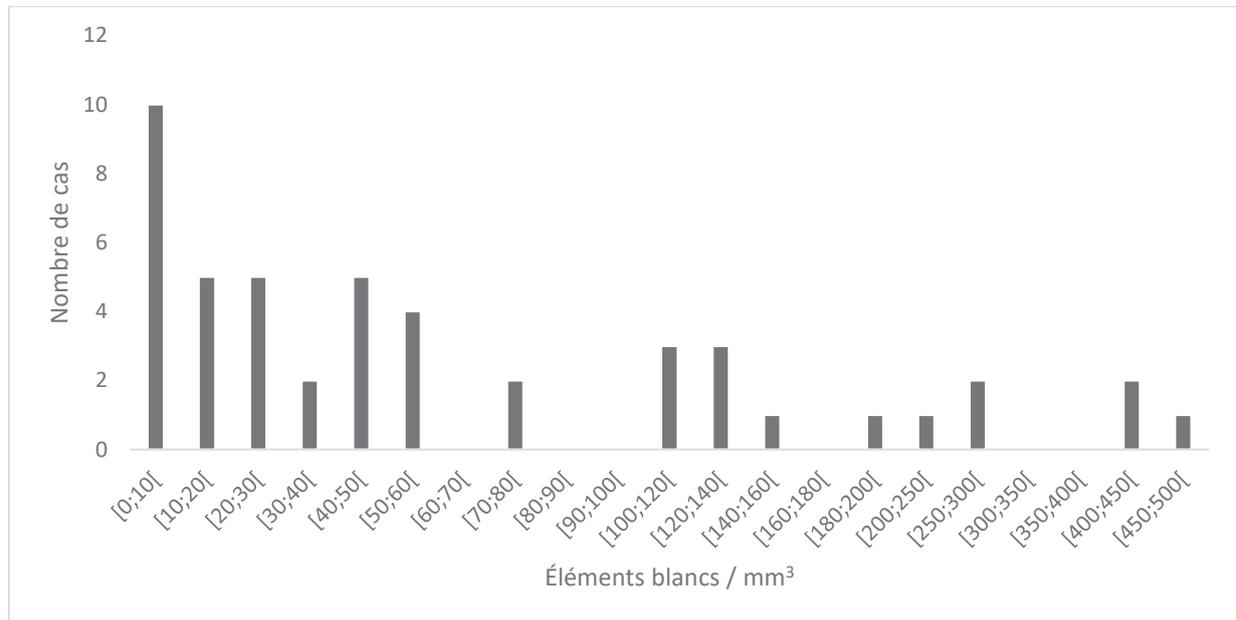


Figure 6 : Distribution de la cellularité du LCR pour les encéphalites à EBV répertoriées.

La protéinorachie est rapportée dans 47 cas d'encéphalites. Une hyperprotéinorachie est observée dans 34 cas (72%). Cette augmentation est généralement légère à modérée (**Figure 7**) avec une valeur médiane à 0,69 g/L et un maximum à 4,1 g/L (valeurs physiologiques < 0,4 g/L [113]). Dans la majorité des cas elle est inférieure à 1,4 g/L et dans 38% des cas inférieure à 0,7 g/L.

Si on ne retient que les cas où la protéinorachie et la cellularité sont réalisées simultanément (45), on peut noter que parmi les 34 hyperprotéinorachies, 28 sont associées à une pléiocytose dans le LCR, ce qui en fait une association fréquente mais pas systématique.



Figure 7 : Distribution de la protéinorachie pour les encéphalites à EBV répertoriées.

Dans 44 des 52 cas d'encéphalites à EBV, une PCR EBV dans le LCR (85%) est réalisée (**Tableau V**). Les cas qui ne l'ont pas réalisée ou qui ne la mentionne pas se basent sur d'autres examens biologiques pour justifier leur diagnostic. Ils sont au nombre de 8 parmi lesquels 3 se basent sur les données de sérologie EBV qui ont mis en évidence des IgM anti-EBV dans le sérum traduisant une primo-infection. Trois se sont basés sur la sérologie EBV dans le LCR qui montrait la présence d'IgG, IgA ou IgM anti-VCA ou encore des IgG anti-EA. Dans un cas, l'EBV a été impliqué sur la base d'une PCR EBV à 1 300 copies/mL de sang et du NGS dans le LCR. Et enfin le dernier cas avait mis en évidence la présence de l'EBV dans une biopsie cérébrale par PCR.

Parmi les 44 cas où la PCR EBV dans le LCR a été réalisée, on distingue 26 PCR qualitatives (59%) et 18 PCR quantitatives (41%). Les charges virales des PCR quantitatives varient de 68 à 81 200 copies/mL pour une médiane à 3 400 copies/mL. Leur répartition est d'aspect hétérogène entre les cas répertoriés (**Figure 8**).

Dans 5 cas la PCR était rendue négative alors que l'encéphalite à EBV était finalement retenue. Pour 4 d'entre eux, le diagnostic a été fait par la sérologie sanguine révélant des IgM anti-EBV et reflétant une primo-infection. Pour le cinquième cas, c'est la répétition de la ponction lombaire 16 jours après le début de la prise en charge qui a révélé une PCR EBV positive et permis d'établir le diagnostic d'encéphalite à EBV.

Tableau V : Caractéristiques des examens biologiques dans le LCR pour les cas d'encéphalites à EBV répertoriés.

	Nombre de cas renseignés	Nombre de cas > à la valeur de référence ou positifs	Nombre de cas dans les valeurs physiologiques ou négatifs	Médiane	Maximum	Minimum
Protéïnorachie (g/L)	47	34	13	1,2	4,1	0,11
Cytologie (éléments/mm ³)	46	38	8	40	466	0
Prédominance lymphocytaire	-	23	-	-	-	-
Prédominance PN	-	3	-	-	-	-
PCR	44	39	5	-	-	-
PCR qualitatives	26	-	-	-	-	-
PCR quantitatives (copies/mL)	18	-	-	3 400	81 200	68

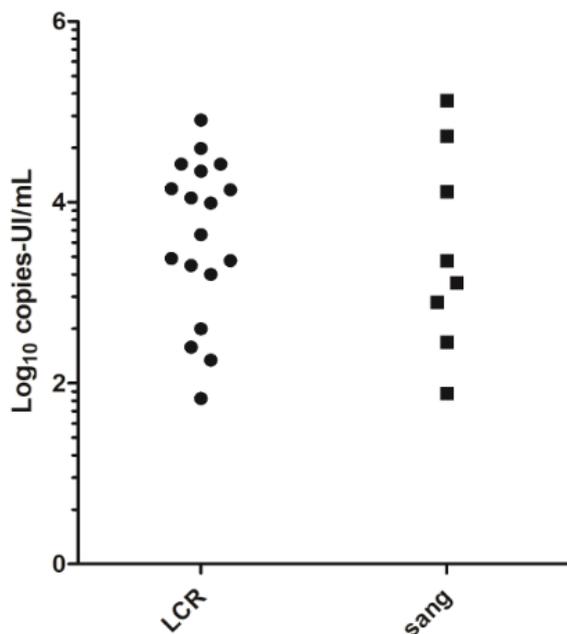


Figure 8 : Distribution des charges virales EBV dans le LCR et le sang pour les encéphalites à EBV répertoriées.

La PCR EBV dans le LCR est absolument indispensable au diagnostic d'encéphalite à EBV puisqu'elle s'avère contributive au diagnostic final lorsqu'elle est positive, que ce soit seule ou en association avec d'autres examens.

En ce qui concerne le cas de méningite, là aussi il a été observé une pléiocytose dans le LCR avec 138 éléments blancs/mm³ à prédominance lymphocytaire ainsi qu'une hyperprotéinorachie à 1,45 g/L. La PCR dans le LCR a été réalisée 15 jours après le début de la prise en charge et a révélé une charge virale à 4 980 copies/mL. Quant à la myélite, seulement une hyperprotéinorachie est rapportée dans le LCR ainsi qu'une charge virale positive à 0,6 Geq/mL et 595 Geq/mL 14 jours plus tard. La cellularité dans le LCR n'était pas précisée.

3.3.2. Biologie du sang

Les examens sanguins réalisés dans le cadre du diagnostic des encéphalites à EBV rassemblent l'hémogramme, le dosage de la protéine C réactive (CRP), la sérologie EBV et la PCR EBV sanguine.

Dans 27 des 52 cas d'encéphalites, un hémogramme a été réalisé et seulement 9 (33%) présentaient une leucocytose. Cette leucocytose est d'allure modérée car la valeur maximale n'excède pas 25 G/L. Elle est caractérisée par une polynucléose neutrophile dans 3 cas sur 9 et par une hyperlymphocytose dans 1 cas. Dans les 5 autres publications la population cellulaire n'était pas décrite.

La CRP n'est dosée que pour 19 cas d'encéphalites (35%) et se révèle finalement peu contributive puisqu'elle se trouve dans les normes, inférieures à 5 mg/L pour 16 de ces cas. Lorsqu'elle est augmentée, son maximum atteint 140 mg/L.

En revanche, la sérologie EBV sérique semble être, comme la PCR EBV dans le LCR, l'un des examens centraux au diagnostic de l'encéphalite à EBV, notamment lorsqu'il s'agit d'une primo-infection grâce à l'apparition des IgM anti-VCA. La sérologie EBV est renseignée dans 41 des 52 publications (79%). Elle décrit 25 primo-infections (61%) caractérisées par l'apparition des IgM anti-VCA associées ou non aux IgG anti-VCA ou alors par une sérologie EBV négative dont le diagnostic est documenté par la PCR dans le LCR. Les réactivations virales sont au nombre de 16/41 (39%) et sont définies par l'absence d'IgM anti-VCA associée à la présence d'IgG anti-VCA ou d'IgG anti-EBNA.

Dans 21/25 cas de primo-infections à EBV, la PCR EBV dans le LCR a été réalisée. Parmi elles, 16 étaient positives et 5 étaient négatives (**Tableau V**). Dans l'un de ces 5 cas, une seconde ponction lombaire réalisée au seizième jour suivant la prise en charge s'est révélée positive en PCR EBV. Les 4 autres n'ont pas été reconstrôlées à distance. Pour les encéphalites par réactivation de l'EBV, toutes les PCR EBV réalisées dans le LCR se sont révélées positives.

Les données de PCR EBV dans le sang étaient données pour seulement 15 cas sur 52 (29%). Cet examen semble principalement réalisé dans les contextes de primo-infection pour lesquelles 9/10 sont positives. Pour les réactivations, il n'y a que 5 PCR EBV sanguines qui sont rapportées et seulement 3 étaient positives. À la différence des PCR dans le LCR, les PCR sanguines positives sont majoritairement quantitatives (8 sur les 12 positives) et révèlent des charges virales très hétérogènes avec des valeurs comprises entre 78 copies/mL et 134 250 copies/mL pour une médiane à 7 724 copies/mL.

Concernant la méningite et la myélite à EBV, l'hémogramme était normal dans les deux cas. En revanche, on observait une légère augmentation de la CRP pour la

méningite. Le statut sérologique mettait en évidence une réactivation pour la méningite à travers la positivité isolée des IgG anti-VCA. La myélite rapportait une sérologie négative mais une PCR sanguine positive ce qui correspond à une primo-infection.

Tableau VI : Profils sérologiques observés et PCR réalisées parmi les cas d'encéphalites à EBV répertoriés.

Statut sérologique EBV	IgG anti-EBNA	IgG anti-VCA	IgM anti-VCA	Nombre de cas	PCR EBV LCR réalisées	PCR EBV LCR positives	PCR EBV sang réalisées	PCR EBV sang positives
Primo-infection	-	-	-	4	3	2	2	2
	-	-	+	1	1	1	1	1
		-	+	2	1	1	1	1
	-	+	+	9	8	6	2	2
		+	+	6	5	3	2	1
			+	3	3	3	2	2
Total				25	21	16	10	9
Infection ancienne	-	+	-	1	1	1	1	1
	+	+	-	6	3	3	1	1
	+		-	1	1	1	1	0
		+	-	5	4	4	2	1
		+		1	1	1	0	0
			-	1	1	1	0	0
	+	+		1	0	0	0	0
Total				16	11	11	5	3

3.3.3. Autres examens biologiques réalisés

À côté des examens biologiques classiques qui viennent d'être présentés, quelques cas cliniques ont rapporté la réalisation d'autres tests biologiques.

Au niveau du LCR, 2 publications chinoises ont décrit avoir pratiqué du NGS à visée métagénomique. La confirmation de la présence de l'EBV a ensuite été documentée par une PCR positive dans le LCR pour l'un des cas et par une PCR sanguine positive pour l'autre patient.

