

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 20 décembre 2023

Par Hadile MUTAR

Née le 14 juin 1985 à PARIS XV^e

INFECTION CHRONIQUE ACTIVE A EBV : CASE REPORT ET SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Thèse dirigée par Pr Anne-Laure FAUCHAIS

Examineurs :

Mr. le Professeur Arnaud JACCARD

Mme. le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS

Mr. le Professeur Kim LY

Mme. le Docteur Holy BEZANAHARY

Président
Directrice de thèse
Juge
Membre invitée



Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 décembre 2023

Par Hadile MUTAR

Née le 14 juin 1985 à PARIS XVe

INFECTION CHRONIQUE ACTIVE A EBV : CASE REPORT ET SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Thèse dirigée par Pr Anne-Laure FAUCHAIS

Examineurs :

Mr le Professeur Arnaud JACCARD

Mme le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS

Mr le Professeur Kim LY

Mme le Docteur Holy BEZANAHARY

Président

Directrice de thèse

Juge

Membre invitée



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Asseseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIESTA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément
HERAULT Kévin
RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

A mon père,

Je dédie cette thèse à la **mémoire de mon père**.

A toi qui est parti si jeune, à toi qui n'a jamais pu finir la rédaction de ton travail doctoral, à toi qui me manque chaque jour de ma vie, j'aimerais te rendre hommage à travers ce travail.

Finaliser cette thèse a été une des épreuves la plus compliquée dans mon psychisme : de blocages en désespoir, en passant par les doutes les plus incroyables, cette thèse m'a fait véritablement souffrir pendant de longues années et je m'en libère enfin.

Tu es mon modèle pour la défense d'une des valeurs qui t'était la plus précieuse et qui t'a coûté la Vie : La Liberté. Dans ton sillage, j'aspire à défendre des valeurs humanistes.

Depuis que tu es parti, j'ai appris à lire et à écrire, j'ai fait de belles études, pris soin des plus vulnérables. J'espère que tu es fier de moi.

Penser à toi pendant la rédaction de ce travail m'a donné une force très particulière. Je te remercie de veiller sur nous. Et j'espère bientôt concrétiser un des projets qui me tient le plus à cœur, celui de retrouver l'endroit où tu reposes, pour être soulagée, enfin...

Je t'aime Papa.

Au peuple syrien,

Terre de mes ancêtres. Peuple de l'exil. A cette souffrance sans nom qui s'est abattue sur toi. A cette génération sacrifiée et martyrisée. A ces enfants qu'on prive des droits les plus fondamentaux. Comme tant d'autres sur Terre. Tu renaîtras de tes cendres.

A tous ceux qui sont partis sans pouvoir vous dire au revoir : je pense à vous.

A tous ces enfants que j'ai croisés, que j'ai soignés et dont je vais continuer à prendre soin tout au long de ma vie. Je m'engage à le faire avec humilité et du mieux que je le peux.

Et j'aspire à défendre vos droits en toutes circonstances.

Vous m'apprenez tellement, chaque jour.

A nous de vous transmettre ce qu'il y a de plus beau. Vous le méritez.

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse,

Madame le Professeur Anne-Laure FAUCHAIS,
Professeur des Universités de Médecine Interne
Praticien Hospitalier
Chef de service de la Médecine interne et Polyclinique
CHU Dupuytren – Limoges

Merci de me faire l'immense honneur de diriger cette thèse.

Comment ne pas avoir pensé plus tôt à toi ?

Merci de m'avoir apporté cette aide si précieuse pour que cet é-n-ième sujet de these (je ne les compte plus) ne soit pas voué à l'échec.

Merci pour ce sujet qui m'a finalement beaucoup intéressée !

Un aboutissement des plus improbables. Mais j'y suis enfin.

Tout comme je te remercie de m'avoir fait confiance à l'époque où j'étais une interne de pédiatrie quelque peu perdue dans ce grand service de médecine interne Adulte.

C'était incontestablement le meilleur stage de ma maquette !

Merci pour ta BIENVEILLANCE, ton ENTHOUSIASME permanent, ta JOIE DE VIVRE CONTAGIEUSE et ta FINESSE D'ESPRIT. Et ce naturel qui fluidifie la communication entre nous deux.

« **Envoles toi de ces pages** ».

Je m'autorise enfin à finir cette thèse ! Et c'est en partie grâce à toi.

Merci pour ton soutien infailible tout au long de ce travail.

Ton HUMILITE est un modèle pour moi.

Je te souhaite du bonheur à l'infini. Tu le mérites tellement.

Sois assurée Anne-Laure de ma reconnaissance éternelle et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Arnaud Jaccard,
Professeur des Universités d'Hématologie
Praticien Hospitalier
Chef de service d'Hématologie Clinique et de thérapie cellulaire
CHU Dupuytren - Limoges

Merci de me faire l'immense honneur d'être le président de mon jury de thèse.

Je vous remercie pour ce temps précieux que vous avez pris pour répondre à mes innombrables questions sur la CAEBV ! Vous avez rendu la compréhension de ce sujet compliqué plus accessible.

Je n'ai pas eu la chance de travailler à vos côtés mais je suis certaine que j'aurais appris énormément de choses.

Merci pour votre bienveillance.

Soyez assuré Pr Jaccard de ma gratitude et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Kim LY,
Professeur des Universités de Médecine Interne
Praticien Hospitalier
CHU Dupuytren - Limoges

Merci de me faire l'immense honneur d'être dans mon jury de thèse.

Je suis heureuse de t'y retrouver. Je garde le souvenir de la puissance de tes interrogatoires, de ton calme et de ton humour en toutes circonstances.

Mais aussi du Syndrome de Sweet, de l'allergie aux piqûres d'oursin et du déficit en ALDH2 !
Ta pédagogie laisse des traces.

Une de tes phrases résonne toujours dans mon esprit : « **Stay Humble** ».
Chaque journée passée avec des patients m'en rappelle l'importance.

Sois assuré Kim de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Holy Bezanahary,

Praticien Hospitalier
CHU Dupuytren - Limoges

Merci de me faire l'immense honneur d'être dans mon jury de thèse.

Comment me souhaiter la bienvenue en médecine Interne Adulte et me mettre dans le bain : avec une maladie de Kikuchi-Fujimoto !

Cliquetis de tes bracelets et parfum de verveine ... et plus sérieusement : toutes ces pathologies, les liens entre tous les symptômes, tes prises de notes incroyables et la clinique, encore et toujours. Merci pour ton encadrement de qualité.

Merci de m'avoir offert une belle place dans votre grande famille de la médecine interne. Ton encadrement a fait de moi un bon médecin !

Merci d'être cette si belle personne Holy. Je t'apprécie sincèrement. Tu as une place particulière dans mon cœur. Toi seule sait.

Sois assurée Holy de mon admiration et de mon profond respect.

A ma famille,

A ma mère,

Maman, ta patience et ta combativité font que je suis cette femme aujourd'hui. Je sais le poids de tes sacrifices pour nous élever seule, je sais combien la vie manque de mesure parfois. Je n'ai aucun mot pour te remercier d'être cette mère forte, intelligente et généreuse à nos côtés. Je sais que tu t'es beaucoup inquiétée de ne pas me voir soutenir une thèse et de me voir ainsi tétanisée. J'en suis sincèrement désolée. Mais j'y suis enfin. Je t'aime Yamo.

A mes frères,

Kinan, merci de ton soutien logistique en toutes circonstances. Pense à ton bonheur avant tout. Regarder tes jumeaux grandir est un vrai plaisir ; **Waël** et **Evan**, je vous souhaite de vivre une enfance pleine d'insouciance et je me réjouis de partager un tas de choses avec vous. Je t'aime frérot et je vous aime les twins.

Khaled, merci pour tous tes partages autour du bien-être et pour nos discussions philosophiques. Je te sais combien en décalage avec la société dans laquelle on vit. Mais je te souhaite vraiment de te réaliser dans ce qui te porte le plus. Let your heart guide you. Tout va s'arranger. Je t'aime frérot.

A mon mari Enzo, Amore della mia Vita,

Te rencontrer en mission Humanitaire a été un des plus beaux cadeaux que la vie m'ait faits. C'est une évidence : il ne s'agissait pas d'un hasard, nous avons juste rendez-vous au cœur de cette misère humaine pour nous trouver.

Hubby, je te remercie pour tous ces beaux moments passés ensemble mais aussi pour les périodes compliquées qui nous poussent à la remise en question. Je sais combien me voir enlisée dans ce travail de thèse a pesé sur le « nous » et combien tu t'es senti démuni devant mes difficultés. Je m'excuse de tout ce temps précieux que j'ai gâché.

Merci de ton soutien, de ta bienveillance, de ta générosité et de ton amour.

Je nous souhaite une vie pleine de challenges et de beaux projets, tout en continuant à prendre soin des autres sans trop nous oublier... ! J'ai confiance en la Vie. Ti Amo Enzo.

A ma belle-mère, La Nonna, merci pour ta bonne humeur, pour toutes tes belles attentions à mon égard et pour tes encouragements. Prendiamo un caffè insieme ?

Gudrun, ich Danke Dir, dass du mich immer unterstützten hast. Und ich danke Dir auch für alles, dass ich von Dir gelernt habe. **Momo** : ich vermisse Dich so viel. Hatte noch Lust mit Dir zu lachen und Dich immer noch singen hören... Ruhe in Frieden.

Beni, ein toller Cousin ! Immer eine Freude, Zeit mit Dir und Deiner kleinen Familie zu verbringen. **Valentina**, wir treffen uns bald in Deiner Fotogalerie ! **Alvise**, das einzige Kind, das Meteoriten in den Strassen von Berlin entdeckt. **Deaa**: you are so funny !

Mouhab : you are also an amazing cousin, ALWAYS there for me. You deserve all the happiness.

A mes cousines **Reem** et **Rowayda**, et à vos familles : je vous souhaite le bonheur.

A toutes ces personnes que j'ai rencontrées pendant ma formation de médecin puis dans ma vie professionnelle,

Pr Antoine Bourillon, personne ne sortait indemne de vos cours de pédiatrie à Paris. La preuve en est là !

Dre Françoise Caumeil, merci de m'avoir reçue pendant l'internat comme quelqu'un de ta propre famille, merci de cette forte amitié qui est née entre nous. Petit clin d'œil pour ton hyperactivité/ les superbes vacances à Piraillan/ nos ateliers culinaires.

Pr Anne-Laure Fauchais a raison : tu es ma mère spirituelle de Brive et tu as une place spéciale dans mon cœur. « Psychopompe » !

Dre Marie-Claire Tuel, découvrir la pédiatrie ambulatoire a été un rayon de soleil en fin d'internat. Merci de ton dévouement pour les internes que tu encadres, merci de m'avoir transmis tous ces automatismes qui font de moi une bonne clinicienne aujourd'hui.

Pr Jean-Philippe Lacour, merci de m'avoir accueillie dans votre service de dermatologie niçois, merci pour toute cette sémiologie très fine que j'ai apprise à vos côtés.

Dre Christine Chiaverini, merci de m'avoir transmis ton savoir : cette dermatopédiatrie me sert énormément au quotidien ! A ma co-interne, **Dre Fériel Boukari**, merci pour ton accueil chaleureux, ton pétillant sourire et les très beaux souvenirs à Nice.

Dr Antoine Bedu, arriver en tant que jeune interne dans ton service de néonatalogie, c'était à priori des pleurs assurés. Mais je dois avouer que tu m'as bien faite rire et c'est le souvenir que j'en garde. Je pense que ta devise est plus que jamais d'actualité avec cette thèse : « Mieux vaut Mutar que jamais » ! Prémonitoire, n'est-ce-pas ?

Dr Samar Ismail, tu m'as beaucoup appris, merci de m'avoir sauvé la vie ; tu es devenue une amie si chère.

Dr Hervé Testard, merci de ta confiance en m'accordant mon premier poste en post-internat. J'ai adoré travaillé dans ton équipe. Merci de m'avoir aidée à avancer sur ma thèse même si on n'en a pas vu le bout ! Belle retraite Hervé.

Dr Djamel Bendifallah, quel bonheur d'avoir partagé ton bureau au CHAL ! Avec toi, j'étais sûre d'apprendre quelque chose de nouveau chaque jour. Tu es passionnant et passionné. Et tu possèdes un cœur immense.

Dre Brigitte Zimmerman, merci de ta confiance durant ces 2 années de remplacement dans ton service où tu m'as donné une place sans égale. Je t'admire pour tout ce savoir que tu possèdes et ton dévouement auprès des patients.

Dr Nadim El Khoury, je t'ai remplacé en fin de vie mais tu es irremplaçable.

Pr Mario Gehri, merci de tout ce que tu m'as appris dans ton service de la pédiatrie à Lausanne, du grunting en passant par la Fosse des Mariannes et d'avoir toujours pris le temps de répondre aux questions de la « française » au colloque. Belle retraite à toi !

Dre Anne Pittet qui parcourt le monde pour prendre soin des enfants dans des zones difficiles. Merci de ces échanges passionnants autour de la sémiologie clinique. J'ai adoré travailler avec toi et tu m'as beaucoup appris.

Le DU « Accompagnement à la Parentalité » : **Dre Catherine Gueguen & Dre Juliette Andrieu-Gallien** (« oser rêver grand ! »), pour votre bienveillance sans limite et votre investissement pour les enfants, **Véronique Gaspard**, pour la découverte magique de la CNV. Une pensée spéciale pour **Dr Jean-Louis Ordioni**, le baroudeur des calanques et l'insatiable de la culture, **Dr Kawthar Gueyl**, merci pour ta poésie et d'être entrée dans ma vie, **Dre Marjolaine Guillaume**, philosophie et « espace émotionnel », **Dre Bénédicte GAL**, pour ta douceur, **Dre Fanny Baudino**, on va organiser de très belles Journées des Médecins de la Parentalité 2024. Au reste de la promo : « Je vous kiffe ».

Dre Magali Gauthey et **Dre Aude Tonson La Tour**, mes cheffes des urgences pédiatriques à Genève. Merci pour tout ce « teaching », toujours dans la bienveillance et la bonne humeur. Vous êtes de vrais rayons de soleil.

Les trajets ont eu raison de moi mais je vous retrouve bientôt pour le POCUS !

Une pensée à ces superbes internes avec lesquels j'ai adoré travailler et qui sont aujourd'hui des big chefs : **Dre Julie Sternberg** (ta bonne humeur !), **Dr Fabien Cane** (ton humour !), **Dr Fouad Kaladji** (ta gentillesse !).

Petit un clin d'œil à **Claudine**, pilier dans ce service : merci pour ta matrice de compétition !

A mes amis de tous horizons,

A mes co-externes,

Dandouny, ma magnifique rencontre en première année de médecine à Lariboisière. Tellement de beaux souvenirs avec toi. Special connection.

Awatef, ton amitié m'est si chère. Une sœur de cœur. Malgré la distance, tu es toujours à mes côtés. Merci pour ta relecture. Une pensée à tes enfants, **Jad et Yasmine**, que je ne vois pas assez. Sois heureuse à Djerba.

Noémie, les barres de rire, c'était toujours avec toi. A tes fils **Noam** et **Joachim**.

Nassima, obligée de penser à la correction de ta thèse en mode last minute. Du déjà vu !

Raphaëlle et Raphael, loin des yeux (Canada oblige) mais je pense souvent à vous et à vos 3 boys.

Hassoun, les urgences de Saint-Louis. Félicitations pour cette clinique de chirurgie cardiaque que tu montes en partie à Tanger.

Mouza, avec toi, c'est voyage à Pondichéry assuré ; à tes enfants **Elric et Maxime**....
et avec **Pierre-David**, dans l'Empire Ottoman ; bienvenue à **Noah**.

A mes co-internes,

Marie Mas, ma 1^e co-interne, rayon de soleil ; à ton fils **Raphaël**.

Alexandra Loupiac, Une pépite ! Merci pour cette mission au Cambodge (malgré l'amibiase).
Hâte de rencontrer **Auguste**.

Pauline Bousquet, une douceur pendant l'internat ; à ta fille **Scarlette**.

Audrey Mowendabeka, always keeping in touch ; à tes enfants **Zélie** et **Chick**.

Claire Marcon et **Moussa Mohsen**, votre confiance et votre gentillesse infinie.
Bienvenue à votre merveilleuse **Olympe**.

Nabil Tahhan, j'espère que tu t'éclates en cardiopédiatrie ; à ta fille **Théa**.

A vous tous,

Delphine, amie de tellement longue date. Franchise en toutes circonstances que j'adore,
soutien infaillible et bienveillance absolue.

Rana, amie si talentueuse et si artistique, **Flavio**, ton humour, et à votre fils **Elias**.

Dr Ismail Moutawee, merci tellement de m'avoir embarquée dans « la Chaîne de l'Espoir » !

Claire Fustier, une secrétaire de pédiatrie pas comme les autres ! Ton soutien inébranlable.

Pierre et Marion Malinie, pour votre gentillesse infinie.

Martina & Massimo, the amazing couple met in the Colca Canyon. Friendship at first sight.
See you again in Slovenia or Palermo !

Katrin, Danke für deine aktuelle Hilfe. Willkommen **Arthur**.

Laura, l'attentionnée ; à tes enfants, **Robin** et **Albane**.

Mounir, au plaisir de te revoir un jour.

Faustine, pour ta sagesse.

Lamia, ma 1^e amie dans la région ; à ton fils, **Jalis**, champion de foot.

Maurizio, il sole da Lecce ; a la tua figlia, **Luna**.

Jeanne, au charisme sans nom. Bienvenue à ta fille **Amalia**.

Taghried, pas de hasard dans cette vie ! Une pensée à tes beautés, **Inaya** et **Leen**.

Salam, à ta douceur sans égal.

Cassandra, amitié au premier regard, **Quentin**, mon collègue et votre fille **Iris**.

Maïa, quelle connection ! Félicitations pour ta merveilleuse thèse de pharmacie sur l'usage des armes chimiques dans les conflits. On repart dans les montagnes ?

Saïd, **Titi** et vos enfants **Leïlah**, **Naïm**, **Jalis** et **Sohan** : merci d'être toujours là pour Enzo.

Cyril Kafuhjian, merci pour ton aide depuis tant d'années et pour cette dérogation extra pour soutenir ma thèse. Malgré les difficultés que ma situation a pu apporter au service de la scolarité, je détiens peut-être un record ... ?

A ces personnes qui m'ont accompagnée dans mon travail de développement personnel, votre aide m'a été si précieuse : **Dre Pascale Michelon**, **Michael Divay** et **Flora Leloup-David**.

A toutes ces personnes que j'ai croisées à l'hôpital, et notamment les équipes paramédicales, qui m'ont transmis ce savoir-faire indispensable.

A tous ces enfants, patients et familles qui me font progresser, chaque jour.

Et à tous ceux que j'ai oubliés de citer...

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

AAN : Anticorps Anti-Noyaux
Ac : anticorps
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ALAT : Alanine Aminotransférase
ASAT : Aspartate Aminotransférase
BART : *Bam*HI A rightward transcript
BCR : B-cell Receptor
BOM : Biopsie Ostéo-Médullaire
CAEBV : Chronic Activ Epstein-Barr Virus infection
CD4+ : Cluster de Différenciation 4
CGR : Culot de Globules Rouges
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CMV : CytoMégaloVirus
CRP : Protéine C-réactive
CR2 : Récepteur du Complément de type 2
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
DLBCL : Diffuse Large B-cell Lymphoma
EBER : EBV-encoded small RNA's
EBV : Epstein-Barr Virus
ENA : Extractable Nuclear Antigen
ENKTL : Extra-nodal NK/T-cell Lymphoma
EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen
FDG : 2-deoxy-2-[18F] fluoro-D-glucose
FISH : Fluorescence in-situ hybridization
Hb : Hémoglobine
HHV : Herpes Human Virus
HLA : Human Leukocyte Antigen
HLH : Hemophagocytic Lymphohistiocytosis
HRS : cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg
HSV : Herpes Simplex Virus
IARC : International Agency for Research on Cancer
IFN : Interferon

Ig : Immunoglobuline
ITAM : Immunoreceptor tyrosine-based activation motif
JAK : Janus Kinase
LB : Lymphocytes B
LDH : Déshydrogénase Lactique
LED : Lupus Erythémateux Disséminé
LH : Lymphome de Hodgkin
LMP : Latent Membrane Protein
LNH : Lymphome Non Hodgkinien
LPD : Lymphoproliferative Disorder
LT : Lymphocytes T
LyB : Lymphome de Burkitt
MAC : Myeloablative Conditioning
MNA : Mineur Non Accompagné
MNI : Mononucléose Infectieuse
NK : Lymphocyte Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PD-1 : Programmed Death Protein-1
PET-Scan : Tomographie par Emission de Positons
PKR : Protéine Kinase R
PTLD : Post Transplant Lymphoproliferative Disease
RIC : Reduced-Intensity Conditioning
SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TAP : Transporter associated with Antigen Processing
TNF : Tumor Necrosis Factor
TRAF : TNF Receptor-Associated Factor-2
VCA : Viral Capside Antigen
VP16 : Etoposide
VS : Vitesse de Sédimentation
VZV : Varicella Zoster Virus
WHO-HAEM5 : 5th World Health Organisation- Classification of Hematolymphoid Tumours

Table des matières

I. Introduction	27
I.1. Epstein- Barr Virus : Généralités.....	27
I.1.1. Rappels virologiques : la famille des Herpes Virus Humains	27
I.1.2. EBV : découverte et épidémiologie	27
I.1.3. EBV : Structure du virus, primo-infection, cycle de réplication virale	28
I.1.3.1. Structure du virus	28
I.1.3.2. Primo-infection	28
I.1.3.3. Protéines virales, cycle lytique et réponse immune	31
I.1.4. EBV : latence virale et cancérisation	31
I.1.5. Modulation de la réponse immune par EBV	33
I.2. Diagnostic biologique de l'infection à EBV	34
I.3. Pathologies associées à l'EBV.....	36
I.3.1. Mononucléose Infectieuse.....	36
I.3.2. Déficits immunitaires primitifs et pathologies à EBV	37
I.3.3. Maladies lympho-prolifératives liées à l'EBV	37
I.3.3.1. Lymphome de Burkitt	38
I.3.3.2. Lymphome de Hodgkin	39
I.3.3.3. Lymphome Non Hodgkinien associés à EBV	39
I.3.3.4. « Post transplant lymphoproliferative disorders » et EBV	39
I.3.3.5. Lymphomes et infection VIH.....	40
I.3.3.6. Lymphomes T et « Natural Killer »	41
I.3.4. Infection Chronique Active par l'EBV.....	41
II. Case Report	43
III. Discussion.....	49
III.1. Historique de la CAEBV	49
III.2. Epidémiologie de la CAEBV	50
III.3. Diagnostic clinique de la CAEBV	50
III.3.1. Forme systémique.....	50
III.3.2. Formes cutanées	51
III.4. Diagnostic paraclinique de la CAEBV	51
III.4.1. Hybridation in situ.....	51
III.4.2. PET-Scanner	52
III.4.3. Anatomicopathologie	52
III.4.4. Surveillance de la charge virale EBV.....	52
III.5. Mécanismes possibles du développement de la CAEBV	52
III.6. Génétique et CAEBV	54
III.7. Evolution de la CAEBV	54
III.8. Syndrome d'Activation Macrophagique et CAEBV	55
III.9. Possibilités thérapeutiques dans la CAEBV	57
III.9.1. Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques.....	57
III.9.2. Anticorps monoclonaux.....	57
III.9.2.1. Rituximab	57
III.9.2.2. Nivolumab	58
III.9.3. Inhibiteurs de JAK.....	58
III.9.4. Inhibiteurs du protéasome.....	58

III.9.5. Traitements antiviraux.....	58
III.10. Lien entre EBV et autres pathologies	59
Conclusion	60
Références bibliographiques	61
Annexes	71
Serment d’Hippocrate.....	73

Table des illustrations

Figure 1. Fusion d'EBV avec le lymphocyte B (25)	29
Figure 2. Cycles de latence de l'EBV (26)	30
Figure 3. Primo-infection par EBV (16)	30
Figure 4. Cycles de latence d'EBV et pathologies associées (22)	32
Figure 5. Fonctions des miRNA impliqués dans les pathologies à EBV (40).....	34
Figure 6. Cinétique des anticorps anti-EBV et de la charge virale lors de la primo-infection (16).....	35
Figure 7. TEP-FDG initial (1/2)	44
Figure 8. TEP-FDG initial (2/2)	45
Figure 9. Flow-FISH EBER.....	46
Figure 10. Evolution de la charge virale EBV en parallèle des thérapeutiques.	48
Figure 11. Hypothèses du développement de la CAEBV (99).....	53
Figure 12. Physiopathologie du Syndrome d'Activation Macrophagique(120)	56

Table des tableaux

Tableau 1. Pathologies lymphoprolifératives liées à l'EBV (51)	38
--	----

I. Introduction

I.1. Epstein- Barr Virus : Généralités

I.1.1. Rappels virologiques : la famille des Herpes Virus Humains

Le virus Epstein-Barr (EBV) est un virus lymphotrope et oncogène, ubiquitaire, à ADN double-brin, appartenant à la famille des herpes virus humains (HHV), elle-même divisée en trois sub-familles (Alpha, Beta, Gamma) (1). La classification en sub-familles a été réalisée sur la base des critères suivants : la similarité dans la séquence ADN, le site de l'infection latente, l'effet cytopathologique et le cycle réplcatif du virus (court ou long) (2).

A ce jour, huit HHV avec un tropisme strictement humain ont été découverts : Herpes Simplex Virus type-1 et type-2 (HSV), Varicella Zoster Virus (VZV), Human Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Human Herpes Virus 6 type-A et type-B, Human Herpes Virus type-7 et type-8 (aussi appelé Virus du Sarcome de Kaposi) (3).

Il aura fallu presque un siècle pour les identifier un à un. Ainsi, en 1919, a été identifié pour la première fois un herpes virus ; la distinction des 2 sérotypes (HSV1 et HSV2) a été faite plus tard en 1962 (4). VZV a été isolé en 1953 à partir de tissu embryonnaire infecté par le virus (5). En 1956, le CMV a été retrouvé dans des cellules de glandes salivaires chez un enfant (6). EBV a été découvert en 1964 dans des cellules de patients pédiatriques atteints de lymphome de Burkitt, alors endémique dans certaines régions du monde, notamment en Afrique équatoriale (7–9). HHV6 a été isolé en 1986 à partir de leucocytes de patients diagnostiqués avec un lymphome (10), puis ses 2 variants 6A et 6B en 2014 (11). Concernant HHV7, il a pu être mis en évidence à partir des lymphocytes T (LT) CD4+ d'un individu sain en 1990 (12). Enfin, en 1994, le virus HHV8 a été isolé à partir de tissus d'un patient atteint de SIDA et ayant développé un sarcome de Kaposi (13).

I.1.2. EBV : découverte et épidémiologie

EBV, aussi appelé HHV4, est de la famille des Gammaherpesvirinae, genre Lymphocryptovirus.

Dans les années 1960, Denis Burkitt s'intéresse à une tumeur solide de la mâchoire touchant les enfants en Afrique équatoriale. Différentes hypothèses étiologiques (malnutrition, stimulations immunitaires répétées, origine infectieuse) sont alors évoquées. C'est Michael Anthony Epstein qui met en évidence en microscopie électronique un virus oncogène en 1964 au sein de ces tumeurs. Werner et Henle lui donnent le nom de "virus Epstein-Barr", en référence aux lignées Epstein-Barr dérivées des lymphocytes B (LB). (14)

Cette même équipe va retrouver des anticorps anti-EBV chez les patients atteints de lymphome B mais également chez la majorité des sujets contrôles. Une étude sérologique rétrospective chez des étudiants de l'Université de Yale ayant eu une mononucléose

infectieuse (MNI) confirmera, quatre ans après sa découverte, que l'EBV est l'agent responsable de cette maladie (15).

EBV a en effet une longue histoire de coévolution avec l'espèce humaine. La transmission du virus EBV se fait par voie orale. La primo-infection survient en principe après contact salivaire à des périodes de la vie où les comportements sociaux entraînent des échanges de salive, comme c'est le cas lors de la manipulation de jouets ou de nourriture dans la petite enfance ou lors des baisers à l'adolescence (16). Elle est le plus souvent asymptomatique ou paucisymptomatique pendant l'enfance ou bien peut alors donner un tableau de MNI, surtout chez les adolescents ou les adultes jeunes. La MNI associe des symptômes peu spécifiques tels que fièvre, pharyngite, adénopathies cervicales, hépatosplénomégalie et asthénie (1).

Les études épidémiologiques ont mis en évidence que 90 à 95% des adultes dans le monde seraient infectés de façon latente par EBV (17). A l'âge de 5 ans, la moitié des enfants a déjà rencontré cet herpesvirus (1). Même si pour la majorité des individus l'infection latente par EBV n'entraîne pas de conséquences sur leur santé, une dérégulation de la latence ou une incapacité à contrôler l'infection peut conduire au développement de maladies lymphoprolifératives (LPD) et de lymphomes (18).

EBV possède le plus haut pouvoir transformant chez l'homme. EBV est ainsi classé comme un Carcinogène de Classe I par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC). A l'échelle mondiale, l'incidence annuelle des cancers liés à l'EBV est comprise entre 200 000 et 500 000 selon les études (19–21).

I.1.3. EBV : Structure du virus, primo-infection, cycle de réplication virale

I.1.3.1. Structure du virus

Le virus d'Epstein-Barr partage les caractères structuraux des Herpesviridae soit un ADN bicaténaire protégé par une capsidie icosaédrique, un tégument et une enveloppe externe. Le génome de l'EBV se compose d'un ADN bicaténaire de 172kb codant pour quelques 86 protéines. L'ADN est linéaire dans la particule virale et porte à ses extrémités deux séquences répétitives (TR : terminal repeat) dont la fusion aboutit à la circularisation du virus, pour donner la forme épisomale sous laquelle le virus persistera lors de sa phase de latence dans les cellules infectées. Pendant cette période de latence, l'EBV se répliquera de façon synchrone avec la cellule infectée (22).

I.1.3.2. Primo-infection

Dans le cas d'EBV, la primo-infection donne lieu à la pénétration du virus au niveau des cellules épithéliales de l'oropharynx via le complexe **gH-gL** (23). La première phase de l'infection est ainsi caractérisée par une infection lytique dont le siège est le tissu lympho-

épithélial de l'oropharynx. Chez le sujet sain, la réplication virale au sein des cellules épithéliales induit une importante excrétion de particules virales dans la salive du patient qui est alors très contagieux.

Les LB présents au niveau de l'oropharynx sont également ciblés par la primo-infection à l'EBV. L'attachement de l'EBV à la membrane cellulaire des LB se fait par une interaction entre la glycoprotéine d'enveloppe virale **gp350/220** et le récepteur lymphocytaire **CR2**, appelé également **CD21** (Figure 1). Cet évènement va enclencher l'endocytose du virion *via* un complexe de trois glycoprotéines, **gp85**, **gp25** et **gp42**, qui va se lier à son ligand cellulaire. Les protéines membranaires gp85 et gp25 sont des homologues respectifs de gH et gL pour le Herpes Virus Simplex. Quant à gp42, elle va se lier aux antigènes des leucocytes humains (HLA) de classe II devenant ainsi un co-récepteur pour l'infection des LB par EBV. (22–24).

Un autre récepteur pour l'EBV a été découvert. Il s'agit de la molécule **CD35** mise en évidence chez un patient génétiquement déficient en CD21. Des modèles de transduction *in vitro* montrent que les cellules pré-B exprimant CD35 sans CD21 et mises en contact avec de l'EBV deviennent des cellules infectées de manière latente (24).

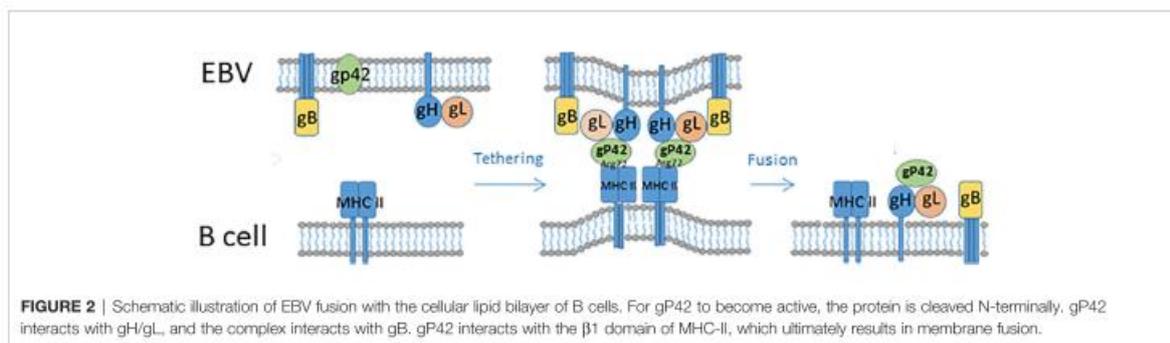


Figure 1. Fusion d'EBV avec le lymphocyte B (25)

L'infection des lymphocytes B naïfs entraîne leur activation avec prolifération lymphoblastoïde polyclonale et expression de marqueurs d'activation comme CD23, CD30, CD39 et CD70.