Pour 3 cas cliniques, des dosages d'anticorps anti-EBV dans le LCR ont été effectués avec la détermination d'un index de sécrétion intrathécale. Il s'agissait de 2 cas de réactivations virales pour lesquelles l'index de sécrétion était positif et 1 cas de primo-infection rapportant un index négatif. La méthode de calcul et l'immunoglobuline utilisée pour calculer cet index ne furent détaillées que dans une seule publication pour laquelle l'index correspondait à un double rapport entre le taux d'IgG anti-VCA du LCR et du sang d'une part et entre le taux d'albumine du LCR et du sang d'autre part. Cet index était ensuite comparé à celui des IgG non spécifiques qui était normal. Pour l'autre cas positif, la recherche de bandes oligoclonales (BOC) par isoélectrofocalisation du LCR a été documentée comme étant positive. Par ailleurs, 5 autres recherches de BOC ont été effectuées sans que soit renseignée la détermination de l'index de sécrétion intrathécale. Ces recherches de BOC étaient toutes négatives. Cet examen biologique constitue habituellement l'une des analyses diagnostiques de la sclérose en plaque et le témoin d'une synthèse intrathécale d'immunoglobulines.

Une avidité des IgG anti-VCA a également été pratiquée dans le cas d'un patient qui présentait ces immunoglobulines de façon isolée dans son sérum ne permettant pas de déterminer son statut sérologique. Les auteurs suspectaient toutefois une primo-infection car la forme hémorragique de l'encéphalite n'avait été décrite que pour des cas de primo-infections. Cette avidité présentait effectivement une valeur faible à 46% dans le bilan initial pour ensuite augmenter à 69% dans les deux mois consécutifs et s'accompagner d'une séroconversion des IgG anti-EBNA confortant le diagnostic de primo-infection.

En complément des anticorps classiquement explorés, d'autres immunoglobulines ont aussi été positivées pour 8 encéphalites. Ce sont les IgM et G anti-*Early Antigen* (EA)

et les IgA anti-VCA dans le LCR qui sont habituellement explorés dans les processus néoplasiques liés à l'EBV comme le carcinome du nasopharynx. La recherche de ces anticorps anti-EBV de façon routinière varie également d'un pays à l'autre.

Dans 7 encéphalites sur les 52, des biopsies cérébrales ont été effectuées dont une en *post-mortem*. Pour 5 d'entre elles, il était stipulé que l'examen fut réalisé afin d'exclure un lymphome cérébral. L'EBV a été mis en évidence dans la biopsie pour 6 cas par PCR, hybridation *in situ* par fluorescence ou immunohistochimie spécifique de l'EBV.

Enfin, pour 3 encéphalites, des anticorps anti-NMDA ont été mis en évidence dans le LCR. Pour 2 de ces 3 cas un statut sérologique d'infection ancienne était mis en évidence et la PCR EBV dans le LCR n'était pas précisée. Le diagnostic biologique reposait sur la présence d'IgG anti-VCA dans le LCR. À l'inverse, le troisième cas décrivait une primo-infection à l'EBV avec présence d'une charge virale à 2 000 copies/mL dans le LCR. Parmi ces encéphalites à anticorps anti-NMDA, les atteintes cérébrales observées à l'imagerie étaient assez hétérogènes. En effet, un cas décrivait des lésions au niveau des hémisphères cérébelleux et l'autre observait des lésions dans les centres semi-ovales.

En dehors des examens décrits précédemment, le cas de méningite liée à l'EBV ne détaillait pas d'autres analyses biologiques. En revanche, le cas de myéloradiculite documentait la mise en évidence d'IgG et d'IgA anti-EA à côté d'IgG et IgM anti-VCA négatives ainsi qu'une PCR positive à la fois dans le sang et le LCR.

3.4. Imagerie

Outre la biologie médicale, les autres examens paracliniques nécessaires au diagnostic, au pronostic et au suivi des patients sont l'électroencéphalogramme (EEG) et les examens d'imagerie qui comprennent l'imagerie par résonance magnétique (IRM), le scanner (CT-Scan) et parfois la tomographie par émission de positrons (PET-Scan).

Dans 50/52 (96%) cas d'encéphalites à EBV une IRM a été réalisée, un scanner dans 17/52 (33%) et un EEG dans 23/52 (44%).

Parmi les IRM réalisées, 42/50 (84%) montraient des atteintes du système nerveux central dont 26/42 (62%) décrivaient des localisations anatomiques multiples. Bien qu'aucune d'entre elles ne semblaient spécifiques à l'encéphalite à EBV, quelques localisations encéphaliques étaient plus impliquées que d'autres au sein des différents cas répertoriés (**Tableau VII**) comme les ganglions de la base, appelés aussi noyaux gris centraux, le cervelet, le tronc cérébral et le thalamus (**Figure 9**).

Tableau VII : Localisations anatomiques des différentes atteintes du système nerveux central parmi les cas d'encéphalites à EBV répertoriées.

<i>Localisation anatomique</i>	<i>Nombre de lésions décrites</i>
Ganglions de la base	11
Cervelet	10
Tronc cérébral	8
Thalamus	8
Lobe frontal	7
Lobe temporal	6
Lobe pariétal	6
Ventricules	6
Lobe occipital	5
Système limbique	4
Cortex insulaire	3
Corps calleux	3
Méninges	3
Centres semi-ovales	1
Tractus optique	1
Moelle épinière	1

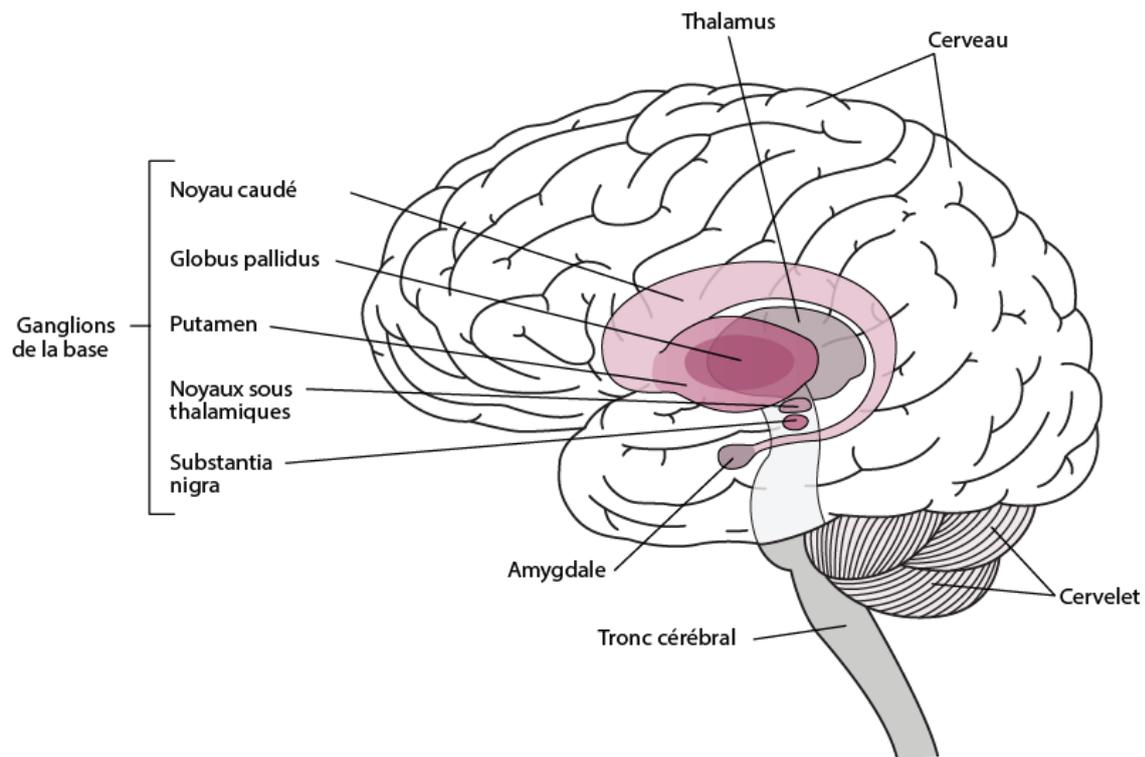


Figure 9 : Localisations anatomiques des ganglions de la base, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral [114].

Dans les 42 cas où des atteintes du SNC étaient observées à l'imagerie, 31% (13/42) d'entre eux décrivaient une atteinte de la substance blanche laissant présumer une atteinte de type ADEM. Aussi, 7/42 (17%) rapportaient une atteinte vasculaire de type hémorragique. Dans de rares cas, une atteinte vascularitique et méningée furent rapportées (3/42 soit 7%).

La plupart de ces atteintes cérébrales étaient caractérisées par un hypersignal visible en séquence de pondération T2 (22/50 soit 44%) et *Fluid Attenuated Inversion Recovery* FLAIR (33/50 soit 66%).

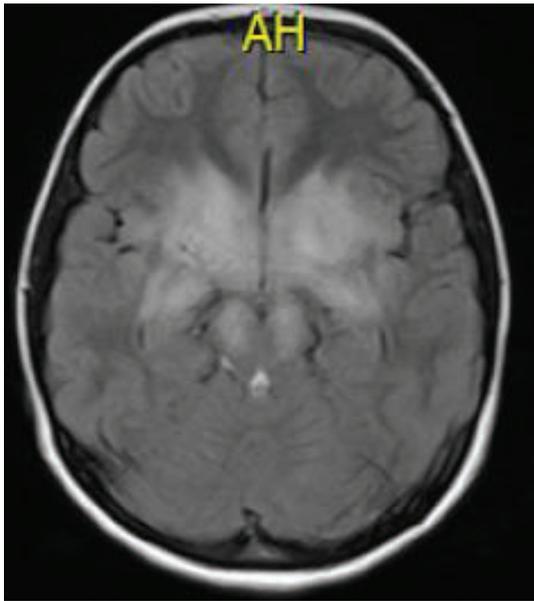


Figure 10 : Hyperintensité du signal au niveau des ganglions de la base en séquence FLAIR à l'IRM [87]

3.5. Thérapeutique

Pour la prise en charge des 52 cas d'encéphalites à EBV répertoriées, l'aciclovir a été le médicament antiviral le plus utilisé avec 35 utilisations (67%). Cet antiviral était utilisé de manière empirique afin de traiter une éventuelle MEH dont le diagnostic restait à confirmer ou à exclure. Vingt-huit cas notifiaient l'avoir cependant poursuivi une fois le diagnostic d'encéphalite à EBV établi, bien que de nombreuses sociétés savantes ne recommandent pas l'usage de cet antiviral dans ce cas précis [46], [115].

Parmi les 7 cas pour lesquels l'aciclovir a été arrêté, aucune thérapeutique anti-infectieuse n'a été poursuivie pour 4 d'entre eux avec une rémission complète sans séquelles chez des jeunes patients de 2, 6, 10 et 24 ans. Un autre cas a modifié le traitement pour un autre antiviral à base de ganciclovir sans précision sur la durée du traitement et se soldant par une guérison malgré des séquelles neurologiques persistant pendant 8 mois. Les deux derniers cas ont réintroduit l'aciclovir après une période d'arrêt du traitement suite à une dégradation clinique du patient dont l'un des deux est décédé.

Le deuxième antiviral utilisé était le ganciclovir. Dix cas d'encéphalites à EBV sur cinquante-deux l'ont d'ailleurs administré comme seul traitement antiviral en association avec d'autres thérapeutiques parmi lesquels ont été comptabilisé 2 décès. Certaines publications justifiaient son utilisation car il serait plus actif *in vitro* sur l'EBV que l'aciclovir [112].

Ces antiviraux sont régulièrement associés à d'autres classes médicamenteuses telles que les corticoïdes (représentés principalement par la dexaméthasone, la méthylprednisolone et la prednisolone) et/ou les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (Ig iv). Des décès sont observés dans toutes les associations de ces médicaments (**Tableau VIII**), sauf pour les 4 cas ayant utilisé le ganciclovir en monothérapie et 1 cas ayant utilisé l'association aciclovir, ganciclovir, Ig iv et corticoïdes.

D'autres médicaments ont été utilisés de façon plus anecdotique. Un cas clinique a utilisé l'association ganciclovir/prednisolone avec du rituximab et 2 cas ont été pris en charge par aciclovir, ganciclovir et foscarnet. Dans ces 3 cas le décès du patient a été constaté. À noter également l'utilisation de plasmaphérèses, rituximab et aciclovir en deuxième ligne thérapeutique pour un patient dont l'issue a été favorable.

Trois publications ne décrivaient pas la thérapeutique employée et un cas rapportait l'utilisation d'antiviraux sans préciser le nom de la molécule. Ces données n'ont pas été comptabilisées dans le Tableau VIII.

Pour les 5 cas de patients transplantés rénaux présentant une encéphalite à EBV répertoriée, une stratégie de diminution de l'immunosuppression a été adoptée pour ces 5 cas sans qu'aucun décès ni rejet du greffon n'aient été notifiés.

À noter que 3 publications ne décrivent pas la thérapeutique employée et un cas rapporte l'utilisation d'antiviraux sans préciser le nom de la molécule. Ces données n'ont pas été comptabilisées dans le Tableau VIII.

Pour le cas rapportant une myélite, un traitement par aciclovir a été d'abord mis en place jusqu'à ce qu'un contrôle de la charge virale dans le LCR ait montré une augmentation de celle-ci au dixième jour de traitement, justifiant une modification du traitement pour l'association ganciclovir et immoglobulines intraveineuses (Ig iv). Une amélioration 3 mois plus tard a été rapportée sans précision sur la durée du traitement.

Pour le cas de méningite à EBV, a été décrit simplement une thérapeutique associant l'aciclovir et la dexaméthasone.

Tableau VIII : Associations thérapeutiques utilisées dans les différents cas d'encéphalites à EBV répertoriés.

Aciclovir	Ganciclovir	Ig iv	Corticoïdes	Total	Nombre de décès
x				17	1
	x			4	0
			x	3	1
x		x		3	1
x			x	9	2
	x		x	5	1
	x	x	x	1	1
x	x			3	1
x	x	x		2	1
x	x	x	x	1	0
35	16	7	19	48	9

PARTIE III : les PCR EBV positives dans le LCR au laboratoire de virologie

1. Introduction

La PCR EBV dans le LCR est un examen central pour effectuer le diagnostic d'encéphalite à EBV puisqu'elle est décrite dans plus de 80% des encéphalites répertoriées dans la partie II. Cependant, la pratique quotidienne au laboratoire révèle un manque de spécificité de ce paramètre puisque des charges virales dans le LCR sont régulièrement observées pour des patients dont l'atteinte neurologique liée à l'EBV n'a pas été retenue pour le diagnostic. L'objectif de la partie III est donc de répertorier tous les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive dans quatre laboratoires de centres hospitaliers (Grenoble, Limoges, la Pitié-Salpêtrière et Necker à Paris) et de décrire les principales caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques qui en sont issues.

De plus, il a été observé dans la partie II que la détermination de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV était un examen biologique rarement réalisé mais qui pouvait aider au diagnostic d'encéphalites à EBV. Le second objectif de cette troisième partie est donc d'étudier, dans les LCR encore disponibles au laboratoire du CHU de Grenoble et ayant présenté une PCR EBV positive, l'indice de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV et sa contribution au diagnostic biologique d'encéphalite à EBV.

2. Méthode

2.1. Étude épidémiologique et clinico-biologique des données issues de LCR ayant présenté une charge virale EBV dans 4 centres hospitaliers entre 2019 et 2020

Un recueil de données a été réalisé par quatre laboratoires de virologie de quatre centres hospitaliers différents à savoir le CHU Grenoble-Alpes, le CHU de Limoges, l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et l'hôpital Necker de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris. La classification des données a été standardisée par un tableau rassemblant les PCR EBV positives dans le LCR pour les années 2019 et 2020 en détaillant les données cliniques et biologiques des patients dont sont issus ces LCR (voir Annexe I). Ces données ont pu être récupérées au sein des systèmes de gestion de l'information des laboratoires et les logiciels regroupant les dossiers patients informatisés. Elles correspondaient au sexe et à l'âge des patients, au diagnostic retenu pendant l'hospitalisation ayant nécessité la ponction lombaire, à la présence ou non d'un contexte d'immunodépression. Au niveau des données biologiques du LCR, la cytologie, la proportion de cellules mononucléées et de polynucléaires, la protéinorachie ainsi que les charges virales de l'EBV et des autres virus ont été récupérées. Pour le sang, les renseignements concernant la sérologie anti-EBV et l'autoimmunité (à savoir les anticorps anti-neuronaux, anti-gangliosides ou les autres auto-anticorps) ont pu être recueillis.

Ces données ont ensuite été colligées et divisées en plusieurs sous-groupes de diagnostics. Le test statistique de normalité (Shapiro) a montré que notre effectif ne suivait pas une loi Normale. Par conséquent, la dispersion des résultats de PCR EBV de chaque groupe a été comparée à celle des infections neurologiques liées à l'EBV par un test non paramétrique de Kruskal-Wallis (avec correction de Dunn pour réaliser une comparaison multiple des données quantitatives).

2.2. Mesure de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive

Les dosages d'IgG anti-VCA ont été réalisés dans les LCR prélevés au cours des années 2019 et 2020 pour lesquels la PCR EBV s'était révélée positive et dont la quantité de prélèvement restante était suffisante pour réaliser l'analyse (technique de chimiluminescence LIAISON® XL DiaSorin). Un statut sérologique vis-à-vis de l'EBV était réalisé simultanément dans les sérums conservés en sérothèque et datés à plus ou moins dix jours du LCR. Un dosage d'albumine a été réalisé dans les sérums et LCR qui contenaient des IgG anti-VCA afin de déterminer l'index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA selon la méthode de Link [116]. Cette dernière correspond au rapport du quotient de l'IgG spécifique anti-VCA sur le quotient de l'albumine. Le quotient d'albumine étant lui-même le rapport entre l'albumine dosée dans le LCR et l'albumine sérique, tandis que le quotient de l'IgG anti-VCA correspondant au rapport du dosage de l'IgG anti-VCA dans le LCR à celui du sérum. Cette méthode de calcul a été choisie pour sa facilité d'application, le volume limité en LCR disponible et parce qu'elle est décrite dans un cas clinique d'encéphalite EBV de la littérature [101]. Une sécrétion intrathécale en IgG anti-VCA était retenue si cet index était $\geq 1,50$ [117].

L'index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA a également été déterminé pour des prélèvements de LCR appartenant à des patients ayant présenté des atteintes neurologiques d'origine infectieuse autre que l'EBV ou d'origine non infectieuse (PCR EBV négative).

3. Résultats

3.1. Étude épidémiologique et clinico-biologique des données issues de LCR ayant présenté une charge virale EBV dans 4 centres hospitaliers entre 2019 et 2020

Au total 172 dossiers biologiques de patients présentant une PCR EBV positive dans le LCR ont pu être rassemblés entre 2019 et 2020 dans les 4 centres hospitaliers sélectionnés. Dans ces 172 dossiers, on retrouvait 9 diagnostics d'atteintes neurologiques liées à l'EBV (méningo-radiculites, méningo-encéphalites, méningites, rhombencéphalite) et 163 autres diagnostics classés en différents groupes (**Tableau IX**). On distinguait une petite majorité d'hommes (55%) et un âge médian de 52 ans. (**Tableau X**).

Tableau IX : Contextes cliniques associés aux dossiers de patients présentant une PCR EBV positive dans le LCR, rassemblés entre 2019 et 2020 dans les 4 centres hospitaliers.

Diagnostiques	Nombre de dossiers (%)
Infections neurologiques étiquetées	48 (28)
VIH	12
EBV	9
<i>Toxoplasma gondii</i>	6
VZV	5
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4
HSV	3
Enterovirus	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1
<i>Borrelia burgdorferi</i>	1
<i>Listeria monocytogenes</i>	1
SARS-CoV-2	1
<i>Treponema pallidum</i>	1
<i>Aspergillus sp.</i>	1
<i>Neisseria meningitidis</i>	1
Hémopathies lymphoïdes	29 (17)
Infections neurologiques non étiquetées	21 (12)
Atteintes neurologiques de maladies auto-immunes systémiques	15 (9)
Pathologies démyélinisantes	14 (8)
Tumeurs du SNC	8 (5)
Absence de renseignements diagnostiques	8 (5)
Infections neurologiques post-opératoires	7 (4)
Cancers autres que SNC	5 (3)
Encéphalites auto-immunes	4 (2)
Autres diagnostiques	13 (7)
Total	172

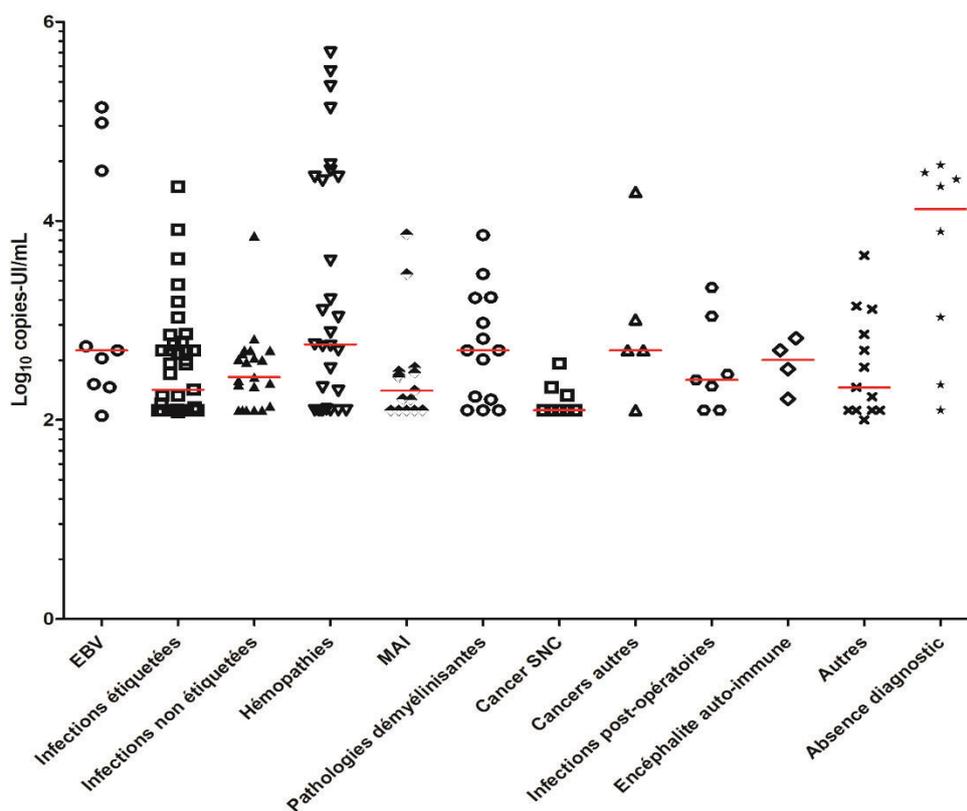
En ce qui concerne les contextes cliniques associés à ces PCR EBV positives dans le LCR, ceux-ci sont pour la grande majorité non reliés à une atteinte neurologique imputable à l'EBV (95% soit 163/172) et peuvent être de nature variée (**Tableau IX**). On retrouvait pour 19% (33/172) des PCR EBV positives dans le LCR un contexte d'infection à VIH avec des complications neurologiques liées directement ou indirectement à l'infection par le VIH telles que des encéphalites à VIH, des toxoplasmoses cérébrales, des cryptococcoses ou encore des lymphomes disséminés. Dans ces dossiers, le LCR présentait une charge virale VIH positive dans 42% (14/33) des cas.

En second lieu, 17% (29/172) des PCR EBV positives dans le LCR étaient retrouvées dans un contexte d'hémopathie lymphoïde. Ces hémopathies étaient de natures variées comme des SLPT neurologiques, des manifestations neurologiques de lymphomes de Hodgkin, des lymphomes B diffus à grandes cellules et des lymphomes cérébraux. On retrouvait également dans 9% (15/172) des dossiers des manifestations auto-immunes variées (neurosarcoïdose, neurolupus, vascularites cérébrales) et dans 8% (14/172) des maladies démyélinisantes (SEP, NMO).

Le groupe de patients décrivant d' « autres diagnostics » est assez hétérogène et rapporte des situations cliniques marginales ayant motivé la ponction lombaire telles que des épilepsies partielles, des troubles psychotiques, des cervicalgies, une paralysie faciale, une fièvre sans point d'appel ou encore une encéphalopathie médicamenteuse.

Au niveau biologique, l'étude de la dispersion des valeurs de PCR EBV dans le LCR entre le groupe de patients présentant une atteinte neurologique liée à l'EBV et les groupes de patients décrivant un autre diagnostic ne montre pas de différence

significative. La représentation graphique de la dispersion des résultats de PCR EBV dans le LCR pour les différents groupes montre une dispersion très importante. Ceci est en faveur d'une absence d' « effet seuil » entre le groupe des atteintes neurologiques liées à l'EBV et les autres groupes (**Figure 11**). Pour les autres données biologiques telles que les cytologies du LCR, la protéinorachie et les charges virales EBV sanguines, il n'y a pas non plus de différences statistiques significatives entre des patients présentant une atteinte neurologique liée à l'EBV et les autres patients (**Tableau X**). Toutefois, une différence significative a pu être mise en évidence entre les protéinorachies des patients souffrant d'une pathologie démyélinisante et le groupe de patients atteints d'une infection neurologique à l'EBV ($p < 0,05$).



MAI = maladies auto-immunes

Figure 11 : Distribution des charges virales EBV dans le LCR en fonction des diagnostics associés.