Le virus entre alors en phase de latence dite « latence III » ou « prolifération cellulaire » (growth program). Il exprime alors tous les antigènes du cycle de latence (26) :

- Les 6 **EBNA** (Epstein-Barr nuclear antigen) : EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C et EBNA-LP ;
- Les 3 **LMP** (latent membrane protein) : LMP-1, LMP-2A et LMP-2B ;
- Les 2 ARN non codants non polyadénylés abondants, les **EBER1 et 2** (EBV-encoded RNA transcrits) ;
- Des transcrits de la région BamH1 A du génome, les **BARTs**. (Figures 2 et 3).

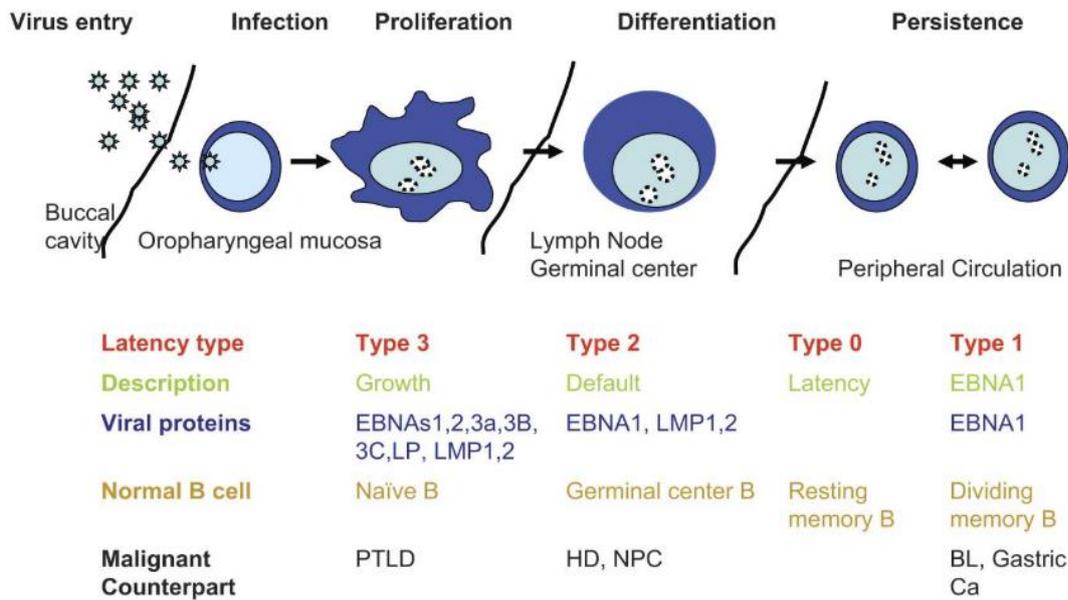


Figure 2. Cycles de latence de l'EBV (26)

La prolifération polyclonale de ces cellules B viro-infectées est contrôlée par une forte réponse immunitaire des lymphocytes T CD8+ ; seuls quelques lymphoblastes échappent à la réponse immunitaire. Les LB mémoires deviennent le principal réservoir d'EBV avec notamment un tropisme pour les tissus lymphatiques de l'anneau de Waldeyer, incluant les amygdales (27). Cette prolifération des LB reste contrôlée par les LT cytotoxiques de l'hôte en les détruisant spécifiquement (16). Chez des patients sains, les NK participent également à la destruction des cellules infectées par EBV (28,29).

Sur le plan immunologique, EBV a donc un tropisme pour les lymphocytes B mais peut aussi infecter les cellules folliculaires dendritiques et les cellules T activées également *via* l'interaction entre la glycoprotéine gp350 et le récepteur CD21 (30).

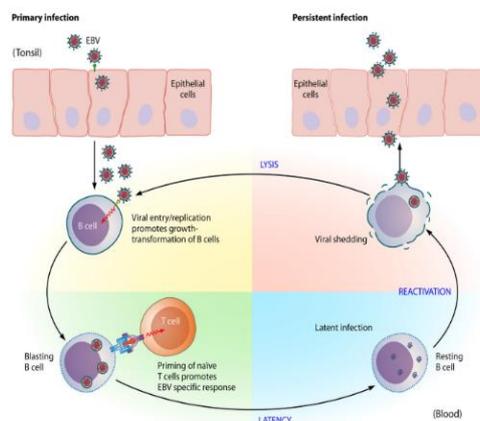


FIG. 1. EBV infection in healthy carriers. Primary EBV infection begins in the oral cavity. EBV uses different glycoproteins to infect epithelial cells and naïve B cells. Viral entry results in transport of the EBV genome into the B-cell nucleus, where replication by cellular and viral DNA polymerases begins. EBV gene products activate the B-cell growth program, resulting in the proliferation of blasting B cells. Priming of naïve T cells by antigen-presenting cells occurs in parallel. Normally, these blasting B cells are destroyed by cytotoxic T lymphocytes. Once in the circulation, previously activated memory B cells may continue to undergo lytic replication or, if EBV shuts down most of its protein-encoding genes, latency occurs. At a later time, as cells recirculate between the oral and peripheral compartments, resting B cells may be activated, resulting in viral reactivation and shedding.

Figure 3. Primo-infection par EBV (16)

I.1.3.3. Protéines virales, cycle lytique et réponse immune

Les nombreuses protéines virales exprimées lors du **cycle lytique** (ou réplicatif) sont classées en 3 groupes :

- Les protéines très précoces ou immédiates (« immediate early : IE ») ; certaines de ces protéines interviennent également au cours de l'infection latente de par leur action sur la prolifération cellulaire et l'immortalisation cellulaire. Par exemple, la protéine Zebra est un facteur de transcription indispensable à la commutation "infection latente-infection lytique". Son interaction avec NF-KB induit la prolifération lymphocytaire. BAL-1, protéine BCL-2 like, peut induire une inhibition de l'apoptose ;
- Les protéines précoces (« early antigens : EA ») jouent un rôle majeur dans la réplication virale. Certaines ont une action **BCI-2 like**, participant ainsi à la résistance à l'apoptose des cellules viro-infectées ;
- Les protéines tardives (« late antigens : LA ») sont des protéines de structure contenant notamment les **VCA** et les antigènes de membrane. Elles comprennent notamment la protéine gp350/220 permettant la fixation des LB et une protéine analogue de l'interleukine 10 (**vIL-10**), possédant une fonction immunosuppressive, permettant au virus d'échapper à la réponse immunitaire. (31)

I.1.4. EBV : latence virale et cancérisation

Selon l'expression sélective des protéines virales d'EBV, il va exister **quatre types de latence** (32).

Le système immunitaire du sujet immunocompétent va contrôler la réplication de l'EBV ; les LB deviennent des cellules mémoires CD27+ à longue durée de vie et au repos et le virus est maintenu en latence 0 ; aucun gène n'est exprimé sauf un peu d'EBNA1. Les LB mémoires EBV+ des sujets sains n'expriment que de petits ARN non-polyadénylés, les EBER1 et EBER2 (EBV-Encoded small non polyadenylated RNAs).

La latence virale est donc définie par la persistance du génome EBV au niveau des LB sous forme épisomique. Ainsi, le génome viral est séparé de l'ADN de l'hôte et est retenu sous forme d'épisome extrachromosomal enveloppé dans des nucléosomes (31). Chaque copie de l'épisome est répliquée par une ADN polymérase cellulaire lors du cycle cellulaire lymphocytaire. Lorsque le LB se divisera, le virus EBV qui est sous forme épisomale se répliquera également. Il sera alors en phase de latence I avec expression d'EBNA1.

Dans l'infection latente, EBV utilise de multiples mécanismes pour éviter la reconnaissance des cellules infectées par les LT CD8+. Ainsi, durant le cycle lytique, EBV gêne l'expression de HLA I et II (29) tout comme la translocation des peptides viraux dans le réticulum endoplasmique par le transporteur TAP (30).

Plusieurs autres types de latence peuvent être observés *in vitro*, associés à différentes pathologies *in vivo*.

Schématiquement, dans les lignées lymphoplasmocytoïdes humaines issues de l'infection de LB humains sains par l'EBV, tous les gènes de latence sont exprimés. Ces gènes codent pour des protéines nucléaires ayant une action sur les facteurs de transcription viraux et cellulaires (EBNA) ainsi que pour des protéines membranaires (LMP). Ces cellules expriment également les EBER1 et 2.

Dans les lignées lymphomateuses de même qu'au sein des tissus tumoraux, l'expression des gènes de latence est différente. Il s'agit d'une latence de type I quand seuls EBNA-1 et les EBERs sont exprimés (Burkitt), et de **latence de type II** quand il y a expression de EBNA-1, LMP-1, LMP-2 et des EBERs (lymphome de Hodgkin, carcinome du nasopharynx).

Les lymphomes associés au VIH et les lymphoproliférations post transplantation se caractérisent par une expression de **latence de type III** (EBNAs +, LMPs +, EBERs+). (22) (Figure 4)

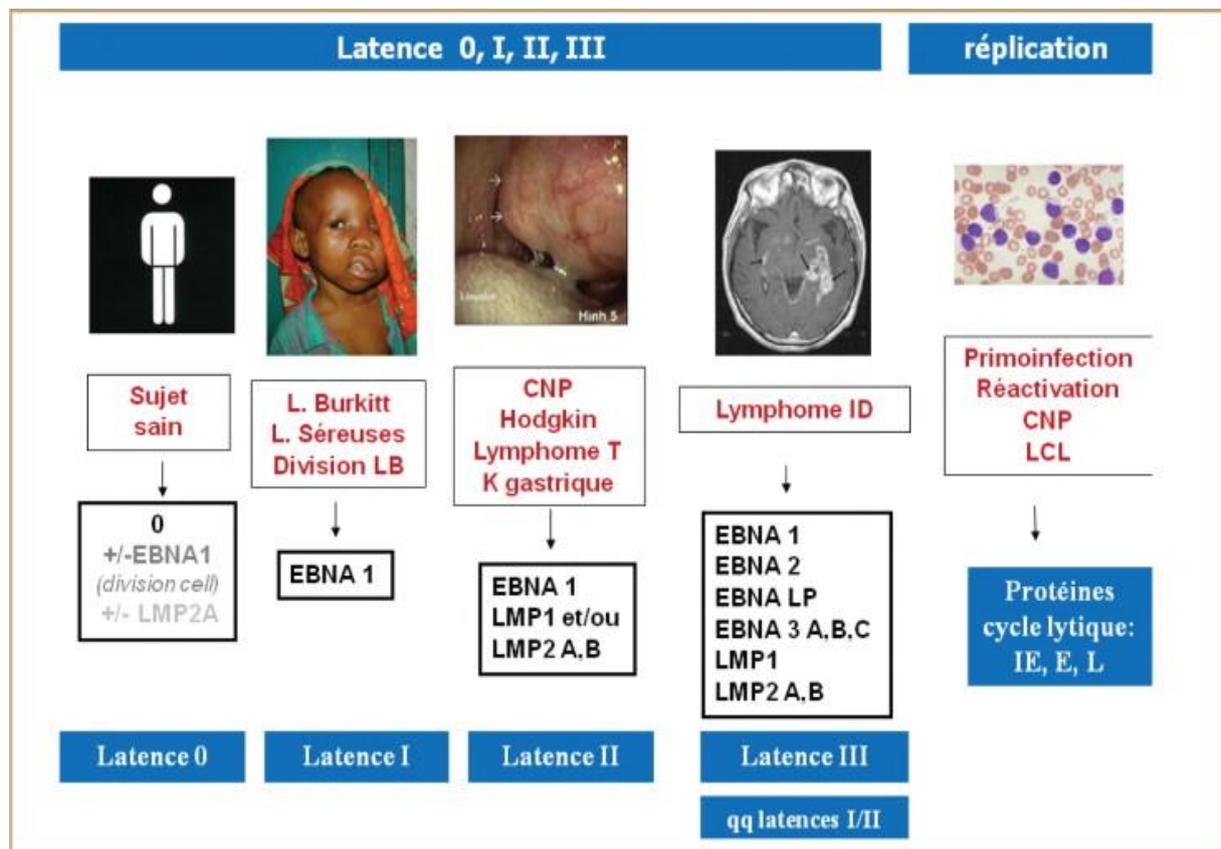


Figure 4. Cycles de latence d'EBV et pathologies associées (22)

Au sein des protéines de latence, certaines participent aux processus de cancérisation associés à l'infection chronique à EBV.

Ainsi, certaines protéines sont indispensables au processus d'immortalisation des lymphocytes B (EBNA2, LMP-1) ; d'autres encore jouent un rôle majeur dans la survie cellulaire des lymphocytes B mémoire EBV+, mais également de cellules tumorales (LMP2A, LMP2B). Certaines protéines ont une action proto-oncogénique directe (LMP1) ou indirecte via l'interaction avec d'autres proto-oncogènes (EBNA3a et Ras).

I.1.5. Modulation de la réponse immune par EBV

Certains constituants de l'EBV peuvent moduler la réponse immune :

- La protéine **EBNA1** est reconnue par les lymphocytes T CD4+ mais pas par les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques (CTL) du fait d'une séquence répétitive glycine/alanine qui empêche son apprêtement et donc sa présentation comme antigène par les molécules HLA de classe I à la surface de la cellule infectée. Elle est également anti-apoptotique en particulier dans la maladie de Hodgkin ; EBNA1 bloque la voie de signalisation du TGF-beta, et diminue l'expression du gène suppresseur de tumeur PTPRK (protein tyrosine phosphatase receptor κ) (33) ;
- **LMP-1** est la principale protéine transformante de l'EBV avec un rôle oncogène essentiel ainsi qu'une activité anti-apoptotique par stimulation du facteur anti-apoptotique bcl2. LMP-1 fonctionne comme un récepteur au TNF- α (TNFR) constitutivement actif, activant les TRAF et d'autres cascades de signalisation anti-apoptotique ;
- **LMP-2** possède un motif ITAM (Immunoreceptor tyrosine-based activation motif) identique à celui des co-récepteurs du récepteur B pour l'antigène (BCR). Elle induit l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'inhibition de l'apoptose et la suppression de l'immunité cellulaire ;
- Les **EBERs**, exprimés dans toutes les formes de latence, se lient à la protéine kinase R (PKR) et inhibent sa fonction apoptotique et son rôle médiateur dans les effets antiviraux des interférons. (34)
Dans des modèles cellulaires de Burkitt, les EBERs augmentent la tumorigénicité et la survie cellulaire en induisant l'expression d'IL-10 (35). Cela suggère que les EBERs ont un rôle dans la pathogenèse des maladies associées à l'EBV et dans la persistance virale.
- Les **miARN** sont des molécules d'ARN non codantes de 18 à 24 nucléotides. EBV a été le premier virus découvert exprimant des miARN (36). Leur rôle a été mis en évidence plus récemment : des miARN peuvent servir de biomarqueurs dans certaines pathologies associées à l'EBV.
Par exemple, le miARN BART17 est significativement plus abondant dans le plasma de patients ayant un carcinome du cavum comparé à une population contrôle (37).

BART1-5p, 2-5p, 5, et 22, sont plus fortement exprimés dans le plasma de patients ayant une infection chronique à EBV en comparaison de patients ayant une MNI ou de porteurs sains (38).

Un certain nombre d'études ont montré que les miARN de l'EBV sont impliqués dans l'initiation de tumeurs malignes associées à l'EBV en régulant l'apoptose cellulaire. Les miARN viraux inhibent l'expression des enzymes lysosomales (IFI30, LGMN et CTSB), limitant ainsi la capacité de présenter des antigènes aux cellules T CD4+ *via* le CMH de classe II. Les miRNA contrôlent l'expression des cytokines inflammatoires (IL-6 et IL-12), supprimant ainsi les réponses immunitaires cellulaires médiées par les cytokines. Les miARN de l'EBV permettent également aux cellules infectées par le virus d'échapper à l'attaque des lymphocytes NK et T en ciblant directement le ligand attirant les cellules NK, le MICB, et la chimiokine attirant les lymphocytes T, CXCL-11 (39). (Figure 5).

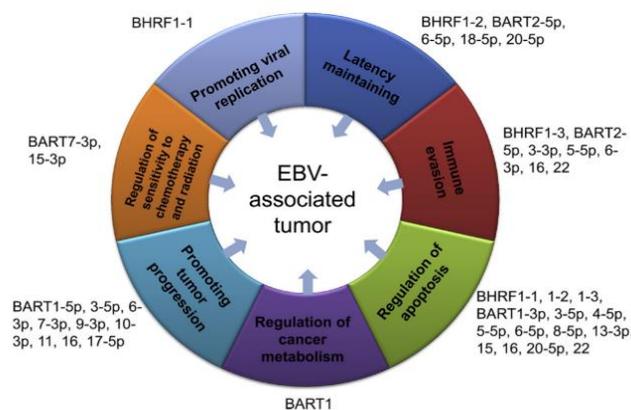


Figure 5. Fonctions des miRNA impliqués dans les pathologies à EBV (40)

I.2. Diagnostic biologique de l'infection à EBV

La primo-infection EBV s'accompagne souvent de l'apparition d'anticorps (Ac) hétérophiles qui peuvent agglutiner des hématies de moutons ou de bovins (MNI test, réaction de Paul et Bunnell). Cette technique présente un défaut de sensibilité ; de plus, ces anticorps ne sont pas spécifiques (faux positifs en cas d'autres infections virales, de pathologies néoplasiques ou auto-immunes...). Enfin, ils peuvent persister plus d'un an et ne sont donc pas associés systématiquement à la primo-infection EBV.

La sérologie permet de faire le diagnostic d'une infection aiguë ou ancienne. Elle recherche classiquement trois marqueurs qui apparaissent successivement :

- les **IgM anti-VCA** (viral capsid antigen) qui apparaissent dès le début des symptômes et disparaissent en 2 à 6 mois ;
- les **IgG anti-VCA** qui apparaissent la 2e semaine et vont persister ;
- les **IgG anti-EBNA1** qui apparaissent tardivement, souvent après le 3e mois, et persistent également (16). (Figure 6)

Ces 3 anticorps peuvent être simultanément présents en fin de primo-infection ou lors de réactivations. Il est également possible de rechercher les **Ac anti-EA** (early antigen), signe de réactivation du virus, par immunofluorescence western-blot.

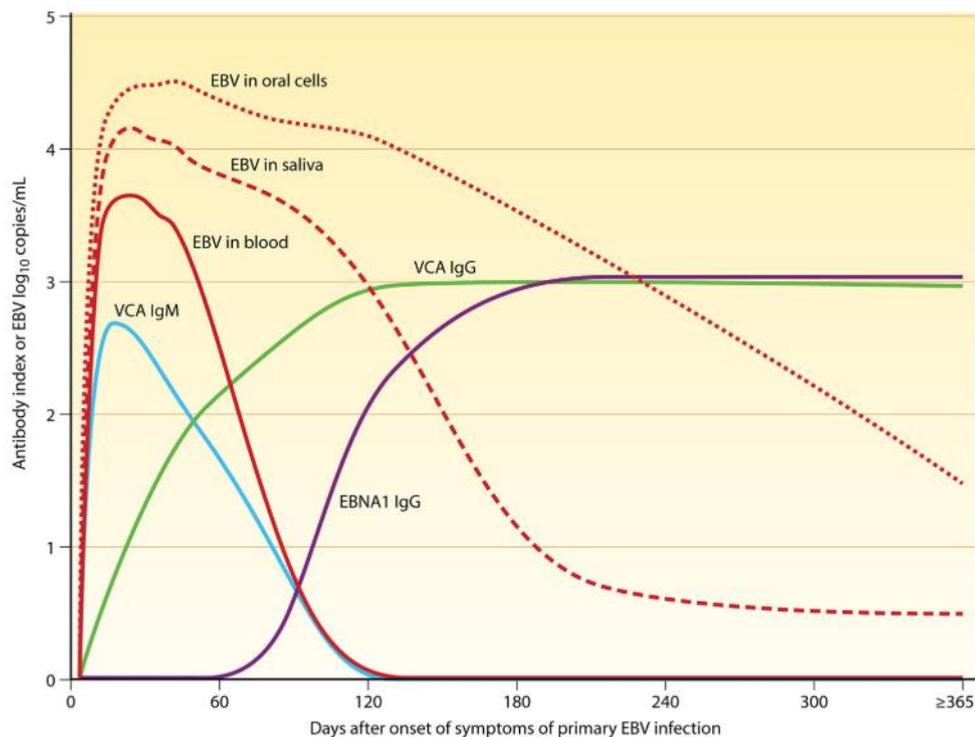


Figure 6. Cinétique des anticorps anti-EBV et de la charge virale lors de la primo-infection (16)

La sérologie est utile dans le cadre de la primo-infection EBV et pour connaître le statut immunologique lors des greffes (donneur/receveur) (16). En revanche, dans le suivi des patients à risque de développer une lymphoprolifération EBV-induite, elle est supplantée par les techniques de biologie moléculaire qui quantifient l'ADN de l'EBV.

Ainsi, la PCR est la technique de choix pour détecter et quantifier le nombre de copies d'ADN de l'EBV dans le sang mais également dans le LCR ou les liquides pleural, péritonéal, péricardique ainsi que dans la moelle osseuse. La présence d'ADN EBV est une aide diagnostique dans les compartiments où l'on ne trouve jamais de virus à l'état physiologique (exemple du lymphome pleural).

Il est recommandé d'utiliser toujours la même technique de PCR en temps réel lorsque l'on suit un patient, tant les techniques diffèrent (sondes et amorces, appareil de PCR, gamme ...). La charge virale chez le sujet sain peut être positive dans le sang périphérique. Cette « charge virale EBV » peut être effectuée dès la primo-infection EBV au cours de laquelle sont retrouvées des quantités très élevées de copies d'ADN avec une clairance virale plus rapide dans le sang que dans la cavité orale, où le virus peut persister plusieurs mois. L'ADN viral détecté provient des lymphocytes B mémoires infectés mais il est probable qu'il y ait un autre réservoir d'EBV que les cellules B, puisque les patients traités par Rituximab (anti-CD20) ont encore du virus dans l'oropharynx. En particulier, chez les patients VIH+ qui présentent un déficit en lymphocytes B mémoires, il est possible que le réservoir d'EBV corresponde aux

lymphocytes B immatures. Les cellules de l'épithélium oropharyngé pourraient également servir de réservoir viral et expliquer la fréquente détectabilité du virus dans la salive (41).

La surveillance de charge virale EBV permet de dépister plus précocement des lymphoproliférations post-greffe et de proposer des traitements préemptifs par Rituximab des patients ne présentant pas de symptomatologie évoquant une lymphoprolifération post-greffe (PTLD ; post transplant lymphoproliferative disease) mais dont l'augmentation significative de la charge virale EBV fait craindre leur apparition (41).

La charge virale EBV permet également de suivre la réponse aux traitements des patients greffés atteints de PTLD EBV-induites. En dehors des suivis de greffe, la charge virale EBV sur sang total est utilisée dans le cadre du diagnostic et du suivi des carcinomes nasopharyngés, du diagnostic de SAM induit par EBV et pour toute surveillance ou suspicion de lymphoprolifération dans d'autres états d'immunodépression. (34)

I.3. Pathologies associées à l'EBV

I.3.1. Mononucléose Infectieuse

La primo-infection à EBV survient très souvent dans la petite enfance avec des sérologies positives allant de 50% (Europe) à 100% (pays en voie de développement) des moins de 5 ans. A cet âge, l'infection par l'EBV est asymptomatique ou revêt la forme d'une pharyngite discrète.

Lorsque la primo-infection survient lors de l'adolescence ou chez l'adulte jeune, elle est symptomatique dans environ 50% des cas et se manifeste par une MNI après une incubation de 5 à 7 semaines. Fièvre, adénopathies multiples, angine sont accompagnées d'une asthénie majeure. S'y associent dans 10% des cas une hépato-splénomégalie, des arthro-myalgies, des céphalées ou une éruption cutanée urticarienne du tronc et de la racine des membres.

Le bilan sanguin montre une hyperleucocytose et la présence de lymphocytes atypiques, hyperbasophiles et polymorphes T CD8+ ainsi qu'une cytolysé hépatique (élévation des ALAT dans 80 % des cas).

La prise en charge est purement symptomatique.

Dans 10% des cas, les patients développeront une splénomégalie ou une hépatomégalie, et de manière exceptionnelle des complications pourront apparaître, telles qu'une anémie hémolytique, une myocardite ou des complications neurologiques. Toutes ces manifestations cliniques ne sont pas dues à l'infection par le virus elle-même mais sont le produit d'une réaction immunitaire exagérée induisant une lymphoprolifération des cellules T CD8+ contre les antigènes viraux (42). Les symptômes régressent habituellement en quelques semaines, sauf l'asthénie qui peut persister plusieurs mois à une année.

On peut également observer un syndrome d'activation macrophagique (SAM) en particulier chez l'enfant au moment de la primo-infection EBV. Il associe fièvre, splénomégalie, cytopénie, élévation des triglycérides, des transaminases, de la ferritine, baisse du fibrinogène, baisse de l'activité des cellules NK et hémophagocytose observée dans la moelle osseuse. Le SAM peut conduire à une défaillance multiviscérale et hémodynamique jusqu'au décès du patient.

I.3.2. Déficits immunitaires primitifs et pathologies à EBV

Le développement de lymphomes non hodgkinien (LNH) et de lymphoproliférations liés à l'EBV en raison d'un déficit de l'immuno-surveillance par les lymphocytes T concerne plus particulièrement les déficits immunitaires primitifs touchant l'immunité à médiation T, comme le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X (XLP) ou le syndrome de Wiskott-Aldrich mais ces pathologies peuvent également compliquer le déficit immunitaire commun variable. Dans les cas de déficit immunitaire combiné sévère, il s'agit essentiellement d'une complication de la greffe de moelle osseuse.

Le **syndrome de Purtilo** (syndrome lymphoprolifératif récessif lié à l'X) est une maladie génétique héréditaire dont la prévalence est inférieure à un cas pour un million (43). Cette affection liée à une mutation du gène SH2D1A entraîne une immunodéficiência de la lignée T et donne une réponse inadaptée de l'immunité cellulaire à une infection par l'EBV (44). Les symptômes apparaissent précocement avec une triade mononucléosique typique (fièvre, adénopathie, splénomégalie). L'évolution est marquée par la survenue d'une hépatite fulminante avec aplasie médullaire entraînant 40% de décès. Un syndrome d'activation macrophagique, une hypo-gamma-globulinémie progressive ou des lymphomes sont également décrits dans cette affection ou le décès survient dans plus de 75% des cas avant l'âge de 10 ans. Le seul traitement curatif est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Le Rituximab (anti-CD20) peut être utilisé pour réduire la charge virale et donc préserver le faible nombre de LT capables de juguler l'infection (45).

Dans les **déficits communs variables**, une hyperplasie lymphoïde peut précéder le développement de véritables lymphoproliférations et de LNH identiques à ceux observés dans la population générale. Des expansions clonales ne progressant pas nécessairement vers un lymphome sont décrites.

Dans le **syndrome de Wiskott-Aldrich** (caractérisé par la triade clinique : infections récurrentes, thrombocytopénie et eczéma), la fréquence des lymphoproliférations associées à l'EBV est augmentée, plus particulièrement des proliférations de type granulomateuse lymphomatoïde où les cellules B infectées par l'EBV sont au sein d'un environnement très important de cellules T (46). Cette lésion peut évoluer vers un lymphome B diffus à grandes cellules.

I.3.3. Maladies lympho-prolifératives liées à l'EBV

Le développement de lymphopathies liées à l'EBV peut survenir chez des patients dits immunodéprimés, comme dans le cas des patients atteints par le virus du SIDA ou dans les suites d'une greffe d'organe (47,48) ou chez des patients normalement immunocompétents. Depuis la classification des lymphomes de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2016 (49), de grands progrès ont été faits dans la compréhension des LPD secondaires à EBV (50). (Tableau 1)

Tableau 1. Pathologies lymphoprolifératives liées à l'EBV (51)

Classification	Diagnosis
Reactive lymphoid proliferation	HLH CAEBV, B cell, and T/NK cell Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder EBV ⁺ mucocutaneous ulcer Severe mosquito bite allergy
B-cell malignancies	Hodgkin Lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Burkitt lymphoma Plasma cell neoplasms Lymphomatoid granulomatosis Plasmablastic lymphoma
NK- and T-cell malignancies	Systemic EBV ⁺ T-cell lymphoma of childhood Aggressive NK-cell leukemia Angioimmunoblastic T-cell lymphoma* Follicular T-cell lymphoma* Peripheral T-cell lymphomas Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type EBV ⁺ nodal T- and NK-cell lymphoma Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Immunodeficiency related	Posttransplantation lymphoproliferative disorder HIV related Lymphoproliferative disease associated with primary immune deficiencies

I.3.3.1. Lymphome de Burkitt

Le Burkitt (LyB) est un lymphome à un haut grade de malignité. Il est lié à une prolifération de cellules B CD19+, CD20+, CD21+, Igs+, CD10+, CD77+ et BCL6+ dont l'origine est le centre germinatif.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) différencie 3 types de LyB (endémique, sporadique, et lié à l'infection VIH) (52) :

- Le **LyB endémique** ou Burkitt Africain est associé à l'EBV dans 98% des cas. C'est cette forme qui a été décrite par Denis Burkitt avec des atteintes maxillaires prédominantes. L'incidence est enlevée, environ 5 à 10 cas pour 100 000 habitants. Cette forme suit la même répartition géographique que les zones de paludisme.
- Le **LyB sporadique** : il n'est en relation avec l'EBV que dans environ 20% des cas. C'est celui que l'on retrouve en Europe et en Amérique du Nord. Il touche essentiellement les jeunes enfants et les adolescents. Les atteintes sont plutôt abdominales.
- Enfin, il existe une forme liée à une **co-infection VIH-EBV** notamment dans le cas d'infection VIH mal contrôlée par le traitement antiviral. Dans ce type de manifestations, on retrouve jusqu'à 30% de tumeurs EBV positive (53).

Le mécanisme pathologique du lymphome de Burkitt implique une translocation chromosomique juxtaposant un oncogène et des séquences régulatrices de gènes codant les immunoglobulines :

- Translocation entre les chromosomes 8 et 14 t(8;14)(q24;q32): juxtaposition de l'oncogène c-myc et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines chez 80 % des LyB (54) ;

- Translocation t(2;8)(p12;q24) : juxtaposition entre c-myc et les séquences régulatrices des gènes codant les chaînes légères κ des immunoglobulines chez 15 % des LyB ;
- Translocation t(8;22)(q24;q11) : juxtaposition entre c-myc et les séquences régulatrices des gènes codant les chaînes légères ζ des immunoglobulines chez 5% des LyB. (52)

Le rôle d'EBV n'est pas clairement élucidé, mais l'expression des gènes de latence de type I, EBNA1 et les EBERs, pourrait avoir un rôle dans la sélection et la prolifération des cellules malignes (55).

I.3.3.2. Lymphome de Hodgkin

Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules anormales géantes dites de Reed-Sternberg (HRS). Les HRS sont des cellules B issues des centres germinatifs, avec réarrangement fonctionnel des gènes des Ig mais défaut de transcription des Ig. (56).

La maladie de Hodgkin associe cliniquement une fièvre, des sueurs nocturnes, une asthénie, une perte de poids, des adénopathies qui sont souvent à l'origine du diagnostic, une hépatomégalie et parfois une splénomégalie.

Le diagnostic repose sur des analyses histologiques et immunohistochimiques de tissu lymphoïde permettant de classer le LH en 4 sous-types : le LH **scléro-nodulaire**, le LH à **cellularité mixte**, le LH **riche en lymphocytes** et le LH à **déplétion lymphocytaire**. EBV peut être retrouvé dans les cellules tumorales entre 10 à 75% des cas en fonction du sous-type tumoral. L'incidence annuelle serait de 2-3 cas / 100 000 (57).

Lorsque le LH est EBV-induit, il s'agit d'une latence de type II avec expression des protéines EBNA1, LMP-1, LMP-2A et LMP-2B (58). On retrouve également une activation de NF-KB liée à la présence de LMP-1 dans les cellules de Reed Sternberg.

I.3.3.3. Lymphome Non Hodgkinien associés à EBV

Les lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) associés à l'EBV surviennent le plus souvent dans un contexte clinique de déficit immunitaire primitif ou acquis, en particulier lié à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou induit par les traitements immunosuppresseurs après greffe d'organe ou de moelle. En effet, la fréquence des LNH associés à l'EBV développés dans la population immunocompétente est inférieure à 5 %. (59)

I.3.3.4. « Post transplant lymphoproliferative disorders » et EBV

Le risque de lymphome varie en fonction du type de greffe et de traitement immunosuppresseur. Ces proliférations lymphoïdes se développent dans 1 % des cas de

transplantation rénale, 5 à 10 % des cas de transplantation cardiaque ou combinée cœur/poumon.

La primo-infection EBV lors de la transplantation et l'augmentation significative de la charge virale EBV dans le sang périphérique sont corrélées à la probabilité de développer une prolifération lymphoïde liée à l'EBV.