L'analyse des sérologies EBV sanguines rapporte une majorité de réactivations virales dans la quasi-totalité des groupes de diagnostics. La proportion de primo-infections est par contre plus importante dans le groupe des infections neurologiques à EBV (50% soit 3/6) et le groupe de patients présentant une hémopathie lymphoïde (47% soit 8/17).

Les sérologies auto-immunes n'ont été réalisées que pour 41% (70/172) des patients présentant une charge virale EBV positive dans le LCR et ont été positives dans 33% (23/70) des cas (**Tableau X**). Parmi ces sérologies positives, 2 présentaient des auto-anticorps anti-NMDA qui ont participé au diagnostic d'encéphalite auto-immune anti-NMDA. Neuf sérologies montraient des auto-anticorps anti-nucléaires principalement d'aspect moucheté, 5 des anticorps anti-phospholipides, 2 des anticorps anti-cytoplasme des PN et 2 des anticorps anti-gangliosides. Les autres anticorps étaient des anti-phospholipides ou des anticorps anti-thyroïdiens.

Tableau X : Caractéristiques épidémiologiques et biologiques des dossiers de patients présentant une PCR EBV positive dans le LCR, rassemblés entre 2019 et 2020 dans les 4 centres hospitaliers et classés par diagnostics.

	Infections neurologiques EBV	Infections neurologiques étiquetées	Infections neurologiques non étiquetées	Hémopathies lymphoïdes	MAI	Pathologies démyélinisantes	Cancers SNC	Cancers autres	Infections neuro post-opératoires	Encéphalites auto-immunes	Autres diagnostics	Absence diagnostics	Total
Effectif	9	39	21	29	15	14	8	5	7	4	13	8	172
Âge médian (années)	58	54	58	51	47	41	64	76	58	48	57	33	52
Sexe féminin (%)	44	26	52	38	53	64	75	60	29	50	31	13	41
Sexe masculin (%)	56	74	48	62	47	36	25	40	71	50	69	13	55
PCR EBV													
Charge virale EBV LCR médiane (cop-U/ml)	500	202	260	667	163	500	125	760	253	324	192	15000	294
Nombre de PCR EBV sang (%)	6 (67)	23 (59)	8 (38)	26 (90)	4 (27)	6 (43)	2 (25)	3 (60)	1 (14)	3 (75)	7 (54)	6 (75)	95 (55)
Charge virale EBV sang médiane (cop-U/ml)	35 475	10 573	2 247	11 091	113 155	2 797	570	9 063	13 464	5 541	2 991	16 183	6 416
Biologie du LCR													
Nombre de cytologies réalisées (%)	9 (100)	38 (97)	20 (95)	18 (62)	15 (100)	13 (93)	8 (100)	5 (100)	7 (100)	4 (100)	13 (100)	7 (88)	157 (91)
Nombre de cytologies lymphoïdes (%)	8 (89)	15 (39)	12 (60)	9 (50)	7 (47)	6 (46)	2 (25)	2 (40)	1 (14)	2 (50)	2 (15)	5 (71)	71 (45)
Nombre de cytologies PN (%)	1 (11)	2 (5)	0	0	3 (20)	0	0	0	6 (86)	0	1 (8)	0	13 (8)
Cytologie médiane (EB/mm ²)	65	11	54	8	25	28	5	26	170	46	8	28	25
Nombre de protéinorachies réalisées (%)	8 (89)	32 (82)	19 (90)	18 (62)	14 (93)	14 (100)	6 (75)	3 (60)	6 (86)	2 (50)	9 (69)	1 (13)	132 (77)
Nombre hyperprotéinorachies (%)	8 (100)	27 (84)	15 (79)	15 (83)	11 (79)	7 (50)	6 (100)	3 (100)	6 (100)	2 (100)	6 (67)	1 (100)	107 (81)
Protéinorachie médiane (g/L)	1,04	0,63	0,66	0,61	0,54	0,42*	0,9	0,68	1,42	0,44	0,66	2,37	0,63
Sérologie EBV													
Nombre de sérologies réalisées (%)	6 (67)	20 (51)	8 (38)	17 (59)	6 (40)	4 (29)	3 (38)	3 (60)	2 (29)	2 (50)	4 (31)	0	75 (44)
Nombre primo-infections (%)	3 (50)	3 (15)	0	8 (47)	0	0	0	1 (33)	0	1 (50)	1 (25)	0	17 (23)
Nombre infections anciennes (%)	3 (50)	17 (85)	8 (100)	9 (53)	6 (100)	4 (100)	3 (100)	2 (67)	2 (100)	1 (50)	3 (75)	0	58 (77)
Sérologies auto-immunes													
Nombre de sérologies auto-immunes réalisées (%)	2 (22)	13 (33)	16 (76)	8 (28)	7 (47)	11 (79)	3 (38)	3 (60)	0	4 (100)	3 (23)	0	70 (41)
Nombre de sérologies auto-immunes positives (%)	1 (50)	5 (39)	2 (13)	2 (25)	2 (29)	6 (54)	0	1 (33)	0	3 (75)	1 (33)	0	23 (33)

MAI = maladies-auto-immunes ; SNC = système nerveux central ; *p<0,05

3.2. Mesure de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive

Trente-deux échantillons de LCR datant de 2019 et 2020 ont été récupérés dans la collection DC-2008-680 du laboratoire de virologie du CHUGA. Parmi eux, 19 présentaient une PCR EBV négative et 14 une PCR EBV positive dont 2 étaient issues de patients pour lesquels avait été suspectée une méningo-encéphalite à EBV (**Tableau XI**).

Parmi ces 14 échantillons de LCR présentant une PCR EBV positive, 6 ont révélé la présence d'IgG anti-VCA dont les 2 PCR issus de patients pour lesquels l'encéphalite à EBV était suspectée.

Pour les 19 autres patients ayant des PCR EBV négatives dans le LCR et présentant des pathologies infectieuses (différentes de l'EBV) et non infectieuses du système nerveux central, il n'a pas été retrouvé d'IgG anti-VCA dans le LCR.

Parmi les 6 LCR avec des IgG anti-EBV, 2 présentaient des quotients d'albumine (albumine LCR/albumine sérique) supérieurs au quotient d'albumine physiologique (0,008). Ces 2 LCR étaient issus des patients suspectés d'avoir présenté une encéphalite à EBV, ce qui traduit un éventuel transfert passif d'anticorps sériques par augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Les index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA étaient supérieurs au seuil de 1,5 défini par Reiber *et al* [117] pour 5 des 6 LCR présentant des IgG anti-VCA positifs. Deux d'entre eux étaient même supérieurs à 10. Les LCR des deux patients suspectés d'encéphalites à EBV présentaient des index élevés à 6,2 et 12,6.

Tableau XI : Contextes cliniques et statuts sérologiques anti-EBV des patients pour lesquels l'index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA a été calculé.

PCR EBV LCR	Statut sérologique anti-EBV	Index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA	Perméabilité BHE altérée	Âge	Sexe	Contexte clinique
+	IA	6,23	O	60	F	Suspicion encéphalite EBV
+	IA	12,58	O	66	M	Suspicion encéphalite EBV
+	IA	0,6	N	76	M	Masse du cavum
+	IA	1,52	N	64	M	Paralysie faciale chez patient infecté par le VIH
+	IA	11,13	N	58	M	Encéphalite auto-immune anti-NMDA
+	IA	2,01	N	56	F	Uvéite et inflammation tumorale nerf optique
+	IA	-	ND	81	M	Paralysie faciale et paresthésies
+	IA	-	ND	72	F	Syndrome cérébelleux
+	IA	-	ND	82	F	Myélite infectieuse et neurotuberculose
+	PI	-	ND	20	M	Lymphome de Hodgkin avec signes neurologiques
+	IA	-	ND	35	F	Méningite aseptique
+	IA	-	ND	46	M	Paraparésies et paresthésies LAL
+	IA	-	ND	38	F	Méningoencéphalite auto-immune
+	IA	-	ND	77	F	Méningite aseptique
-	IA	-	ND	42	F	Néuralgie
-	IA	-	ND	21	F	LAL neuro-méningée
-	IA	-	ND	45	F	Inflammation tronc cérébral
-	IA	-	ND	61	F	Épilepsie sur hyponatrémie
-	IA	-	ND	56	M	Épilepsie par cause tumorale
-	IA	-	ND	36	F	Méningo-radiculite post-vaccinale
-	IA	-	ND	25	M	Myélite et lésions cérébrales atypiques
-	IA	-	ND	52	F	Pluri-radiculite
-	IA	-	ND	76	F	NORB bilatérale
-	IA	-	ND	66	F	Myélite ischémique
-	IA	-	ND	22	M	Découverte SEP
-	IA	-	ND	78	F	Neuroborréliose de Lyme
-	IA	-	ND	37	F	Méningite HSV2
-	IA	-	ND	35	F	Méningo-encéphalite HSV2
-	IA	-	ND	31	F	Méningo-radiculite VZV
-	IA	-	ND	38	F	Méningo-radiculite VZV
-	IA	-	ND	77	M	Infection à virus JC
-	IA	-	ND	20	F	ADEM post-Covid-19
-	IA	-	ND	26	M	MEH

O : oui ; N : non ; + : positif ; - : négatif ; IA : infection ancienne ; PI : primo-infection ; ND : non-déterminée.

PARTIE IV : discussion

La synthèse de la littérature des différents cas cliniques décrivant des atteintes neurologiques liées à l'EBV rapporte peu de données spécifiques pour cette étiologie. Au niveau épidémiologique, il est retrouvé une population essentiellement jeune et immunocompétente majoritairement dans un contexte de primo-infection à l'EBV. La jeunesse de la population est comparable à des cohortes d'encéphalites toutes causes confondues comme celle de Granerod *et al* [27] en Angleterre pour 203 patients. Les manifestations cliniques sont d'apparition aiguë et également peu spécifiques quand on les compare à d'autres études de cohortes d'encéphalites [27], [32], [45]. L'imagerie révèle une topographie hétérogène des atteintes cérébrales avec toutefois une tendance à toucher plus fréquemment les noyaux gris centraux, le thalamus, le cervelet et le tronc cérébral. Une atteinte de la substance blanche est aussi fréquemment décrite. Au niveau biologique, on retrouve également des données semblables à celles décrites dans les autres encéphalites [32], à savoir une pléiocytose lymphocytaire dans le LCR accompagnée d'une hyperprotéinorachie modérée. Il peut arriver quelquefois que cette pléiocytose soit absente ou majoritaire en polynucléaires. Les charges virales sanguines sont difficiles à interpréter. En effet, elles sont hétérogènes et leur effectif est limité car leurs valeurs ne sont pas systématiquement renseignées. De plus, il faut préciser que plus de la moitié d'entre elles ont été réalisées sur du plasma ou du sérum. Or, il a été montré que la PCR EBV sur sang total était davantage corrélée aux maladies liées à l'EBV [118]. Dans tous les cas il n'est pas pertinent d'analyser conjointement des charges virales EBV réalisées sur des matrices aussi différentes que le sang total et le sérum/plasma.

L'examen anatomo-pathologique et microbiologique de la biopsie cérébrale apporte une haute valeur diagnostique mais nécessite un acte de prélèvement invasif pour le patient. De fait, son recours se limite aux encéphalites non résolutes d'étiologie indéterminée après réunion multidisciplinaire [42]. La biopsie est aussi indiquée lors des suspicions de lymphomes cérébraux lorsque le LCR n'est pas contributif. C'est sur la base de cette indication qu'ont été réalisées 3 des 7 biopsies cérébrales décrites dans les cas de la littérature. Ce petit effectif de biopsies reflète le faible nombre de cas pour lesquels l'EBV a été impliqué avec certitude parmi tous les cas répertoriés.

Plusieurs hypothèses physiopathologiques des encéphalites à EBV sont formulées dans la littérature. Certaines d'entre elles décrivent une toxicité endothéliale du tissu vasculaire cérébral ou des lymphocytes B infectés qui auraient migré dans le SNC et qui libéreraient entre autres des protéines et cytokines pro-inflammatoires qui causeraient des dommages au tissu neural situé à proximité [119], [120]. D'autres hypothèses vont dans le sens d'un dérèglement immunitaire aboutissant à un processus pathologique auto-immun. Processus au sein duquel l'EBV activerait des gènes favorisant l'auto-immunité [121] ou serait responsable d'une infiltration de lymphocytes T CD8 et de complexes antigène/anticorps dans le SNC [122]. Certains cas cliniques d'encéphalites à EBV que nous avons sélectionnés dans la littérature et dans lesquels a été réalisé un immunophénotypage dans le LCR vont dans ce sens en rapportant une prédominance de lymphocytes T CD8 activés dans cette matrice [73]. Dans tous les cas, les marqueurs de l'auto-immunité utilisés classiquement en biologie médicale ne semblent pas être informatifs dans les cas décrits. Enfin, des cas évoquent également un processus de démyélinisation post-infectieuse assimilable à des ADEM. Une invasion directe du tissu neural n'est également pas exclue puisqu'il a été démontré que l'EBV pouvait se répliquer *in vitro* dans ce tissu [63] et que certains

comptes rendus d'anatomo-pathologie de biopsies cérébrales provenant de cas d'encéphalites à EBV décrivent la présence d'inclusions virales dans les cellules corticales et subcorticales sur des coupes histologiques [123]. Certains évoquent également l'expression de gènes du cycle lytique par des cellules neuronales qui va dans le sens d'une infection directe par lyse cellulaire [120], [124].