Le plus souvent extra-ganglionnaires, elles sont dans plus de 80 % des cas de nature B. Ces proliférations sont caractérisées par un large spectre morphologique allant des formes polymorphes polyclonales proches des hyperplasies jusqu'aux formes monomorphes et monoclonales correspondant à des proliférations lymphomateuses, le plus souvent immunoblastiques, avec une nette différenciation plasmocytaire. Une classification histopathologique de ces nombreuses pathologies a été faite par l'OMS. (60)

I.3.3.5. Lymphomes et infection VIH

Les études épidémiologiques ont montré que le risque de développer un LNH, lors de l'infection par le VIH, est de 60 à 100 fois plus élevé que dans la population générale (59).

Les **LNH** sont observés dans 5 à 10 % des cas de sida et représentent la première manifestation dans 3 à 4 % des cas. De plus, le risque d'apparition d'un lymphome augmente avec la prolongation de la survie. Contrairement à ce qui est observé après transplantation, l'augmentation de la charge virale de l'EBV n'est pas un facteur prédictif de la survenue d'une prolifération lymphomateuse chez les patients infectés par le VIH.

Globalement, la fréquence de l'association entre l'EBV et les lymphomes des patients infectés par le VIH est de 40 %, mais cette association varie selon le type histologique de la prolifération lymphomateuse. Ces types histologiques différents reflètent bien l'hétérogénéité des LNH associés au sida dont l'histogenèse montre qu'ils peuvent être issus soit de cellules B du centre germinatif, soit de cellules B post-centre germinatif. Les mécanismes de lymphomagenèse sont multiples, faisant intervenir non seulement l'activation et la dérégulation du système immunitaire liées à l'infection par le VIH, mais des processus de lymphomagenèse multi-étapes incluant les dérégulations cytokiniques, les stimulations antigéniques chroniques, les modifications oncogéniques et le rôle d'EBV. Lorsque le déficit immunitaire est sévère ($CD4 < 200/\mu l$), l'EBV est présent et la latence virale exprimée est souvent de type III (59).

Le **LH** est le plus fréquent des cancers associés au VIH n'entrant pas dans la définition du SIDA. Son incidence est six fois plus importante que dans la population générale. Dans ce contexte, il est quasiment toujours associé à l'EBV exprimant une latence virale de type II. La plupart des cas de LH sont de présentation inhabituelle, avec une atteinte extra-ganglionnaire fréquente et médullaire dans 40 à 60 % des cas au diagnostic. Dans ce contexte, et malgré une bonne réponse clinique initiale, l'évolution du LH est moins favorable que dans la population générale.

I.3.3.6. Lymphomes T et « Natural Killer »

Bien que l'infection par l'EBV des lymphocytes T soit rare, des pathologies lymphoïdes de nature T et des lymphomes T sont identifiés avec une plus grande fréquence dans le Sud-Est asiatique. Les proliférations lymphomateuses sont développées aux dépens des cellules T CD4, ou plus souvent T CD8, ou de la population NK. Des liens ont été établis avec l'infection chronique active et un syndrome hémophagocytaire (61).

Le lymphome T nasal, lui aussi plus fréquent en Asie du Sud-Est, se développe aux dépens de cellules T exprimant CD3 ou plus fréquemment à partir de cellules NK CD3-, CD56+. Cette prolifération de cellules cytotoxiques aboutit à une destruction tissulaire et à des érosions de la cloison nasale. La latence de l'EBV dans ces proliférations est de type I/II, où seul un contingent de cellules tumorales exprime LMP. (62)

I.3.4. Infection Chronique Active par l'EBV

L'infection chronique active par l'EBV (CAEBV) est un syndrome rare et hétérogène caractérisé par des symptômes de MNI récurrents ou persistants plus de 3 mois avec virémie EBV élevée chez des patients jeunes sans immunodépression, malignité ni dysimmunité connue (63).

Le CAEBV est défini comme un « trouble systémique lymphoprolifératif polyclonal, oligoclonal ou (souvent) monoclonal positif à l'EBV, caractérisé par de la fièvre, une hépatite persistante, une hépatosplénomégalie et des adénopathies, de gravité clinique variable en fonction de la réponse immunitaire de l'hôte et de la charge virale EBV » (64).

Les critères diagnostiques du CAEBV comprennent des symptômes mononucléosiques persistants pendant plus de 3 mois, une augmentation de l'ADN de l'EBV ($> 10^{2,5}$ copies/ μ g d'ADN) dans le sang périphérique, et la mise en évidence de l'ARN de l'EBV ou de protéines virales dans les tissus affectés chez un patient non immunodéprimé et non atteint de maladies auto-immunes ou de cancers.

Les cas de CAEBV ont été principalement signalés en Asie de l'Est (Japon, Corée, Chine et Taiwan) et en Amérique latine avec une prolifération de cellules T ou NK infectées par l'EBV (CAEBV de type cellules T/NK).

En revanche, dans les pays occidentaux, notamment aux États-Unis et en Europe, l'incidence du CAEBV est beaucoup plus faible et une prolifération de cellules B infectées par l'EBV a été principalement observée (CAEBV de type B-cell). Cependant, il y a eu de rares cas de patients atteints de CAEBV de type cellules B en Asie de l'Est.

Cette répartition géographique inégale suggère qu'une prédisposition génétique est impliquée dans la pathogénèse du CAEBV, bien qu'aucune information définitive n'ait été obtenue jusqu'à présent. Dans la classification de l'OMS, le CAEBV de type cellules T/NK est divisé en formes systémiques et cutanées, cette dernière catégorie étant subdivisée en LPD de type hydroa vacciniforme (HV) et allergie sévère aux piqûres de moustiques (SMBA) [17]. La manifestation clinique du CAEBV, incluant à la fois le type de cellules T/NK et le type de cellules B, est hétérogène. Certains patients suivent une évolution clinique légère et indolente

et restent stables pendant des années ou peuvent guérir spontanément (par exemple, la forme classique de LPD de type HV), tandis que d'autres suivent une évolution agressive avec une issue fatale rapide en raison de complications graves telles que les syndromes d'hémophagocytose réfractaires, la défaillance multiviscérale et/ ou progression vers une leucémie ou un lymphome.

Bien que le CAEBV ait été initialement considéré comme une maladie pédiatrique, des études récentes ont identifié un nombre croissant de cas apparaissant à l'âge adulte qui affichent un pronostic plus sombre que les cas pédiatriques.

L'objectif de ce travail est de décrire le cas d'un patient avec une CAEBV ainsi que les challenges thérapeutiques et diagnostiques qui en ont découlé.

Les difficultés nosologiques et thérapeutiques de la CAEBV seront développées dans la discussion.

II. Case Report

Nous présentons le cas d'un jeune adulte de 18 ans selon les guidelines CARE de 2013 pour la rédaction des case reports (65).

Il s'agit d'un patient d'origine Guinéenne, arrivé en France trois ans auparavant à l'issue d'un parcours migratoire en tant que Mineur Non Accompagné (MNA). Il n'a pour antécédent qu'un paludisme et est suivi en pathologie respiratoire pour trois test QuantiFERON indéterminés.

L'**anamnèse** ne retrouve pas d'épisode de Mononucléose Infectieuse (MNI). Ses vaccinations seraient à jour. Il n'y a pas d'antécédents familiaux notables. Il vit en colocation et suit une formation professionnelle. Il est isolé sur le plan familial.

Son histoire clinique débute un mois avant la consultation aux urgences avec un tableau pseudo-grippal associant asthénie, fièvre vespérale et frissons, céphalées ainsi que des épisodes de vomissements. Il n'avait alors aucun symptôme ORL, tels qu'une toux ou une odynodysphagie. Il n'y a pas d'altération de l'état général. La symptomatologie sera spontanément résolutive puis se répétera une semaine avant son hospitalisation. Devant un bilan biologique objectivant une pancytopenie, le patient est adressé par son médecin généraliste le 12 juillet aux urgences d'un centre hospitalo-universitaire (CHU).

A l'arrivée aux urgences, le patient est hypotendu mais stable par ailleurs sur le plan hémodynamique. L'examen clinique est initialement décrit comme normal.

Le **bilan biologique** montre une pancytopenie avec une anémie à 7.8 g/dl arégénérative (réticulocytes à 11 G/L), une thrombopénie à 24 G/L, une lymphopénie à 1.79 G/L et une neutropénie à 0.8 G/L. La ferritine est augmentée à 17 350 µg/L. Il existe un syndrome de lyse avec hypocalcémie à 2 mmol/L, hyperuricémie à 257 µmol/L et LDH élevés à 1254 UI/L, sans hyperkaliémie. La ferritine est à 17 350 ng/ml, le fibrinogène abaissé à 1,52 g/L et les triglycérides à 5,95 g/l. Les ASAT sont à 2 fois la normale. La fonction rénale est normale. La vitesse de sédimentation (VS) est à 38 mm avec une protéine C-réactive (CRP) à 11.8 mg/L. Le frottis sanguin retrouve de nombreuses cellules lysées sans schizocytes ; il n'y a pas de blastes. Le bilan est complété par des coprocultures (négatives), un examen cytobactériologique des urines (ECBU) (négatif), des hémocultures (stériles) et un frottis sanguin / goutte-épaisse à la recherche d'un paludisme (négatif).

Devant cette neutropénie fébrile, une antibiothérapie probabiliste par **TAZOCILLINE** est débutée.

A l'issue de ces premiers examens complémentaires, on évoque un Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM). Un myélogramme montre une cytologie compatible avec un SAM (signes de mégalo blastose sans cellule anormale visualisée, présence de macrophages activés avec images multiples d'hémophagocytose). Le patient reçoit alors une première dose de **150 mg d'ETOPOSIDE** (VP16) le 15 juillet. L'état clinique du patient se dégrade rapidement avec transfert en réanimation pour un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) le 16 juillet. L'évolution est favorable sous remplissage par cristalloïdes et support transfusionnel en culots de globules rouges (CGR) ; on note seulement une arthrite du coude gauche sans épanchement significatif à l'échographie, spontanément régressive.

Sur le **plan infectieux**, les sérologies virales HBV, HCV, HIV et Parvovirus B19 sont négatives ; les sérologies EBV et CMV sont en faveur d'une infection ancienne. La charge virale EBV sur sang total est à 27 330 copies/ml. La PCR leishmaniose sur moelle est négative.

Sur le **plan immunologique**, le titrage des anticorps anti-noyaux (AAN) est à 1/160 avec un aspect moucheté en fluorescence. Quant aux anticorps anti-ENA, anti-ADN natif et anti-nucléosome, ils sont négatifs. Il existe une monoclonalité T circulante en cytométrie en flux.

Au **niveau de l'imagerie**, le scanner thoraco-abdomino-pelvien objective une hépatosplénomégalie homogène sans foyer infectieux profond visualisé. Aucune adénomégalie n'est retrouvée.

Avec l'ensemble de ces éléments, on évoque initialement une hémophagocytose sévère associée à l'EBV (EBV-associated HLH) ou un lymphome T EBV + de l'enfant. Le bilan étiologique est complété avec :

- Des examens anatomo-pathologiques :

- **Biopsie ostéo-médullaire (BOM)** : moelle réactionnelle avec hyperplasie des trois lignées et dysmyélopoïèse avec infiltrat macrophagique sans hémophagocytose notable.

Présence de lymphocytes T CD8+, CD3+ et CD56-. Recherche d'ARN EBV par hybridation in situ positive (EBER+).

Réarrangements polyclonaux du gène TCRG des chaînes gamma des récepteurs T et du gène TCRB des chaînes bêta des récepteurs T.

- **Biopsie hépatique** : infiltrat peu abondant intra sinusoidal et semblant de phénotype T cytotoxique CD3+, CD8+, CD56+ et EBV+.

- De l'imagerie :

- **Scintigraphie au 18-FDG et PET-scanner** : hypermétabolisme ostéomédullaire pathologique intense diffus, discrètement hétérogène, associé à une splénomégalie hypermétabolique (Figures 7 et 8).

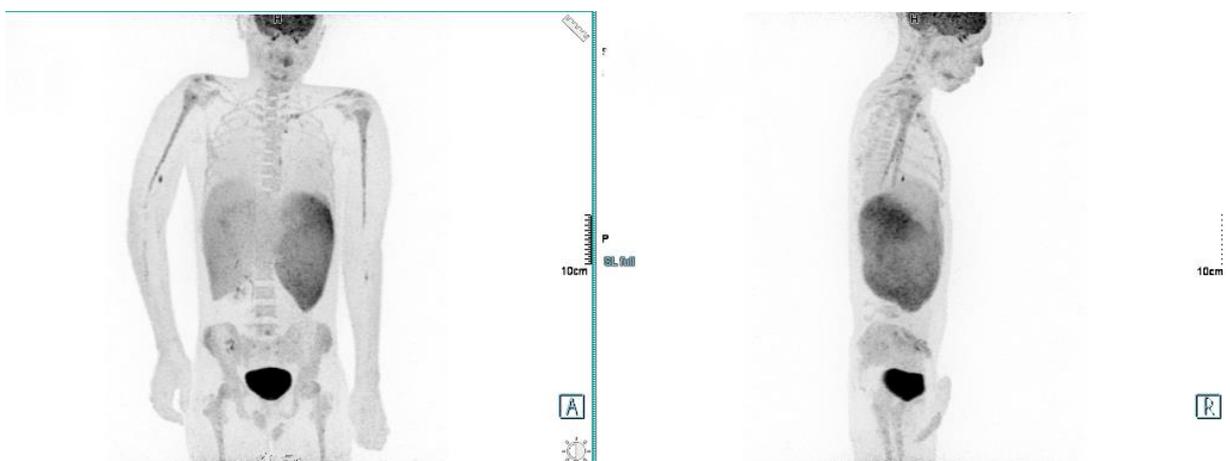


Figure 7. TEP-FDG initial (1/2)

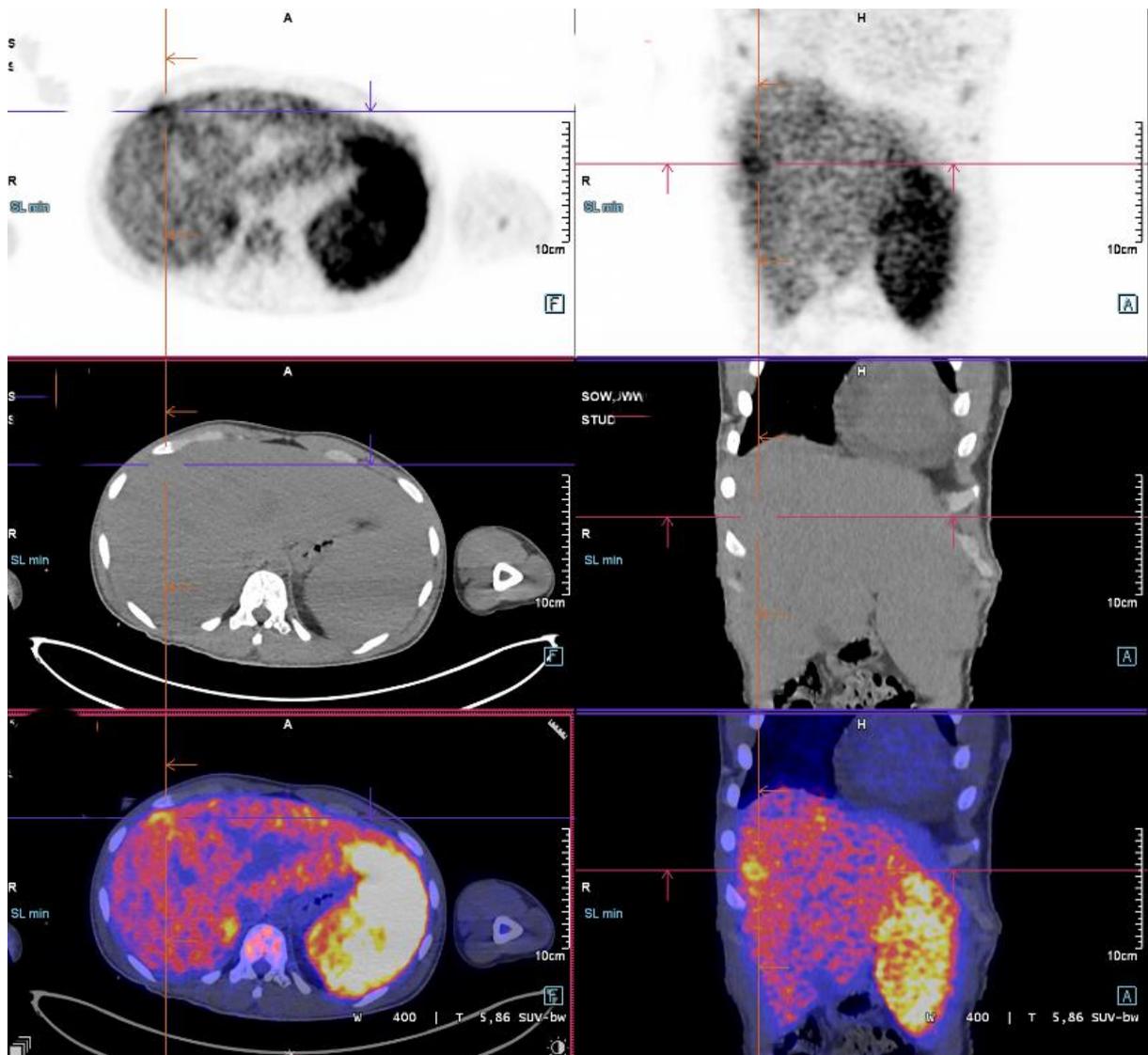


Figure 8. TEP-FDG initial (2/2)

- De la génétique :

Flow-FISH EBER : présence de cellules NK EBER+, avec une expression hétérogène mais majoritaire de CD56 et CD16 (Figure 9).