Dans la littérature, la PCR EBV dans le LCR était l'examen biologique central pour les cas cliniques publiés car elle était réalisée et renseignée dans la quasi-totalité des cas. Les charges virales mesurées dans le LCR n'ont pas permis d'envisager de seuil pour lequel un lien entre l'EBV et les troubles neurologiques pouvait être retenu. En effet, leurs valeurs présentent une large dispersion entre les cas et il est arrivé que des charges virales faibles (inférieures à 1 000 copies/mL) soient retenues pour le diagnostic [75], [78], [101], [70]. Il faut ajouter que beaucoup de PCR EBV réalisées dans le LCR sont qualitatives et que, lorsqu'elles sont quantitatives, elles ne sont pas standardisées donc sont difficilement comparables et parfois même exprimées dans des unités différentes (UI/mL et copies/mL). Aussi, les techniques et les réactifs ne sont que très rarement précisés.

L'étude multicentrique rétrospective des données issues de LCR ayant présenté une charge virale EBV positive que nous avons réalisée a montré qu'une PCR EBV positive dans le LCR était plus souvent détectée pour les patients infectés par le VIH mais aussi pour les patients souffrant d'hémopathies lymphoïdes, de maladies auto-immunes systémiques et de pathologies neurologiques démyélinisantes telles que la SEP. La présence de l'EBV dans différents tissus de l'organisme est bien connu chez les patients infectés par le VIH [125], [126]. La diminution de la pression immunitaire induite par le VIH et exercée sur l'EBV pourrait expliquer la prolifération du virus. Des

charges virales EBV sont aussi observées dans le compartiment sanguin de patient souffrant d'hémopathies lymphoïdes [127] où l'EBV est même quelquefois utilisé comme marqueur pronostic. Il n'est donc pas illogique de retrouver du virus dans le LCR dans ces situations. En ce qui concerne les maladies auto-immunes systémiques comme le lupus érythémateux disséminé, des charges virales EBV sanguines seraient justifiées par une réaction déficiente de la part des lymphocytes T CD8 cytotoxiques spécifiques de l'EBV, ce qui se traduirait par une diminution de la production de cytokines. Ceci favoriserait la multiplication de l'EBV dans le sang [128] et probablement aussi dans d'autres liquides biologiques comme le LCR. Pour la SEP, de nombreuses publications discutent d'un lien étroit entre cette pathologie et l'EBV. Il est notamment décrit un phénomène de mimétisme moléculaire entre les antigènes viraux et les antigènes du SNC ou encore la « coopération » entre l'EBV et les rétrovirus endogènes humains connus pour être impliqués dans les SEP. L'accumulation de lymphocytes B auto-réactifs dans le SNC suite aux multiples réactivations de l'EBV est aussi une hypothèse décrite. Il faut noter également que la présence de l'EBV dans le tissu cérébral est également bien connu dans cette pathologie [129].

Aussi, l'interprétation d'une PCR EBV positive dans le LCR peut s'avérer difficile car dans certains cas elle pourrait être seulement le reflet de la présence de lymphocytes dans le LCR. Étant donné que l'EBV est naturellement présent au sein des lymphocytes, le génome du virus à l'état latent ou réplicatif pourrait en effet être détecté dans des LCR présentant des pléiocytoses lymphocytaires induites par d'autres causes.

La détermination de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV dans le LCR est un examen peu décrit dans la littérature mais qui s'est toutefois avéré contributif dans les cas pour lesquels il a été réalisé [67], [82], [130]. L'un d'entre eux a décrit la mesure de l'index de Link comme méthode de calcul qui prend en compte la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (BHE) en l'évaluant à travers le rapport de l'albumine dans le LCR sur l'albumine sérique [112]. Si cette perméabilité se trouve altérée, elle peut entraîner un transfert passif d'Ig du sang vers le LCR. Le seuil de normalité de l'index de Link renseigné dans la littérature est de 0,70 pour les IgG totales et 1,30 pour les IgG spécifiques [117].

Les résultats que nous avons obtenus sur 14 LCR présentant une charge virale EBV positive rapportent la présence d'IgG anti-VCA dans 6 LCR mais une sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA avec un index de Link supérieur à 1,5 pour seulement 5 échantillons. Parmi ces 5 échantillons se trouvaient les deux pour lesquels une encéphalite à EBV avait été suspectée. Dans ces 2 cas, une perméabilité augmentée de la BHE était également observée. La méthode proposée par Reiber *et al* [117] est un autre moyen de mesurer la sécrétion intrathécale des Ig spécifiques. Elle utilise une correction du calcul de l'index en fonction de la valeur du quotient des IgG totales (IgG totales LCR / IgG totales sériques). Cette méthode est considérée comme bien plus fiable car elle limite les faux positifs lorsque le quotient d'albumine est élevé. Elle part aussi du principe qu'il existe une relation hyperbolique entre le quotient d'immunoglobuline et le quotient d'albumine, qui est une relation plus proche de la réalité que celle de l'index de Link se basant sur une relation linéaire. Nous n'avons pas pu mettre en place la méthode de Reiber pour notre étude à cause du volume limité en LCR dont nous disposions mais il conviendrait de l'utiliser pour une mise en place pérenne de cet examen au laboratoire. De plus, la méthode de dosage des IgG

dans le LCR par chimiluminescence que nous avons utilisée n'est pas validée dans cette matrice. Il conviendrait de réaliser une validation de la technique dans le LCR ou d'utiliser un kit préalablement validé pour exploiter ces résultats de façon fiable.

Les résultats que nous avons obtenus montrent qu'aucun des LCR pour lesquels la PCR EBV était négative ne présentaient d'IgG anti-VCA dans le LCR. Dans les 2 cas suspects d'encéphalites à EBV, les LCR positifs en PCR EBV présentaient aussi un index de sécrétion intrathécale supérieur au seuil physiologique. Dans les 12 cas où le diagnostic d'atteinte neurologique liée à l'EBV n'a pas été retenu seulement 3 LCR présentaient un index augmenté, 1 présentait des IgG anti-VCA sans modification de l'index et 8 n'en contenaient pas. Ainsi, l'association de l'index de sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA dans le LCR à une PCR EBV positive dans le LCR pourrait permettre d'améliorer la spécificité de celle-ci. Cette observation mériterait d'être confirmée sur des effectifs plus importants de LCR appartenant à des patients dont le diagnostic d'atteintes neurologiques a été confirmé.

Les résultats de la synthèse de la littérature des cas cliniques d'atteintes neurologiques à EBV, l'étude multicentrique des cas où le LCR présente une charge virale EBV positive et l'étude de la sécrétion intrathécale des IgG anti-VCA dans les LCR nous ont permis d'élaborer une démarche diagnostique biologique sous forme de logigramme afin de réaliser plus facilement le diagnostic d'atteintes neurologiques liées à l'EBV (**Figure 12**). En effet, il arrive régulièrement qu'un nombre non négligeable d'encéphalites d'origines inconnues ou d'autres atteintes neurologiques ne soient pas étiquetées. Certaines sont peut-être imputables à l'EBV. Le cas échéant, il convient de les mettre en évidence afin de faciliter la compréhension de ces pathologies.

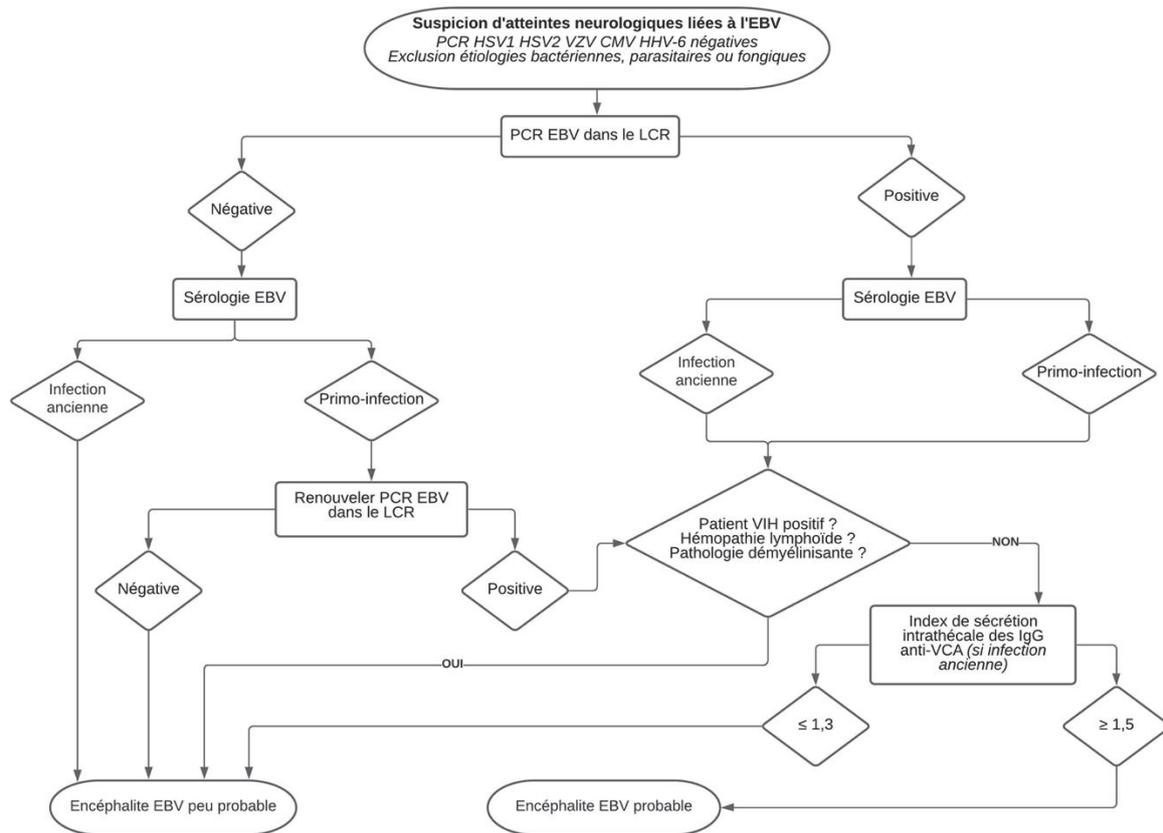


Figure 12 : Logigramme de la démarche diagnostique biologique d'une encéphalite à EBV.

Ainsi, ce travail a permis d'apporter pour la première fois une synthèse des données publiées sur les atteintes neurologiques liées à l'EBV dans la littérature à travers de multiples cas cliniques. Nous avons également montré les limites de la PCR EBV dans le LCR qui est pourtant considérée comme l'examen de laboratoire central au diagnostic, tout en mettant en évidence d'autres examens biologiques tels que la détermination de l'index de sécrétion intrathécale des anticorps anti-EBV qui pourrait potentiellement avoir toute sa place dans la démarche diagnostique de ces pathologies à faible prévalence.

C'est bien cette faible prévalence qui est la cause des limites de notre travail. Le très faible effectif de prélèvements pathologiques dont nous disposons ne nous a pas

permis de conclure avec certitude quant aux performances de l'index de sécrétion intrathécale et de faire ressortir des caractéristiques biologiques inhérentes aux pathologies neurologiques liées à l'EBV. De plus, nous disposons d'un faible nombre de diagnostics de certitude dans la littérature pouvant être utilisés comme référence.

Il conviendrait donc de réaliser de larges études multicentriques prospectives afin d'augmenter l'effectif de la cohorte de patients concernés et de réaliser une évaluation statistiquement fiable des outils biologiques de diagnostics. Cela permettrait d'optimiser le diagnostic de ces pathologies, de favoriser leur compréhension pour *in fine* en faciliter leur prise en charge.

Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Joris VOISIN

TITRE :

**LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES LIÉES AU VIRUS D'EPSTEIN-BARR :
SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA LITTÉRATURE ;
INTÉRÊT DES PCR EBV ET DE L'INDEX DE SÉCRÉTION INTRATHÉCALE DES
ANTICORPS ANTI-EBV DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN**

CONCLUSION :

Le virus d'Epstein-Barr est un *Herpesvirus* ubiquitaire dont la séroprévalence concerne plus de 95% de la population et qui est principalement connu pour son caractère oncogène ainsi que pour être impliqué dans les mononucléoses infectieuses des jeunes adultes. Les atteintes neurologiques liées au virus d'Epstein-Barr sont des maladies rares bien qu'elles représentent la septième étiologie des encéphalites infectieuses. Dans la littérature, elles sont essentiellement documentées par des publications rétrospectives de cas cliniques isolés. Ce travail a permis d'apporter pour la première fois une synthèse de ces données clinico-biologiques publiées, en particulier des cas d'encéphalites à EBV pour lesquelles l'imagerie fait ressortir fréquemment des atteintes au niveau des ganglions de la base, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral. Au niveau biologique, elles se manifestent par une pléiocytose lymphocytaire dans le LCR régulièrement accompagnée d'une hyperprotéinorachie modérée.

Le diagnostic des atteintes neurologiques liées au virus d'Epstein-Barr est particulièrement complexe et nécessite le concours de plusieurs examens biologiques dont la PCR EBV dans le LCR, considérée comme l'examen de laboratoire central au diagnostic. Dans cette thèse, nous avons répertorié tous les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive dans quatre laboratoires de centres hospitaliers pendant deux ans ainsi que les principales caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques associées à ces LCR. Ce travail a permis de

montrer que l'EBV était régulièrement présent dans les LCR dans d'autres contextes que les encéphalites liées à l'EBV, par exemple chez les patients infectés par le VIH, souffrant d'hémopathies lymphoïdes, de maladies auto-immunes systémiques ou de pathologies démyélinisantes. Cela démontre toutes les limites de la PCR EBV dans le LCR en termes de spécificité. En parallèle, nous avons mené une étude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer la sécrétion intrathécale des IgG anti-EBV. Cette analyse suggère que l'association de la PCR EBV dans le LCR à la sécrétion intrathécale des immunoglobulines anti-EBV offre des perspectives intéressantes dans la stratégie diagnostique des encéphalites liées à l'EBV. Ce travail mérite d'être complété en utilisant des cohortes plus importantes de patients pour lesquelles un diagnostic de certitude de troubles neurologiques impliquant l'EBV aura pu être établi. Ceci permettrait une évaluation statistiquement fiable des outils biologiques disponibles afin d'optimiser le diagnostic de ces pathologies pour *in fine* en faciliter leur compréhension ainsi que leur prise en charge.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 01/10/2021

LE DOYEN



Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :



Raphaële GERMI

Bibliographie

- [1] A. Epstein, « Burkitt lymphoma and the discovery of Epstein–Barr virus », *British Journal of Haematology*, vol. 156, n° 6, p. 777-779, 2012, doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09008.x.
- [2] A. Speck-Planche et M. Natalia D.S. Cordeiro, « Application of Bioinformatics for the Search of Novel Anti-Viral Therapies: Rational Design of Anti-Herpes Agents », *CBIO*, vol. 6, n° 1, p. 81-93, mars 2011, doi: 10.2174/157489311795222392.
- [3] J. Lupo, A. Fillipova, P. Morand, et R. Germi, « Virus d'Epstein-Barr et maladies associées », *Maladies Infectieuses Encyclopédie Médicochirurgicale*, n° Mise à jour III, juin 2021, doi: 10.1016/S1166-8598(21)82042-6.
- [4] Université Paris Descartes, « Les virus du groupe Herpesviridae », *Campus de microbiologie médicale*. <http://www.microbes-edu.org/etudiant/herpes.html> (consulté le juill. 07, 2021).
- [5] S. K. Dunmire, K. A. Hogquist, et H. H. Balfour, « Infectious Mononucleosis », *Curr Top Microbiol Immunol*, vol. 390, p. 211-240, 2015, doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9.
- [6] C. Besson, J. Lupo, C. Laurent, P. Morand, et S. Latour, « Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr », *Hématologie*, févr. 27, 2011. Consulté le: juill. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37195/syndromes-mononucleosiques-et-pathologies-hematolo>
- [7] L. Lymer, A. Maisonneuve, J.-F. Farine, A. Fenides, et R. Coche, « Rupture de rate spontanée au cours d'une mononucléose infectieuse », *Journal Européen des Urgences*, vol. 17, n° 4, p. 208-210, oct. 2004, doi: 10.1016/S0993-9857(04)96076-1.
- [8] P. L. Blanc, Ph. Pachoud, J. M. Marc, B. Bedock, et F. Ollat, « Myocardite au cours d'une mononucléose infectieuse », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 18, n° 4, p. 245-247, avr. 1988, doi: 10.1016/S0399-077X(88)80064-7.
- [9] B. Salayard *et al.*, « L'obstruction sévère des voies aériennes supérieures au cours de la mononucléose infectieuse : une urgence vitale », *Archives de pédiatrie*, vol. 8, sept. 2001. Consulté le: juill. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/4752/l-obstruction-severe-des-voies-aeriennes-superieur>
- [10] S. Darteyre, C. Ludwig, E. Jeziorski, J.-F. Schved, et M. Rodière, « Syndrome d'activation macrophagique et infection à virus d'Epstein-Barr chez l'enfant », *EM-Consulte*, vol. 40, n° Médecine et maladies infectieuses, p. 18-26, janv. 2010.
- [11] X. Nicolas *et al.*, « Ulcérations génitales au cours d'une primo-infection par le virus Epstein-Barr », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 26, nov. 2005, Consulté le: juill. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/37235/ulcerations-genitales-au-cours-d-une-primo-infecti>
- [12] F. Bruce, « Mononucléose infectieuse », *Précis de médecine interne de Netter*, vol.

Précis de médecine interne de Netter. p. 764, avr. 2011. Consulté le: août 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/287236/mononucleose-infectieuse>

[13] J. M. Seigneurin, « Apport du laboratoire dans l'infection à virus Epstein-Barr », *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, vol. 17, n° 1, p. 33-39, mars 2002, doi: 10.1016/S0923-2532(02)01164-X.

[14] M.-J. Kang *et al.*, « Infectious Mononucleosis Hepatitis in Young Adults: Two Case Reports », *Korean J Intern Med*, vol. 24, n° 4, p. 381-387, déc. 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.4.381.

[15] H. Kimura et J. I. Cohen, « Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease », *Front Immunol*, vol. 8, p. 1867, déc. 2017, doi: 10.3389/fimmu.2017.01867.

[16] J. Bourhis, « Cancer du nasopharynx (cavum) », *Encyclopédie Médicochirurgicale ORL*. 1999. Consulté le: juill. 07, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1288/cancer-du-nasopharynx-cavum>

[17] S. Alaoui Boukhris *et al.*, « Infection à l'Epstein-Barr virus et cancer gastrique : quelle association ? », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 66, p. S166-S167, mai 2018, doi: 10.1016/j.respe.2018.03.122.

[18] M. Segondy, « Infections virales chez les patients transplantés », *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2008, n° 403, p. 31-40, juin 2008, doi: 10.1016/S1773-035X(08)73333-1.

[19] R. Gressin, « La maladie de Hodgkin », <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>, févr. 2005.

[20] C. Houillier et K. Hoang-Xuan, « Lymphomes cérébraux primitifs », *La lettre du neurologue*, vol. XVII, n° 4, p. 124, avr. 2013.

[21] P. Aubry et B. alex Gaüzère, « Lymphome de Burkitt et lymphomes viro-associés », www.medecinetropicale.com, janv. 14, 2019. <http://medecinetropicale.free.fr/cours/burkitt.pdf>

[22] V. Leblond, S. Choquet, et M. Raphaël, « Lymphoproliférations après transplantation », *EMC - Hématologie*, vol. 1, n° 1, p. 1-8, janv. 2006, doi: 10.1016/S1155-1984(02)00042-0.

[23] I. de Haes, J. Versluis, K. H. Lam, J. L. M. Jongen, J. K. Doorduijn, et S. Kuipers, « Epstein-Barr virus infection or malignant lymphoma - what you see is not what you get », *Neth J Med*, vol. 77, n° 10, p. 370-372, déc. 2019.

[24] « Méningites, méningo-encéphalites chez l'adulte et l'enfant », *Collège des Enseignants de Neurologie*, sept. 20, 2016. <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/meningites-meningo-encephalites-ladulte-lenfant> (consulté le juill. 08, 2021).

[25] A. Venkatesan *et al.*, « Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium », *Clin Infect Dis*, vol. 57, n° 8, p. 1114-1128, oct. 2013, doi: 10.1093/cid/cit458.

[26] F. Jmor, H. C. Emsley, M. Fischer, T. Solomon, et P. Lewthwaite, « The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries », *Virology*, vol. 5,

p. 134, oct. 2008, doi: 10.1186/1743-422X-5-134.

[27] J. Granerod *et al.*, « Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study », *Lancet Infect Dis*, vol. 10, n° 12, p. 835-844, déc. 2010, doi: 10.1016/S1473-3099(10)70222-X.

[28] A. Mirand, I. Schuffnecker, M. Jeannoël, et C. Henquell, « « Y'a plus de saison ! » ... pour les entérovirus », *Société Française de Microbiologie*, juill. 08, 2020. <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/07/08/ya-plus-de-saison-pour-les-enterovirus/> (consulté le août 06, 2021).

[29] P. Hiroz *et al.*, « Mise à jour sur l'hépatite E », *Revue Médicale Suisse Gastroentérologie*, n° 396, sept. 2013, Consulté le: août 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-396/mise-a-jour-sur-l-hepatite-e>

[30] C. M. de Noordhout *et al.*, « The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis », *Lancet Infect Dis*, vol. 14, n° 11, p. 1073-1082, nov. 2014, doi: 10.1016/S1473-3099(14)70870-9.

[31] E. Honnorat, T. De Broucker, A. Mailles, J. P. Stahl, et le comité de pilotage et groupe des investigateurs, « Encephalitis due to Mycobacterium tuberculosis in France », *Med Mal Infect*, vol. 43, n° 6, p. 230-238, juin 2013, doi: 10.1016/j.medmal.2013.05.003.

[32] M. Le Maréchal *et al.*, « A Prospective Cohort Study to Identify Clinical, Biological, and Imaging Features That Predict the Etiology of Acute Encephalitis », *Clinical Infectious Diseases*, n° ciaa598, mai 2020, doi: 10.1093/cid/ciaa598.

[33] B. Joubert, T. Ritzenthaler, F. Dailler, et F. Ducray, « Encéphalites auto-immunes et encéphalites paranéoplasiques : ce que le réanimateur doit savoir », *Méd. Intensive Réa*, nov. 2016, doi: 10.1007/s13546-016-1240-1.

[34] J. A. Corsellis, G. J. Goldberg, et A. R. Norton, « "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma », *Brain*, vol. 91, n° 3, p. 481-496, sept. 1968, doi: 10.1093/brain/91.3.481.

[35] J. Dalmau et F. Graus, « Antibody-Mediated Encephalitis », *New England Journal of Medicine*, vol. 378, n° 9, p. 840-851, mars 2018, doi: 10.1056/NEJMra1708712.

[36] R. Sonnevile et M. Wolff, « Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves », *Réanimation*, vol. 16, n° 6, p. 452-462, oct. 2007, doi: 10.1016/j.reaurg.2007.09.004.

[37] H. Prüss *et al.*, « Retrospective analysis of NMDA receptor antibodies in encephalitis of unknown origin », *Neurology*, vol. 75, n° 19, p. 1735-1739, nov. 2010, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fc2a06.

[38] P. G. E. Kennedy, P.-L. Quan, et W. I. Lipkin, « Viral Encephalitis of Unknown Cause: Current Perspective and Recent Advances », *Viruses*, vol. 9, n° 6, p. 138, juin 2017, doi: 10.3390/v9060138.

[39] D. R. Chadwick, « Viral meningitis », *British Medical Bulletin*, vol. 75-76, n° 1, p. 1-14,

janv. 2005, doi: 10.1093/bmb/ldh057.

[40] J. E. Greenlee, « Méningite virale - Troubles neurologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, déc. 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/m%C3%A9ningite/m%C3%A9ningite-virale> (consulté le juill. 09, 2021).

[41] R. Courseau, C. Ourghanlian, D. Sismeiro, et M. Louis, « Infections du SNC », in *Infectiologie*, VG éditions., vol. 2e édition, Paris, 2015, p. 5.

[42] J. P. Stahl *et al.*, « Guidelines on the management of infectious encephalitis in adults », *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 47, n° 3, p. 179-194, mai 2017, doi: 10.1016/j.medmal.2017.01.005.

[43] E. Thouvenot, « Démarche diagnostique devant une myélopathie focale et extensive », présenté à DES de neurologie, CHU de Nîmes, 2012. [En ligne]. Disponible sur: https://www.cen-neurologie.fr/files/files/enseignement/cours-seminaires/sudouest/Thouvenot_Sud-Ouest%2022-03-2012.pdf

[44] M. Rubin, « Myélite transverse aiguë - Troubles neurologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, janv. 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re/my%C3%A9lite-transverse-aigu%C3%AB> (consulté le juill. 09, 2021).