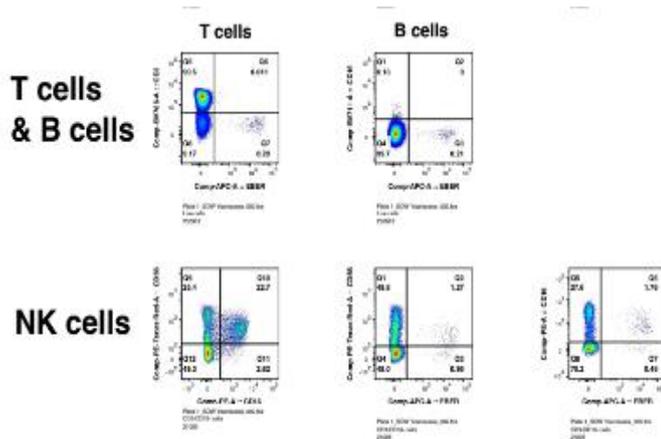


Figure 9. Flow-FISH EBER

La prise en charge thérapeutique du patient a été décidée en collégial et au regard des données existantes dans la littérature.

Le patient reçoit un traitement par **ETOPOSIDE** le 15 juillet, traitement qui sera poursuivi toutes les semaines ; le patient a reçu 6 cures d'**ETOPOSIDE**, celui-ci ayant une action suspensive de plus en plus courte (15/07, 30/07, 3/08, 10/08, 17/08 et 31/08).

Le SAM étant insuffisamment contrôlé, un traitement par **CICLOSPORINE** 150 mg/j est débuté le 15 août en parallèle des cures d'**ETOPOSIDE**.

L'absence de contrôle du SAM sur le plan biologique avec persistance de signe d'hémophagocytose sur le myélogramme du 31 juillet fait débuter un traitement par corticothérapie par **METHYLPREDNISOLONE** le 01 août, associée à des **IMMUNOGLOBULINES** intra-veineuses 2 g/kg/j.

Une perfusion de 375 mg/m² de **RITUXIMAB** est réalisée le 05 août pour essayer de contrôler un SAM induit par la réplication virale EBV intra-lymphocytaire B.

Le SAM restant non contrôlé et la charge virale EBV restant majeure à 5 log contrastant avec une alymphocytose B, un traitement par **JAKAVI** (RUXOLITINIB) 25 mg matin et soir est mis en route le 18 août pour essayer de contrôler une réplication EBV indépendante des lymphocytes B.

L'hypothèse d'une origine génétique avec un immuno-déficit contre le virus EBV est peu probable car le patient présentait déjà en 2020 une sérologie EBV positive témoignant d'une primo infection ancienne ou pauci symptomatique après reprise de l'interrogatoire.

La relecture de la biopsie hépatique met en évidence un petit contingent sinusoidal de lymphocytes T EBER+. Une **mutation du gène KMT2C** est retrouvée (ex7 ; c.918T>G ; p.(Tyr306Ter) entrainant la présence d'un codon stop prématuré et une perte de fonction protéique.

Le patient est transféré en hématologie le 07 septembre pour poursuite de la prise en charge thérapeutique de cette CAEBV. Il est dénutri avec une perte de poids de 10% depuis la fin juin et ce, malgré les mesures nutritionnelles mises en place.

L'hémophagocytose reste active avec une pancytopenie (Hb 8,2 g/dl, leucocytes 2,6 G/l dont 1400 polynucléaires et 900 lymphocytes, plaquettes 56 G/L). Le fibrinogène reste bas à 1,56 g/l contrastant avec un syndrome inflammatoire (CRP 121 mg/l). Les triglycérides sont à 6 g/l et la ferritine à 10600 ng/ml.

Une chimiothérapie par **CHOEP** (Vincristine 2 mg, Etoposide 100 mg/m² soit 175 mg de J1 à J3, Doxorubicine, et 750 mg/m² de Cyclophosphamide) est mise en route (C1 le 07 septembre).

Deux autres cures seront réalisées le 21 septembre et le 05 octobre. A J15 de la troisième cure, il est constaté un non-contrôle de la pathologie avec un tableau fébrile, une majoration de la splénomégalie, un SAM biologique et une ré-augmentation de la charge virale EBV.

Il est donc décidé une nouvelle ligne thérapeutique par **PEMBROLIZUMAB**, **GEMOX** (GEMCITABINE et OXALIPLATINE), **ONCASPAR** (PEGASPARGASE) qui est débutée le 20 octobre, avec réalisation d'une deuxième cure le 15 et 16 novembre retardée par la survenue d'une infection à *Clostridium difficile* résolutive sous **DIFICLIR** (FIDAXOMICINE).

Le patient est actuellement hospitalisé avec une CAEBV toujours peu contrôlée (fièvre à 40°C, SAM biologique et persistance d'une répllication EBV). Le 1er décembre, un traitement par **PEMBROLIZUMAB**, **VELCADE** (BORTEZOMIB), **VALGANCICLOVIR** et **GEMZAR** (GEMCITABINE) est mis en route. (Figure 10)

A ce jour, cinq mois après le début des symptômes, le tableau clinique n'est toujours pas contrôlé et le patient reste en attente d'un donneur compatible pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le patient n'a pas de donneur familial compatible. Une allogreffe est envisagée (donneur cordon) si le traitement permet le contrôle de la pathologie. (Annexe 1).

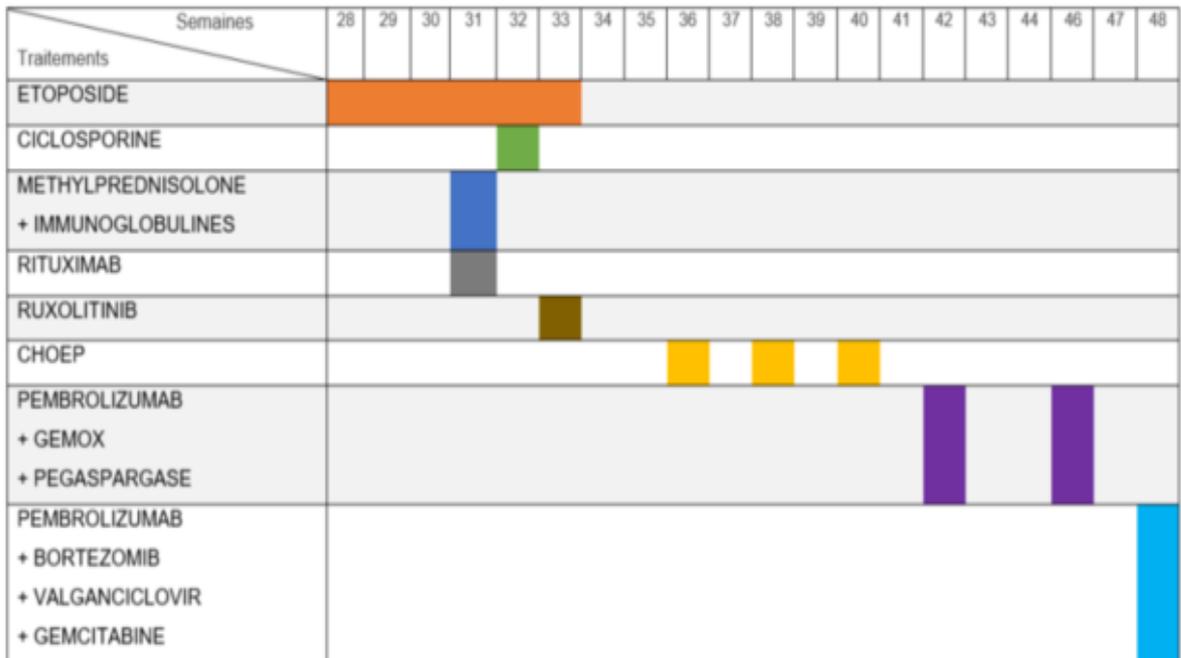
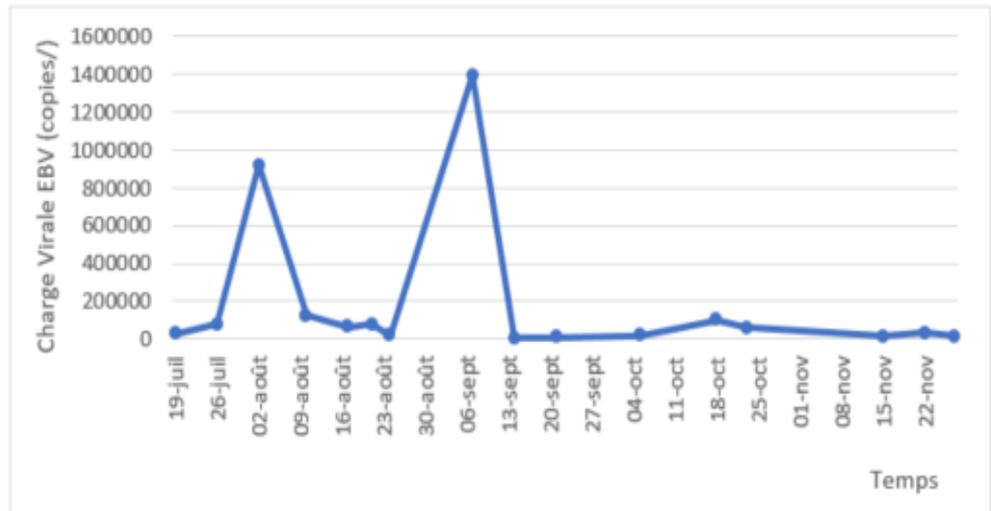


Figure 10. Evolution de la charge virale EBV en parallèle des thérapeutiques.

III. Discussion

La CAEBV est une maladie exceptionnelle en Occident et de diagnostic difficile. Le délai moyen de diagnostic est d'environ 20 mois (66). Notre cas illustre les difficultés inhérentes à ce diagnostic et à sa prise en charge.

III.1. Historique de la CAEBV

Historiquement, la CAEBV a été décrite pour la première fois en 1948 aux USA à partir d'une série de cas de 53 patients qui présentaient une inflammation chronique avec fièvre, adénopathies et cytolysse hépatique (soit des symptômes de MNI) associées à des titres élevés d'anticorps anti-EBV dans le sang périphérique (67). En 1988, des cas similaires ont été décrits (68) puis Jones *et al.* ont mis en évidence une prolifération clonale de LT infectés par EBV chez des patients avec une CAEBV (61).

Par la suite, des publications se sont multipliées en Asie de l'Est (Japon, Corée, Chine, Taïwan) et en Amérique Latine (populations indigènes en Amérique centrale et du Sud) mettant en avant la présence de cellules NK positives à l'EBV dans la CAEBV. Ainsi, la littérature a montré que la CAEBV est une maladie progressive et que les cellules infectées par EBV infiltraient de multiples organes menant à leur dysfonctionnement.

C'est ainsi qu'une équipe japonaise dirigée par Okano *et al.* (69) ont publié les premiers guidelines diagnostiques en 2005 :

- symptômes récurrents et persistants de MNI ;
- profil sérologique inhabituel des anticorps anti-EBV avec augmentation des anti-VCA et anti-EA et/ou détection dans les tissus infectés ou le sang périphérique de génome EBV ;
- symptomatologie chronique ne pouvant être expliquée par une autre pathologie au moment du diagnostic.

Cette équipe mentionnait également pour la première fois la présence chez certains patients de lésions cutanées telles que l'hypersensibilité aux piqûres de moustiques et *l'hydroa vacciniiforme*. Elle suggérait par ailleurs que la CAEBV conduisait souvent à un Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM) ou une Maladie Lympho-Proliférative (LPD) à point de départ des cellules des lignées NK ou LT.

Suite à ce travail, la révision de la classification internationale de l'OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de 2008 a inclus cette pathologie dans la catégorie « Lymphoprolifération T systémique liée à l'EBV chez l'enfant » (70). Cette classification a de nouveau évolué après l'étude prospective sur 108 patients de Kimura *et al.* en 2012 (71) ; elle renommera cette catégorie en « Lymphoprolifération T/NK systémique liée à l'EBV » (49).

A ce jour, la cinquième et dernière classification OMS de 2022 (WHO-HAEM5) classe la CAEBV dans la partie « Proliférations lymphoïdes et lymphomes de l'enfant à LT/NK EBV+ » sous l'appellation « Maladie systémique chronique active à EBV » (72).

III.2. Epidémiologie de la CAEBV

La dernière classification de l'OMS de 2022 (WHO-HAEM5) sert de référence mondiale pour le monitoring épidémiologique. Cependant, devant la rareté de cette pathologie et les difficultés techniques et médicales dans certaines régions du monde, il reste compliqué d'avoir des chiffres précis sur sa prévalence.

La CAEBV est plus fréquente en Asie de l'Est et est aussi retrouvée chez les populations autochtones de l'Amérique Centrale et du Sud. Elle serait très rare en Afrique et dans les pays dits Occidentaux.

De plus, des différences existent entre populations : la CAEBV toucherait plutôt les LB aux USA et à contrario les LT (60%) ou les NK (40%) dans les populations asiatiques (71) ; elles ont donc un impact sur la survie dans chaque population. (73)

Notre patient est originaire d'une zone où le Lymphome de Burkitt est endémique et où les LT/NK sont plus souvent atteints que les LB dans la CAEBV, bien que certaines études ont montré l'existence de CAEBV à LB en Afrique (74).

III.3. Diagnostic clinique de la CAEBV

III.3.1. Forme systémique

La définition de la CAEBV a évolué au cours de ces deux dernières décennies (73,75). La dernière définition en date de la CAEBV est celle publiée dans les guidelines de Kawada *et al.* (76) :

- 1) Élévation du taux ADN-EBV dans le sang périphérique ($>10^{2.5}$ copies/ μ g ADN) ;
- 2) Infection par EBV des LT ou NK des tissus atteints ou dans le sang périphérique ;
- 3) Symptômes inflammatoires systémiques (tels que fièvre, lymphadénopathie, dysfonction hépatique, lésions cutanées progressives, vascularite et uvéite) persistants plus de 3 mois ;
- 4) Exclusion de tout autre diagnostic possible : mononucléose infectieuse, maladie auto-immune, immunodéficiences congénitales, VIH, tout autre immunodéficiences exigeant un traitement immunosuppresseur, ou pathologie sous-jacente avec une potentielle immunosuppression.

Le cas présenté ici correspond à la définition actuelle de la CAEBV avec une charge virale EBV très positive dès l'entrée (27330 copies) et une symptomatologie de MNI grave, avec hépato-splénomégalie, SAM biologique puis clinique et défaillance d'organe.

La gravité du tableau clinique et le caractère réfractaire de notre patient aux multiples lignes thérapeutiques sont en accord avec la littérature et l'agressivité de ce syndrome chez l'adulte jeune par rapport aux cas pédiatriques (66).

III.3.2. Formes cutanées

Outre cette forme systémique, d'autres formes cliniques localisées de la CAEBV ont été décrites ; ce sont les formes cutanées.

L'**allergie sévère aux piqûres de moustiques** (SMBA : Severe mosquito bites allergy) et l'**hydroa vaccininiforme-like** représentent 2 formes cutanées de LPD, avec atteinte des LT/NK, liées à EBV. Elles sont considérées comme des formes cutanées de la CAEBV.

Contrairement à son appellation, la **SMBA** n'est pas une réaction allergique mais correspond à une prolifération oligo- ou monoclonale des NK avec une réponse marquée aux piqûres de moustiques. La plupart des patients ont moins de 20 ans avec une médiane de 6.7 ans (77) et concerne surtout les populations asiatiques. Les lésions cutanées sont à type de papules, macules ou plaques érythémateuses qui peuvent devenir bulleuses ou ulcéreuses, laissant parfois une cicatrice lors de la guérison. Il existe aussi des signes systémiques de CAEBV. Les patients ne présentent plus de lésions cutanées jusqu'à la prochaine piqûre de moustique voire jusqu'à une vaccination. (78) Le pronostic est variable et peut se cantonner à une forme cutanée ou évoluer vers un SAM voire un lymphome (79).

L'**hydroa-vaccininiforme** est une forme plus rare (prévalence 0.36 / 100 000 cas) ; les signes systémiques ne sont habituellement pas présents (80). Cette photo-dermatose se manifeste par des lésions vésico-papuleuses puis cicatricielles ; elle concerne parfois des zones non photo-exposées (81). Cette forme cutanée touche préférentiellement les enfants et adolescents asiatiques ou natifs américains (82).

Le cadre nosologique de ces entités n'est pas consensuel puisqu'elles sont parfois accompagnées de signes systémiques et peuvent aussi évoluer vers d'authentiques lymphomes T ou NK.

Le patient n'a jamais présenté de symptômes cutanés tout au long de sa prise en charge.

III.4. Diagnostic paraclinique de la CAEBV

III.4.1. Hybridation in situ

Pour rechercher la présence d'EBV dans les tissus infectés, l'hybridation in situ par sonde EBER est largement utilisée (83). Les ARN EBER sont considérés comme le meilleur marqueur pour la détection des cellules infectées par EBV puisqu'ils y sont fortement exprimés (76).

Cette technique a permis la mise en évidence de lymphocytes EBV+ dans les sinusoides hépatiques du patient.

III.4.2. PET-Scanner

La plupart des LPD liées à l'EBV sont très avides au FDG au PET-Scanner mettant en évidence un hypermétabolisme médullaire et/ou des organes atteints. Cependant, dans le cas de la CAEBV, l'imagerie peut simplement montrer, comme observé chez notre patient, une hépatosplénomégalie avec une prise de contraste au FDG homogène, compatible avec un métabolisme physiologique ou à une stimulation médullaire liée à un syndrome inflammatoire chronique. (84)

III.4.3. Anato-pathologie

Le diagnostic anato-pathologique pour le patient a nécessité le recours à un centre expert et des relectures des lames. L'histologie affirme le caractère EBV par le marquage EBER. Le caryotype et la recherche de clonalité sont aussi demandés sur les biopsies.

III.4.4. Surveillance de la charge virale EBV

Le patient avait une cinétique de la charge virale EBV en adéquation avec la sévérité du tableau clinique.

Les taux ADN viral d'EBV sont un élément important pour évaluer la réponse au traitement mais a aussi une valeur pronostique (85) (86) (87). Il est mesuré dans le sang périphérique par PCR quantitative. Il est le meilleur marqueur de l'activité résiduelle de la maladie car cet ADN viral d'EBV provient principalement des cellules LT/NK et non pas des LB chez les patients avec une CAEBV. Ainsi, une chimiothérapie est dite « efficace » lorsque la charge virale diminue $\leq 1/10$ à chaque cycle. (88)

Dans une étude récente de Zheng *et al.* en 2022, les taux d'AND viral (EBV) plasmatiques constituent un marqueur plus significatif que dans les cellules mononuclées du sang pour montrer une CAEBV-NK active, évaluer une réponse thérapeutique dans les LPD des cellules NK-EBV et prédire la co-occurrence d'une HLH (89).

III.5. Mécanismes possibles du développement de la CAEBV

La CAEBV serait due à de multiples facteurs à la fois génétiques et environnementaux même si la physiopathologie et les mécanismes spécifiques ne sont pas complètement élucidés. CAEBV monte des caractéristiques communes avec d'autres pathologies inflammatoires. Les taux sériques des cytokines inflammatoires IFN- γ , TNF- α et IL-6 sont augmentés par rapport à des individus sains (90) et pourraient être induits par l'augmentation du facteur de transcription NF- κ B, activé de façon constitutive dans les LT/NK EBV+, empêchant ainsi leur

apoptose (91). STAT3, qui assure la médiation de la signalisation intracellulaire en aval des cytokines et qui régule l'inflammation, pourrait aussi être activé de façon constitutive (92).

Même si la CAEBV se développe normalement chez des patients immunocompétents, certains patients semblent avoir des déficits mineurs de l'immunité cellulaire qui diminueraient l'immunosurveillance des cellules LT/NK infectées par EBV (63).

Les lymphocytes cytotoxiques, les LT et les NK, jouent un rôle majeur dans la reconnaissance des cellules infectées par les virus et leur destruction par apoptose. Une fois conjugués à la cellule-cible, les granules sécrétoires cytotoxiques se dirigent vers la synapse immunologique et libèrent une cargaison de protéines mortelles : la perforine, les granzymes et la granulysine.

Les déficits en perforine sont connus pour donner certaines pathologies telles que l'hémophagocytose familiale, les infections virales prolongées et une susceptibilité aux hémopathies. (93). Katano *et al.* ont démontré chez un patient avec CAEBV et SAM que la cytotoxicité des LT et NK était diminuée suite à une mutation de la perforine, rendant les mécanismes de cytotoxicité inefficaces (94).

Notre patient ne présentait pas de déficit en perforine.

Comme décrit dans l'introduction, le mécanisme permettant l'entrée d'EBV dans les LB via le CD21 et les récepteurs HLA II sont désormais bien connus. Il subsiste néanmoins plusieurs questionnements quant au mécanisme de contamination des LT/NK par EBV car ces lymphocytes n'expriment ni le CD21 ni HLA II. Il est paradoxal que les cellules NK, primordiales dans le contrôle de l'infection à EBV, puissent devenir les cibles de ce virus pro-oncogène (95). Les mécanismes d'entrée de l'EBV dans les cellules NK et les modulations d'interaction entre les cellules viro-infectées et les NK pendant les différentes phases de latence restent encore partiellement incompris (96)(97). L'hypothèse d'une trogocytose, un phénomène par lequel l'échange de matériel cellulaire se produit au niveau de la synapse immunitaire, a été évoqué (98). (Figure 11).

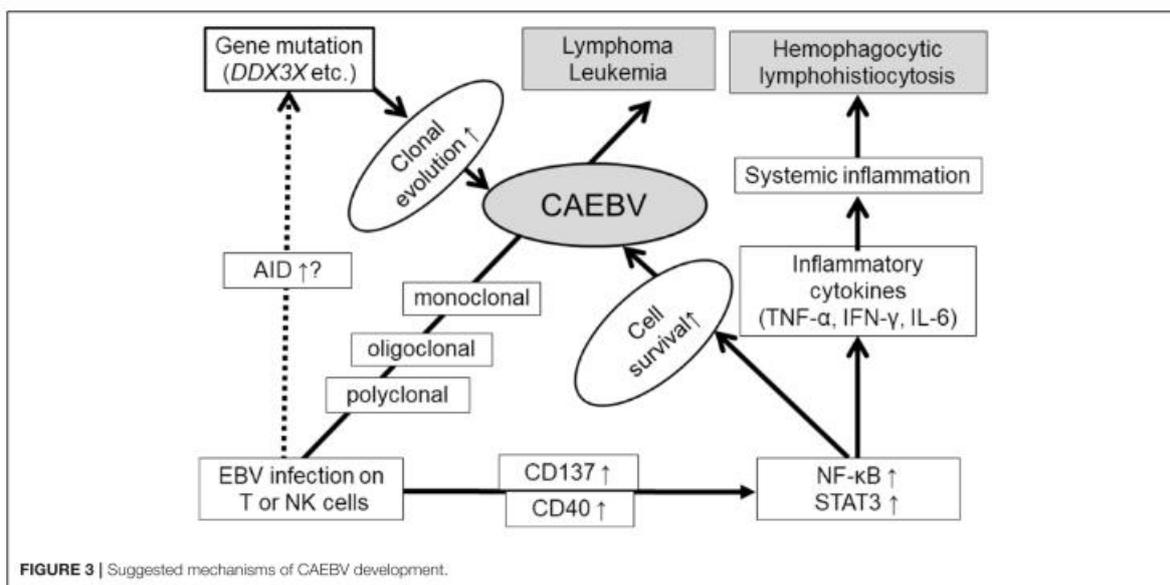


Figure 11. Hypothèses du développement de la CAEBV (99)

III.6. Génétique et CAEBV

Les variations entre les populations suggèrent l'existence de facteurs particuliers tels qu'un facteur environnemental, une cellule spécifique d'EBV ou une prédisposition génétique entraînant des déficits mineurs de l'immunité dans la physiopathologie de la CAEBV (63). Dans une étude d'Okuno *et al.* de 2017 (100), un séquençage du génome entier a été réalisé chez 83 patients avec une CAEBV permettant de mettre en évidence des mutations somatiques similaires à celles retrouvées dans le cadre du Lymphome de Burkitt ou du Lymphome extranodal NK/LT. Ainsi, une mutation somatique de type *DDX3X* dans les LT et NK infectés serait un facteur de plus mauvais pronostic. Aussi, plusieurs mutations germinales, bien que plus rares, ont été identifiées, telles que *EVC/EVC2*, *POHL* et *APC*.

Par ailleurs, une association **positive avec HLA A*26** et **négative avec HLA B*52** a été démontrée. De façon intéressante, les allèles A26 et B52 sont fréquemment retrouvés en Asie de l'Est et à Mexico, là où la prévalence de la CAEBV est élevée.

D'autres pathologies liées à l'EBV montrent aussi des associations avec des loci HLA et certaines distributions géographiques. (73)

Une mutation du **gène codant pour KMT2C** (Histone-lysine N -methyltransferase 2C) a été mise en évidence chez notre patient, mutation déjà impliquée dans la lymphomagenèse et la leucémogénèse (101,102). *KMT2C* et *KMT2D* font partie des gènes les plus souvent mutés dans différents types de cancers humains (103). Il s'avère également que *KMT2C* présente une homologie avec des épitopes immunoréactifs de l'EBV (104).

III.7. Evolution de la CAEBV

L'évolution clinique des patients avec une CAEBV est assez hétérogène : chez certains, l'évolution sera indolente avec une maladie stable sur plusieurs années ; pour d'autres, l'évolution sera plus rapide avec des formes agressives au taux de mortalité élevé (75).

La CAEBV est une pathologie de mauvais pronostic et peut être à l'origine de complications telles que SAM, pneumopathie interstitielle, myocardite et infiltration du système nerveux central (69,105). Elle conduit parfois au développement de néoplasies telles que le lymphome extra-nodal NK/LT, la leucémie agressive à NK et le lymphome périphérique à LT (71).

Dans une grande cohorte américaine de patients avec une CAEBV, la survie à long terme était de 30 % (106) ; dans une population asiatique, la survie à 3 ans était de 60 % (107).

Le pronostic semble plus sombre dans les lymphoproliférations T plutôt que NK : le tableau des formes T est souvent plus agressif avec une survie inférieure ; dans les formes NK, les symptômes peuvent être plus modérés et de meilleur pronostic (108,109).

A noter qu'il existe dans les formes NK une propension plus importante (23.1 %) à une transformation en leucémie NK agressive ou en lymphome extranodal NK/T, souvent chimiorésistants (110).

En outre, il existe également des différences entre les populations pédiatriques et adultes : selon Kimura *et al.* (108), le pronostic était plus sévère chez les patients âgés de plus de 8 ans ; de même, un début à l'âge adulte peut montrer des formes plus agressives et de progression plus rapide (66,75). La fièvre serait plus fréquente chez les enfants et les lésions cutanées plus fréquentes chez les adultes. La distribution de l'âge de début est bimodale chez les adultes (111).

On ne retrouve dans la littérature qu'un seul cas d'une patiente ayant développé une SMBA puis une CAEBV une quinzaine d'années après avoir été traitée pour un lymphome LT EBV+ (112).

Selon Fujiwara *et al.* (63), il est d'ailleurs difficile de dire si la CAEBV est une immunodéficience, un cancer ou bien les deux.

Le patient est arrivé d'emblée avec une forme fulminante dont l'évolution est plutôt défavorable en l'absence de vraie réponse aux différentes thérapeutiques utilisées.

III.8. Syndrome d'Activation Macrophagique et CAEBV

Le patient s'était présenté avec un tableau initial de SAM. Environ un quart à un tiers des patients avec une CAEBV vont développer un SAM (73).

Le SAM est une pathologie rare et de mauvais pronostic, définie par des critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques. Il est le résultat d'une dérégulation cytokinique secondaire à une activation aberrante des LT, NK et des macrophages (113). Il existe des formes primaires, de forme autosomique récessive, dénommée « Lymphohistiocytose Hémophagocytaire Familiale » et de début précoce dans l'enfance (114). Malgré son nom, il n'existe en général pas d'antécédents familiaux de SAM car sa transmission est autosomique récessive et serait déclenchée par des triggers infectieux (115).

Quant aux formes secondaires de SAM chez l'adulte, elles sont le résultat d'une forte activation du système immunitaire dans un contexte infectieux, auto-immun/auto-inflammatoire, néoplasique, métabolique d'hypersensibilité médicamenteuse ou de transplantation (116,117). L'agent infectieux le plus retrouvé dans le SAM est l'EBV (118,119).

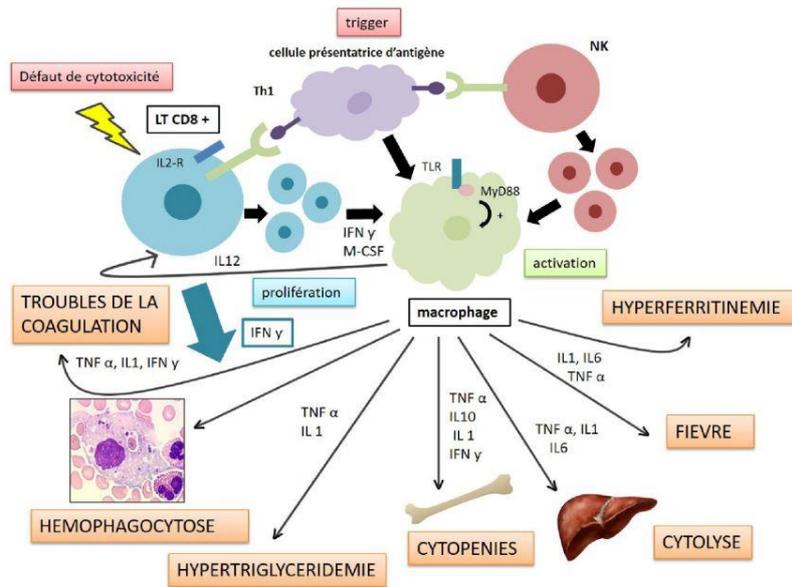


Figure 12. Physiopathologie du Syndrome d'Activation Macrophagique(120) .

Dans une cohorte rétrospective d'un centre de soin tertiaire américain, l'incidence du SAM chez l'adulte a été estimée à 1 sur 2000 admissions (121).

Depuis sa description initiale pédiatrique en 1939 (122), des critères diagnostiques ont été présentés en 1991 puis revisités pour aboutir à ceux de « l'Histiocyte Society » de 2004 (HLH-2004) qui sont la référence à ce jour (123).

Il existe aussi un score de calcul de probabilité de SAM (H-score) crée par l'équipe française de Saint-Antoine est aussi largement utilisé (124). Le H-score est un outil de calcul en ligne qui regroupe les critères suivants : présence d'une immunosuppression, fièvre, organomégalie, taux des triglycérides sanguins / des transaminases/ du fibrinogène, présence de cytopénies et signes d'hémophagocytose dans la moelle osseuse (125).

Selon Debaugnies *et al.* (126), dans une étude analysant 147 patients avec SAM, le H-score est plus sensible pour le diagnostic de SAM chez l'enfant et serait plus sensible chez l'adulte à la présentation initiale, avant l'atteinte de valeurs biologiques extrêmes.

Selon HLH-2004, le diagnostic de SAM peut être posé s'il existe des signes moléculaires d'activation macrophagique ou si 5 critères sur 8 listés sont présents :

- Fièvre $\geq 38,3$ C
- Splénomégalie
- Cytopénie (atteinte d'au moins 2 lignées) : Hémoglobine < 9 g/dl, Plaquettes $< 100 \times 10^3/\mu\text{l}$, Neutrophiles $< 1000/\mu\text{l}$
- Hypertriglycémie (> 265 mg/dl) et/ou hypofibrinogénémie (≤ 150 g/dl)
- Hémophagocytose dans moelle osseuse ou rate ou ganglion ou foie
- Activité NK faible ou absente
- Ferritine ≥ 500 ng/ml
- sCD25 (sIL2R α) ≥ 2400 U/ml.