[45] F. Raschilas *et al.*, « Outcome of and Prognostic Factors for Herpes Simplex Encephalitis in Adult Patients: Results of a Multicenter Study », *CLIN INFECT DIS*, vol. 35, n° 3, p. 254-260, août 2002, doi: 10.1086/341405.

[46] A. R. Tunkel *et al.*, « The Management of Encephalitis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 47, n° 3, p. 303-327, août 2008, doi: 10.1086/589747.

[47] J.-P. Picard, A. Lala, et G. Masone, « Méningite récurrente de Mollaret », *Ann. Fr. Med. Urgence*, vol. 7, n° 1, p. 50-51, févr. 2017, doi: 10.1007/s13341-017-0704-2.

[48] A. Daumas *et al.*, « Une méningite récurrente », *Médecine thérapeutique*, vol. 24, n° 1, p. 50-52, janv. 2018, doi: 10.1684/met.2017.0642.

[49] A. M. Arvin, « Varicella-zoster virus. », *Clin Microbiol Rev*, vol. 9, n° 3, p. 361-381, juill. 1996.

[50] S. R. Preblud, « Varicella: complications and costs », *Pediatrics*, vol. 78, n° 4 Pt 2, p. 728-735, oct. 1986.

[51] G. Fleisher, W. Henry, M. McSorley, A. Arbeter, et S. Plotkin, « Life-threatening complications of varicella », *Am J Dis Child*, vol. 135, n° 10, p. 896-899, oct. 1981, doi: 10.1001/archpedi.1981.02130340008004.

[52] S. E. Straus *et al.*, « NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention », *Ann Intern Med*, vol. 108, n° 2, p. 221-237, févr. 1988, doi: 10.7326/0003-4819-108-2-221.

- [53] A. Ballerie *et al.*, « Infections du système nerveux central à varicelle-zona virus : caractéristiques, évolution et tolérance de fortes doses d'aciclovir intraveineux », *La Revue de Médecine Interne*, vol. 38, p. A98-A99, juin 2017, doi: 10.1016/j.revmed.2017.03.101.
- [54] Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, « Les Herpesviridae (HSV et VZV) », www.chups.jussieu.fr. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/oldpoly/POLY.Chp.2.3.html> (consulté le août 06, 2021).
- [55] B. K. Kleinschmidt-DeMasters et D. H. Gilden, « The Expanding Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System », *Brain Pathology*, vol. 11, n° 4, p. 440-451, oct. 2001, doi: 10.1111/j.1750-3639.2001.tb00413.x.
- [56] P. I. Rafailidis, E. G. Mourtzoukou, I. C. Varbobitis, et M. E. Falagas, « Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review », *Virology*, vol. 5, n° 1, p. 47, déc. 2008, doi: 10.1186/1743-422X-5-47.
- [57] D. Orlikowski *et al.*, « Guillain-Barre Syndrome following Primary Cytomegalovirus Infection: A Prospective Cohort Study », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 52, n° 7, p. 837-844, avr. 2011, doi: 10.1093/cid/cir074.
- [58] M. A. Colombier et F. Bourdain, « Atteintes neurologiques dues au virus HHV-6 », *MISE AU POINT*, vol. La lettre de l'infectiologue, p. 5, oct. 2016.
- [59] J. W. Said, T. Tasaka, S. de Vos, et H. P. Koeffler, « Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus type 8 encephalitis in HIV-positive and -negative individuals », *AIDS*, vol. 11, n° 9, p. 1119-1122, juill. 1997, doi: 10.1097/00002030-199709000-00006.
- [60] A. Johansen, « Serous meningitis and infectious mononucleosis », *Acta Medica Scandinavica*, n° 76, p. 269-272, 1931.
- [61] S. H. Epstein, « Involvement of central nervous system in case of glandular fever », *New England Journal of Medicine*, n° 205, p. 1238-1241, 1931.
- [62] H. B. Jenson, « Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis », *Curr Opin Pediatr*, vol. 12, n° 3, p. 263-268, juin 2000, doi: 10.1097/00008480-200006000-00016.
- [63] H. C. Jha *et al.*, « Gammaherpesvirus Infection of Human Neuronal Cells », *mBio*, vol. 6, n° 6, déc. 2015, doi: 10.1128/mBio.01844-15.
- [64] P. Dyachenko, O. Smiianova, V. Kurhanskaya, A. Oleshko, et A. Dyachenko, « Epstein-barr virus-associated encephalitis in a case-series of more than 40 patients », *Wiad Lek*, vol. 71, n° 6, p. 1224-1230, 2018.
- [65] H. Cheng, D. Chen, X. Peng, P. Wu, L. Jiang, et Y. Hu, « Clinical characteristics of Epstein-Barr virus infection in the pediatric nervous system », *BMC Infect Dis*, vol. 20, n° 1, p. 886, déc. 2020, doi: 10.1186/s12879-020-05623-1.
- [66] F. Derler, S. Seidel, et D. Bengel, « Fulminante EBV-Meningoenzephalitis: Gutes klinisches Outcome bei einer jungen, immunkompetenten Frau », *Nervenarzt*, vol. 88, n° 10, p. 1186-1191, oct. 2017, doi: 10.1007/s00115-017-0381-4.

- [67] J. Behr, M. Schaefer, E. Littmann, R. Klingebiel, et A. Heinz, « Psychiatric symptoms and cognitive dysfunction caused by Epstein-Barr virus-induced encephalitis », *Eur Psychiatry*, vol. 21, n° 8, p. 521-522, déc. 2006, doi: 10.1016/j.eurpsy.2005.02.008.
- [68] M. Mühlau, S. Bülow, H. Stimmer, H. Schätzl, et A. Berthele, « Seronegative Epstein-Barr virus myeloradiculitis in an immunocompetent 72-year-old woman », *Neurology*, vol. 65, n° 8, p. 1329-1330, oct. 2005, doi: 10.1212/01.wnl.0000180408.66112.58.
- [69] M. Khalil *et al.*, « Epstein-Barr virus encephalitis presenting with a tumor-like lesion in an immunosuppressed transplant recipient », *J Neurovirol*, vol. 14, n° 6, p. 574-578, nov. 2008, doi: 10.1080/13550280802345715.
- [70] A. Biebl *et al.*, « Fatal Epstein-Barr virus encephalitis in a 12-year-old child: an underappreciated neurological complication? », *Nat Clin Pract Neurol*, vol. 5, n° 3, p. 171-174, mars 2009, doi: 10.1038/ncpneuro1043.
- [71] J. Garré, M. Sprengers, D. Van Melkebeke, et G. Laureys, « EBV-NMDA double positive encephalitis in an immunocompromised patient », *J Neurol Sci*, vol. 396, p. 76-77, janv. 2019, doi: 10.1016/j.jns.2018.11.001.
- [72] L. Seynaeve, J. Caekebeke, et G. Cypers, « A fatal case of Epstein Barr encephalitis presenting as fever of unknown origin », *Acta Neurol Belg*, vol. 113, n° 1, p. 91-94, mars 2013, doi: 10.1007/s13760-012-0168-0.
- [73] A. Vince *et al.*, « Virological and immunological characteristics of fatal Epstein-Barr virus mononucleosis in a 17-year-old Caucasian male presenting with meningoencephalitis and hemophagocytic syndrome », *J Neurovirol*, vol. 13, n° 4, p. 389-396, août 2007, doi: 10.1080/13550280701447042.
- [74] J. Barón Sánchez, S. Herrero Velázquez, M. Ruiz Piñero, M. I. Pedraza Hueso, S. Rojo Rello, et Á. L. Guerrero Peral, « Encefalitis por el virus de Epstein-Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía », *RevNeurol*, vol. 57, n° 10, p. 451, 2013, doi: 10.33588/rn.5710.2013188.
- [75] G. Aznar Laín, A. Martínez Roig, E. Castejón Ponce, N. López Segura, C. Muñoz Almagro, et M. Bonet Alcaina, « Meningoencefalitis por virus Epstein-Barr en niño sano », *An Pediatr (Barc)*, vol. 72, n° 6, p. 445-446, juin 2010, doi: 10.1016/j.anpedi.2010.03.007.
- [76] P. Cubo, M. Abad, J. Vergas, et V. Estrada, « Posible encefalitis por el virus de Epstein-Barr en un paciente infectado por el VIH », *Enferm Infecc Microbiol Clin*, vol. 25, n° 7, p. 491-492, août 2007, doi: 10.1157/13108714.
- [77] F. Bazzino Rubio, M. Gonzalez Betlza, G. Gonzalez Rabelino, et O. Bello Pedrosa, « Optic neuritis following Epstein-Barr virus encephalitis in immunocompetent children: A case report », *Neurologia*, vol. 32, n° 2, p. 129-131, mars 2017, doi: 10.1016/j.nrleng.2015.03.018.
- [78] I. Engelmann *et al.*, « Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report », *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 76, n° 2, p. 232-234, juin 2013, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.024.
- [79] C. Follet-Bouhamed, A. Nassimi, S. Troller, M. N. Loiseau-Corvez, et M. Berthier, « Une

cause d'encéphalite aiguë : la primo-infection au virus d'Epstein-Barr », p. 4.

- [80] E. Polilli *et al.*, « Rapidly progressive and fatal EBV-related encephalitis in a patient with advanced HIV-1 infection at presentation: a case report and review of the literature », p. 6.
- [81] D. Francisci *et al.*, « Acute fatal necrotizing hemorrhagic encephalitis caused by Epstein-Barr virus in a young adult immunocompetent man », *J Neurovirol*, vol. 10, n° 6, p. 414-417, déc. 2004, doi: 10.1080/13550280490521050.
- [82] G. Riemer *et al.*, « Encefalitt etter akutt Epstein-Barr-virusinfeksjon », *Tidsskrift for Den norske legeforening*, juin 2001, Consulté le: sept. 16, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://tidsskriftet.no/2001/06/klinikk-og-forskning/encefalitt-etter-akutt-epstein-barr-virusinfeksjon>
- [83] M. T. Koning, T. Brik, R. Hagenbeek, et I. van den Wijngaard, « A case of fulminant Epstein-Barr virus encephalitis in an immune-competent adult », *J. Neurovirol.*, vol. 25, n° 3, p. 422-425, juin 2019, doi: 10.1007/s13365-018-0718-1.
- [84] B. B. Ascensão, A. C. Gonçalves, N. Luís, J. Sá, A. P. Brito, et J. M. Poças, « Epstein-Barr virus hemorrhagic meningoencephalitis: case report and review of the literature », *J Neurovirol*, vol. 22, n° 5, p. 695-698, oct. 2016, doi: 10.1007/s13365-016-0430-y.
- [85] L. Raman et M. Nelson, « Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection », *J Clin Virol*, vol. 59, n° 4, p. 264-267, avr. 2014, doi: 10.1016/j.jcv.2014.01.018.
- [86] S.-W. Ahn, Y. C. Youn, O.-S. Kwon, D.-W. Ahn, et J.-J. Sung, « Acute viral encephalitis co-existing with fulminant hepatitis caused by Epstein-Barr virus », *Intern Med J*, vol. 44, n° 7, p. 710-712, juill. 2014, doi: 10.1111/imj.12461.
- [87] S. HASHEMIAN, F. ASHRAFZADEH, J. AKHONDIAN, et M. BEIRAGHI TOOSI, « Epstein-Barr Virus Encephalitis: A Case Report », *Iran J Child Neurol*, vol. 9, n° 1, p. 107-110, 2015.
- [88] G. Akkoc *et al.*, « Epstein-Barr Virus Encephalitis in an Immunocompetent Child: A Case Report and Management of Epstein-Barr Virus Encephalitis », *Case Rep Infect Dis*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/7549252.
- [89] T. Çelik *et al.*, « Epstein-Barr virus encephalitis with substantia nigra involvement », *J Pediatr Neurosci*, vol. 10, n° 4, p. 401-403, 2015, doi: 10.4103/1817-1745.174436.
- [90] F. Gurbuz, B. Gurbuz, A. Cayir, et H. Tezer, « Epstein-Barr Virus Encephalitis in Infancy », *West Indian Med J*, vol. 63, n° 2, p. 206-207, mars 2014, doi: 10.7727/wimj.2014.021.
- [91] S. Zhang, J. Feng, et Y. Shi, « Transient widespread cortical and splenic lesions in acute encephalitis/encephalopathy associated with primary Epstein-Barr virus infection », *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 42, p. 7-10, janv. 2016, doi: 10.1016/j.ijid.2015.11.009.
- [92] L. Huang, X. Zhang, et X. Fang, « Case Report: Epstein-Barr Virus Encephalitis

Complicated With Brain Stem Hemorrhage in an Immune-Competent Adult », *Front. Immunol.*, vol. 12, 2021, doi: 10.3389/fimmu.2021.618830.

[93] J. Han, Z. Kang, Y. Xie, H. Li, H. Yan, et X. Song, « Acute diffuse edematous-hemorrhagic Epstein–Barr virus meningoencephalitis », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 51, déc. 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000018070.

[94] R. Hou, J. Wu, D. He, Y. Yan, et L. Li, « Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis associated with reactivated Epstein–Barr virus infection in pediatric patients », *Medicine (Baltimore)*, vol. 98, n° 20, mai 2019, doi: 10.1097/MD.00000000000015726.

[95] Y. Y. Jang et K. H. Lee, « Transient asymptomatic white matter lesions following Epstein-Barr virus encephalitis », *Korean J Pediatr*, vol. 54, n° 9, p. 389-393, sept. 2011, doi: 10.3345/kjp.2011.54.9.389.

[96] J. Kalita, P. K. Maurya, B. Kumar, et U. K. Misra, « Epstein Barr virus encephalitis: clinical diversity and radiological similarity », *Neurol India*, vol. 59, n° 4, p. 605-607, août 2011, doi: 10.4103/0028-3886.84347.

[97] A. G. Mathew et Y. Parvez, « Fulminant Epstein Barr virus encephalitis », *Indian Pediatr*, vol. 50, n° 4, p. 418-419, avr. 2013, doi: 10.1007/s13312-013-0101-5.

[98] S. Sabat, A. Agarwal, T. Zacharia, S. Labib, et J. Yousef, « Epstein–Barr virus encephalitis presenting as cerebellar hemorrhage », *Neuroradiol J*, vol. 28, n° 6, p. 555-558, déc. 2015, doi: 10.1177/1971400915609349.

[99] Y. Tsuruyama, N. Mori, S. Yoshida, et T. Hayashi, « Epstein-Barr virus-related encephalitis in a young woman: A case report », *J Infect Chemother*, vol. 26, n° 7, p. 741-744, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jiac.2020.02.005.

[100] S. Takeuchi *et al.*, « Hemorrhagic encephalitis associated with Epstein-Barr virus infection », *J Clin Neurosci*, vol. 17, n° 1, p. 153-154, janv. 2010, doi: 10.1016/j.jocn.2009.03.043.

[101] M. Sanefuji *et al.*, « Epstein-Barr virus-associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child », *J Child Neurol*, vol. 23, n° 9, p. 1072-1077, sept. 2008, doi: 10.1177/0883073808315414.

[102] B. MacDonald, Y. Diamond, K. McCloskey, et J. Standish, « Probable acute Epstein-Barr virus encephalitis in a 6-year-old girl », *J Paediatr Child Health*, vol. 53, n° 12, p. 1233-1235, déc. 2017, doi: 10.1111/jpc.13642.

[103] J. S. Y. Lau *et al.*, « Epstein-Barr virus encephalitis in solid organ transplantation », *New Microbiol*, vol. 40, n° 3, p. 212-217, juill. 2017.

[104] S. A. Borg, A. Tonkin, T. Kleinig, et M. Waters, « Unusual presentation of Epstein-Barr virus encephalitis in an older patient with a dramatic clinical response to intravenous immunoglobulin », *Intern Med J*, vol. 45, n° 8, p. 879-881, août 2015, doi: 10.1111/imj.12834.

[105] J. M. Trevillyan, A. A. Mahony, C. McLean, et J. F. Hoy, « Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: a diagnostic and therapeutic challenge », *Antivir Ther*, vol. 18, n° 2, p. 257-261, 2013, doi:

10.3851/IMP2451.

- [106] E. Grillo, R. J. M. da Silva, et J. H. Barbato Filho, « Epstein-Barr virus acute encephalomyelitis in a 13-year-old boy », *Eur J Paediatr Neurol*, vol. 12, n° 5, p. 417-420, sept. 2008, doi: 10.1016/j.ejpn.2007.10.016.
- [107] R. M. Queiroz, L. Z. Lauar, C. H. Miyake, L. G. Abud, et R. G. G. de Oliveira, « Acute Epstein-Barr virus encephalitis in an immunocompetent adolescent patient », *Arq Neuropsiquiatr*, vol. 75, n° 7, p. 489-490, juill. 2017, doi: 10.1590/0004-282X20170080.
- [108] I. M. Peña Castellanos et J. D. Santana Porras, « Encefalitis severa por el virus de Epstein-Barr en paciente inmunocompetente: reporte de caso », *Acta Neurol. Colomb.*, vol. 35, n° 1, p. 30-35, mars 2019, doi: 10.22379/24224022230.
- [109] F. Alarcón, G. Dueñas, et A. Lees, « Encephalitis lethargica due to Epstein-Barr virus infection », *Mov Disord*, vol. 26, n° 11, p. 2132-2134, sept. 2011, doi: 10.1002/mds.23772.
- [110] F. Zarlisht, M. Salehi, M. Abu-Hishmeh, et M. Khan, « Encephalitis treatment – a case report with long-term follow-up of EBV PCR in cerebrospinal fluid », *Int J Gen Med*, vol. 10, p. 371-373, oct. 2017, doi: 10.2147/IJGM.S143335.
- [111] J. A. Stone, B. M. Knoll, et D. Farmakiotis, « Relapsing EBV encephalitis in a renal transplant recipient », *IDCases*, vol. 10, p. 83-87, sept. 2017, doi: 10.1016/j.idcr.2017.09.009.
- [112] J. M. Babik, S. Katrak, S. Miller, M. Shah, et P. Chin-Hong, « Epstein-Barr virus encephalitis in a renal transplant recipient manifesting as hemorrhagic, ring-enhancing mass lesions », *Transpl Infect Dis*, vol. 17, n° 5, p. 744-750, oct. 2015, doi: 10.1111/tid.12431.
- [113] E. Pilly, O. Épaulard, R. Le Berre, C. Chirouze, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie*. 2019.
- [114] H. A. Gonzalez-Usigli, « Revue générale des troubles du mouvement et des troubles cérébelleux - Troubles neurologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*, mai 2020. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/troubles-du-mouvement-et-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux/revue-g%C3%A9n%C3%A9rale-des-troubles-du-mouvement-et-des-troubles-c%C3%A9r%C3%A9belleux> (consulté le sept. 01, 2021).
- [115] P. N. Britton *et al.*, « Consensus guidelines for the investigation and management of encephalitis in adults and children in Australia and New Zealand: Consensus guidelines for encephalitis », *Intern Med J*, vol. 45, n° 5, p. 563-576, mai 2015, doi: 10.1111/imj.12749.
- [116] G. Tibbling, H. Link, et S. Ohman, « Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values », *Scand J Clin Lab Invest*, vol. 37, n° 5, p. 385-390, sept. 1977, doi: 10.1080/00365517709091496.
- [117] H. Reiber et P. Lange, « Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain », *Clin Chem*, vol. 37, n° 7, p. 1153-1160, juill. 1991.
- [118] S. J. C. Stevens, I. Pronk, et J. M. Middeldorp, « Toward Standardization of Epstein-

Barr Virus DNA Load Monitoring: Unfractionated Whole Blood as Preferred Clinical Specimen », *J Clin Microbiol*, vol. 39, n° 4, p. 1211-1216, avr. 2001, doi: 10.1128/JCM.39.4.1211-1216.2001.

[119] C. Casiraghi, K. Dorovini-Zis, et M. S. Horwitz, « Epstein-Barr virus infection of human brain microvessel endothelial cells: a novel role in multiple sclerosis », *J Neuroimmunol*, vol. 230, n° 1-2, p. 173-177, janv. 2011, doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.08.003.

[120] S. S. Soldan et P. M. Lieberman, « Epstein-Barr Virus Infection in the Development of Neurological Disorders », *Drug Discov Today Dis Models*, vol. 32, n° Pt A, p. 35-52, 2020, doi: 10.1016/j.ddmod.2020.01.001.

[121] J. B. Harley *et al.*, « Transcription factors operate across disease loci, with EBNA2 implicated in autoimmunity », *Nat Genet*, vol. 50, n° 5, p. 699-707, mai 2018, doi: 10.1038/s41588-018-0102-3.

[122] T. Lehrnbecher, B. Chittka, R. Nanan, S. Seidenspinner, H. W. Kreth, et V. Schuster, « Activated T lymphocytes in the cerebrospinal fluid of a patient with Epstein-Barr virus-associated meningoencephalitis », *Pediatr Infect Dis J*, vol. 15, n° 7, p. 631-633, juill. 1996, doi: 10.1097/00006454-199607000-00016.

[123] M. Häusler, V. T. Ramaekers, M. Doenges, K. Schweizer, K. Ritter, et L. Schaade, « Neurological complications of acute and persistent Epstein-Barr virus infection in paediatric patients », *J Med Virol*, vol. 68, n° 2, p. 253-263, oct. 2002, doi: 10.1002/jmv.10201.

[124] A. Weinberg, S. Li, M. Palmer, et K. L. Tyler, « Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system », *Ann Neurol*, vol. 52, n° 5, p. 543-548, nov. 2002, doi: 10.1002/ana.10321.

[125] M. D. Fellner *et al.*, « Circulating Epstein-Barr virus (EBV) in HIV-infected patients and its relation with primary brain lymphoma », *Int J Infect Dis*, vol. 11, n° 2, p. 172-178, mars 2007, doi: 10.1016/j.ijid.2006.04.001.

[126] P. D. Ling *et al.*, « Epstein-Barr virus DNA loads in adult human immunodeficiency virus type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy », *Clin Infect Dis*, vol. 37, n° 9, p. 1244-1249, nov. 2003, doi: 10.1086/378808.

[127] C. Visco *et al.*, « Epstein-Barr virus DNA load in chronic lymphocytic leukemia is an independent predictor of clinical course and survival », *Oncotarget*, vol. 6, n° 21, p. 18653-18663, juin 2015.

[128] M. Quaglia, G. Merlotti, M. De Andrea, C. Borgogna, et V. Cantaluppi, « Viral Infections and Systemic Lupus Erythematosus: New Players in an Old Story », *Viruses*, vol. 13, n° 2, p. 277, févr. 2021, doi: 10.3390/v13020277.

[129] A. Hassani, J. R. Corboy, S. Al-Salam, et G. Khan, « Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells », *PLoS One*, vol. 13, n° 2, p. e0192109, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192109.

[130] M. Sanefuji *et al.*, « Epstein-Barr virus-associated meningoencephalomyelitis: intrathecal reactivation of the virus in an immunocompetent child », *J Child Neurol*, vol. 23, n° 9, p. 1072-1077, sept. 2008, doi: 10.1177/0883073808315414.

[131] G. Tibbling, H. Link, et S. Öhman, « Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference values », p. 6, 1977.

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Joris VOISIN

**LES ATTEINTES NEUROLOGIQUES LIÉES AU VIRUS D'EPSTEIN-BARR :
SYNTHÈSE DES DONNÉES CLINICO-BIOLOGIQUES DE LA LITTÉRATURE ;
INTÉRÊT DES PCR EBV ET DE L'INDEX DE SÉCRÉTION INTRATHÉCALE DES
ANTICORPS ANTI-EBV DANS LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN**

RÉSUMÉ

Les atteintes neurologiques liées au virus d'Epstein-Barr sont des maladies rares bien qu'elles représentent la septième étiologie des encéphalites infectieuses selon certaines sources. Dans la littérature, elles sont essentiellement documentées par des publications rétrospectives de cas cliniques isolés. Ce travail a permis d'apporter pour la première fois une synthèse de ces données clinico-biologiques publiées, en particulier pour les encéphalites à EBV.

Le diagnostic des atteintes neurologiques liées au virus d'Epstein-Barr est particulièrement complexe et nécessite le concours de plusieurs examens biologiques dont la PCR EBV dans le LCR, considérée comme l'examen de laboratoire central au diagnostic. Dans ce travail, nous avons répertorié tous les LCR ayant présenté une charge virale EBV positive dans quatre laboratoires de centres hospitaliers français pendant deux ans, ainsi que les principales caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques associées à ces LCR. Ce travail a montré que l'EBV était régulièrement présent dans les LCR dans d'autres contextes que les encéphalites liées à l'EBV, ce qui démontre toutes les limites de la PCR EBV dans le LCR en termes de spécificité. En parallèle, nous avons mené une étude rétrospective dont l'objectif était d'évaluer la sécrétion intrathécale des IgG anti-EBV. Ce travail suggère que l'association de la PCR EBV dans le LCR à la sécrétion intrathécale des immunoglobulines anti-EBV offre des perspectives intéressantes dans la stratégie diagnostique des encéphalites liées à l'EBV.

MOTS-CLÉS : EBV, Encéphalites, Diagnostic, PCR, Virologie, Neurologie

FILIÈRE : Biologie médicale