Notre patient présentait un tableau de SAM dès le diagnostic, SAM qui a répondu initialement à l'Etoposide, traitement de première ligne. L'évolution a été malheureusement marqué par la persistance de l'hémophagocytose, malgré les différentes lignes thérapeutiques entreprises.

La littérature ne met pas en avant de chiffres sur les SAM réfractaires au cours des CAEBV.

III.9. Possibilités thérapeutiques dans la CAEBV

La prise en charge de la CAEBV reste difficile avec peu de possibilités thérapeutiques.

III.9.1. Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

La première tentative de **greffe de cellules souches hématopoïétiques** (CSH) a été réalisée par une équipe japonaise chez un patient pédiatrique avec une CAEBV en 2000. Cette greffe avait permis la rémission complète du patient (127).

Dix ans plus tard, Kawa *et al.* publiait une série de 29 patients traités efficacement par greffe de CSH (128).

Une chimiothérapie est réalisée en amont pour réduire la charge virale et contrôler l'activité de la maladie ; elle permettrait un meilleur résultat pour la greffe de CSH.

Aussi, la survie globale à 3 ans serait meilleure pour les patients ayant reçus un conditionnement à intensité réduite (RIC) plutôt qu'une myéloablation à pleine intensité (MAC) (128).

Cette chimiothérapie repose sur la stratégie en 3 étapes (88) :

- 1) « **Cooling** » avec Prednisolone, Cyclosporine A, Etoposide
- 2) « **Cytoréduction** » avec chimiothérapie de type CHOP (Vincristine, Cyclophosphamide, Pirarubicin, Prednisolone)
- 3) « **Reconstruction** » avec un conditionnement RIC.

La greffe de CSH est considérée aujourd'hui comme le seul traitement curatif de la CAEBV, sous réserve que celle-ci soit en partie contrôlée.

Le **sang de cordon** pourrait constituer une alternative.

Le patient est toujours en attente d'un donneur compatible.

III.9.2. Anticorps monoclonaux

III.9.2.1. Rituximab

Un traitement par **RITUXIMAB** chez le patient, dans l'hypothèse de détruire les LB EBV-infectés, a été effectué sans efficacité sur la charge virale malgré une déplétion complète des LB circulants, suggérant que d'autres cellules étaient à l'origine de la réplication virale chronique.

Le Rituximab est l'anticorps monoclonal le plus utilisé dans le monde. Son action vise les LB malins CD20+ mais aussi les LB normaux, induisant une immunosuppression allant parfois jusqu'à 6 mois. Ceci impacte la réponse immune cellulaire à l'EBV (26).

III.9.2.2. Nivolumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui peut inhiber la prolifération des LT et la sécrétion de cytokines en se liant au récepteur PD-1 (programmed death protein-1) (129). L'expression de ce récepteur est augmentée à la surface des LT CD8+ dans les suites d'une infection virale à EBV ou autre (130). Liu *et al.* (131) ont montré dans une étude que le **NIVOLUMAB** était efficace à la fois dans le contrôle de la maladie et dans l'éradication d'EBV chez 7 patients avec un SAM réfractaire.

Cette thérapeutique n'a également pas permis de contrôler la CAEBV chez le patient.

III.9.3. Inhibiteurs de JAK

Le tableau inflammatoire et hyper-cytokinique que constitue la CAEBV suggère une efficacité possible des **inhibiteurs de JAK** (132). Une étude montre l'efficacité du **RUXOLUTINIB** dans le traitement des SAM pédiatriques avec peu de toxicité ; les SAM induits par EBV étaient plus sensibles au traitement (133). Ahmed *et al.* (134) ont montré l'efficacité et la sécurité de cette molécule dans une population adulte avec SAM secondaire. C'est pour cette raison qu'un inhibiteur de JAK a été utilisé chez le patient, malheureusement sans efficacité.

III.9.4. Inhibiteurs du protéasome

Le **BORTEZOMIB** pourrait constituer un traitement futur de la CAEBV. Cet inhibiteur du protéasome a un effet anti-tumoral et anti-inflammatoire : il induit l'apoptose des LT/NK EBV+ en supprimant l'activation de la molécule NF- κ B et l'expression de l'ARN messenger des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IFN- γ . Les résultats des études pré-cliniques sont pour l'instant prometteurs.(135). Il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité de cette thérapeutique chez le patient et espérer la mise en rémission de la pathologie dans le but d'une greffe.

III.9.5. Traitements antiviraux

Le traitement du patient par du **VALGANCICLOVIR** n'a pas permis un contrôle de la charge virale EBV. Ceci est en accord avec le fait que les antiviraux ne sont efficaces que si le virus est en phase répliquative, ce qui est rarement le cas dans les pathologies EBV-induites.

III.10. Lien entre EBV et autres pathologies

Le spectre d'EBV ne finit pas de surprendre la communauté scientifique (« EBV : more than 50 years old and still providing surprises » (136)). EBV aurait un rôle dans plusieurs maladies auto-immunes systémiques (25). EBV serait également impliqué dans l'apparition de la sclérose en plaques : des études longitudinales et prospectives montrent un lien épidémiologique entre une sérologie positive à EBV et l'apparition secondaire d'une sclérose en plaques (137). Cette hypothèse épidémiologique vient d'être confirmée par une récente étude montrant que le risque de développer une sclérose en plaques était minime chez les patients EBV- mais que le risque était multiplié par 30 s'il existait un antécédent de MNI (138).

Certains chercheurs ont émis aussi l'hypothèse qu'EBV était un trigger pour le Lupus Erythémateux Disséminé (LED) (25) voire pour le Syndrome de Sjögren (139).

Conclusion

Depuis la mise en évidence du rôle d'EBV dans le lymphome de Burkitt, de nombreux liens sont découverts entre ce virus et la carcinogénèse chez l'humain. Cependant, la physiopathologie reste en partie incomprise, comme c'est le cas dans la CAEBV.

La CAEBV reste une pathologie très rare et de pronostic sévère avec un risque de défaillance d'organe. Un diagnostic précoce est indispensable. De nombreuses possibilités thérapeutiques existent mais le seul traitement curatif à ce jour reste la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

La publication de case reports en lien avec ce type de pathologie très rare constitue une ressource indispensable pour les cliniciens et les chercheurs.

Ainsi, mieux comprendre les mécanismes d'entrée de l'EBV dans les différentes cellules cibles et son tropisme variable pourrait constituer la pierre angulaire pour conduire au développement de vaccins prophylactiques et à des approches thérapeutiques ciblées.

La conjoncture internationale avec les projections futures des flux de migrations et la globalisation de la santé doivent nous rendre vigilants devant les patients au long parcours migratoire et l'existence de pathologies jusqu'à alors quasi méconnues en Occident.

Références bibliographiques

1. Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. Hayden RT, Wolk DM, Carroll KC, Tang Y-W, editors. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016 May 6;4(3):57–62.
2. Jouanguy E, Béziat V, Mogensen TH, Casanova JL, Tangye SG, Zhang SY. Human inborn errors of immunity to herpes viruses. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:106–22.
3. Siakallis G, Spandidos DA, Sourvinos G. Herpesviridae and novel inhibitors. *Antivir Ther*. 2009;14(8):1051–64.
4. Schneeweis KE. [Serological studies on the type differentiation of Herpesvirus hominis]. *Z Immun exp ther* [Internet]. 1962 Sep;124:24–48.
5. Weller TH, Stoddard MB. Intranuclear inclusion bodies in cultures of human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. *J Immunol* [Internet]. 1952 Mar;68(3):311–9.
6. Smith M. . Propagation in Tissue Cultures of a Cytopathogenic Virus from Human Salivary Gland Virus (SGV) Disease. *Exp Biol Med* [Internet]. 1956 Jun 1;92(2):424–30.
7. Epstein M., Achong B., Barr Y. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet* [Internet]. 1964 Mar;283(7335):702–3.
8. Epstein MA, Barr YM. Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma. *Lancet* [Internet]. 1964 Feb;283(7327):252–3.
9. Epstein MA, Henle G, Achong BG, Barr YM. Morphological and biological studies on a virus in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *J Exp Med* [Internet]. 1965 May 1;121(5):761–70.
10. Salahuddin SZ, Ablashi D V, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, Kaplan M, et al. Isolation of a New Virus, HBLV, in Patients with Lymphoproliferative Disorders. *Science (80-)* [Internet]. 1986 Oct 31;234(4776):596–601.
11. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R, Clark DA, Dewhurst S, DiLuca D, et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol* [Internet]. 2014 May 6;159(5):863–70.
12. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS, Katsafanas G, Roffman E, Danovich RM, et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1990 Jan;87(2):748–52.
13. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, Lee F, Culpepper J, Knowles DM, et al. Identification of Herpesvirus-Like DNA Sequences in AIDS-Associated Kaposi's Sarcoma. *Science (80-)* [Internet]. 1994 Dec 16;266(5192):1865–9.
14. Klein G. Tumor Associations of EBV—Historical Perspectives. In: Epstein Barr Virus [Internet]. 2015. p. 17–22.
15. Henle G, Henle W, Diehl V. Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to

- infectious mononucleosis. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1968 Jan;59(1):94–101.
16. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):193–209.
 17. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The Immunology of Epstein-Barr Virus–Induced Disease. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2015 Mar 21;33(1):787–821.
 18. Dugan JP, Coleman CB, Haverkos B. Opportunities to target the life cycle of Epstein-Barr Virus (EBV) in EBV-associated lymphoproliferative disorders. *Front Oncol*. 2019;9(MAR):1–10.
 19. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–44.
 20. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012;13(6):607–15.
 21. Rostgaard K, Balfour HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2019;14(12):1–14.
 22. Amiel C. Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic. *Rev Francoph des Lab* [Internet]. 2013 Nov;2013(456):47–55.
 23. Borza CM, Hutt-Fletcher LM. Alternate replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein–Barr virus. *Nat Med* [Internet]. 2002 Jun;8(6):594–9.
 24. Ogembo JG, Kannan L, Ghiran I, Nicholson-Weller A, Finberg RW, Tsokos GC, et al. Human Complement Receptor Type 1/CD35 Is an Epstein-Barr Virus Receptor. *Cell Rep* [Internet]. 2013 Feb;3(2):371–85.
 25. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11(January):1–13.
 26. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood*. 2009;114(19):4002–8.
 27. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* [Internet]. 2018;102:84–92.
 28. Djaoud Z, Guethlein LA, Horowitz A, Azzi T, Nemat-Gorgani N, Olive D, et al. Two alternate strategies for innate immunity to Epstein-Barr virus: One using NK cells and the other NK cells and $\gamma\delta$ T cells. *J Exp Med*. 2017;214(6):1827–41.
 29. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK cell influence on the outcome of primary Epstein-Barr virus infection. *Front Immunol*. 2016;7(AUG):1–7.
 30. Smith NA, Coleman CB, Gewurz BE, Rochford R. CD21 (Complement Receptor 2) Is the Receptor for Epstein-Barr Virus Entry into T Cells. Longnecker RM, editor. *J Virol*

- [Internet]. 2020 May 18;94(11):1–13.
31. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. Longnecker RM, editor. *Cell* [Internet]. 2022 Sep 18;185(20):3652–70.
 32. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 Years on. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(10):757–68.
 33. Frappier L. Contributions of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) to cell immortalization and survival. *Viruses*. 2012;4(9):1537–47.
 34. Sharp T V., Schwemmle M, Jeffrey I, Laing K, Mellor H, Proud CG, et al. Comparative analysis of the regulation of the interferon-inducible protein kinase pkr by Epstein-Barr virus RNAs EBER-1 and EBER-2 and adenovirus VA, RNA. *Nucleic Acids Res*. 1993;21(19):4483–90.
 35. Samanta M, Iwakiri D, Takada K. Epstein-Barr virus-encoded small RNA induces IL-10 through RIG-I-mediated IRF-3 signaling. *Oncogene* [Internet]. 2008 Jul 10;27(30):4150–60.
 36. Pfeiffer S, Zavolan M, Grässer FA, Chien M, Russo JJ, Ju J, et al. Identification of Virus-Encoded MicroRNAs. *Science* (80-) [Internet]. 2004 Apr 30;304(5671):734–6.
 37. Gourzones C, Ferrand FR, Amiel C, Vérillaud B, Barat A, Guérin M, et al. Consistent high concentration of the viral microRNA BART17 in plasma samples from nasopharyngeal carcinoma patients - Evidence of non-exosomal transport. *Virology*. 2013;10:1–12.
 38. Kawano Y, Iwata S, Kawada JI, Gotoh K, Suzuki M, Torii Y, et al. Plasma viral MicroRNA profiles reveal potential biomarkers for chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2013;208(5):771–9.
 39. Wang M, Yu F, Wu W, Wang Y, Ding H, Qian L. Epstein-Barr virus-encoded microRNAs as regulators in host immune responses. *Int J Biol Sci*. 2018;14(5):565–76.
 40. Dong M, Chen J, Huang J, Gong L, Shao C. The roles of EBV-encoded microRNAs in EBV-associated tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2019 Mar;135(September 2018):30–8.
 41. Marques-Piubelli ML, Salas YI, Pachas C, Becker-Hecker R, Vega F, Miranda RN. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorders and lymphomas: a review. *Pathology*. 2020;52(1):40–52.
 42. Hislop AD, Taylor GS, Sauce D, Rickinson AB. Cellular Responses to Viral Infection in Humans: Lessons from Epstein-Barr Virus. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2007 Apr 1;25(1):587–617.
 43. Purtilo D, Cassel C, Yang J. Fatal Infectious Mononucleosis in Familial Lymphohistiocytosis. *N Engl J Med* [Internet]. 1974 Oct 3;291(14):736–736.

44. Nichols KE, Ma CS, Cannons JL, Schwartzberg PL, Tangye SG. Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev*. 2005;203:180–99.
45. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. *Br J Haematol* [Internet]. 2013 Aug 21;162(3):376–82.
46. Sebire NJ, Haselden S, Malone M, Davies EG, Ramsay AD. Isolated EBV lymphoproliferative disease in a child with Wiskott-Aldrich syndrome manifesting as cutaneous lymphomatoid granulomatosis and responsive to anti-CD20 immunotherapy. *J Clin Pathol*. 2003;56(7):555–7.
47. Greenspan JS, Greenspan D, Lennette ET, Abrams DI, Conant MA, Petersen V, et al. Replication of Epstein–Barr Virus within the Epithelial Cells of Oral Hairy Leukoplakia, an AIDS-Associated Lesion. *N Engl J Med* [Internet]. 1985 Dec 19;313(25):1564–71.
48. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders. *Hum Pathol*. 2007;38(9):1293–304.
49. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
50. Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(4):808–19.
51. Toner K, Bollard CM. EBV+ lymphoproliferative diseases: opportunities for leveraging EBV as a therapeutic target. *Blood*. 2022;139(7):983–94.
52. Saleh K, Michot J-M, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2020 Apr 6;22(4):33.
53. Powles T, Matthews G, Bower M. AIDS related systemic non-Hodgkin’s lymphoma. *Sex Transm Infect* [Internet]. 2000 Oct 1;76(5):335–41.
54. Kaiser-McCaw B, Epstein AL, Kaplan HS, Hecht F. Chromosome 14 translocation in african and north american burkitt’s lymphoma. *Int J Cancer*. 1977;19(4):482–6.
55. Young LS, Murray PG. Epstein-Barr virus and oncogenesis: From latent genes to tumours. *Oncogene*. 2003;22(33 REV. ISS. 2):5108–21.
56. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(2):116–32.
57. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020;6(1).

58. Levine PH, Pallesen G, Ebbesen P, Harris N, Evans AS, Müller N. Evaluation of Epstein-Barr virus antibody patterns and detection of viral markers in the biopsies of patients with Hodgkin's disease. *Int J Cancer*. 1994;59(1):48–50.
59. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol*. 2003;4(1):22–9.
60. Jagadeesh D, Woda BA, Draper J, Evens AM. Post transplant lymphoproliferative disorders: Risk, classification, and therapeutic recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2012;13(1):122–36.
61. Jones JF, Shurin S, Abramowsky C, Tubbs RR, Sciotto CG, Wahl R, et al. T-Cell Lymphomas Containing Epstein–Barr Viral DNA in Patients with Chronic Epstein–Barr Virus Infections. *N Engl J Med [Internet]*. 1988 Mar 24;318(12):733–41.
62. Kanegane H, Nomura K, Miyawaki T, Tosato G. Biological aspects of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocytes in chronic active EBV infection and associated malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol [Internet]*. 2002 Dec;44(3):239–49.
63. Fujiwara S, Nakamura H. Chronic active Epstein–Barr virus infection: Is it immunodeficiency, malignancy, or both? *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):1–15.
64. Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematol Oncol*. 2017;35:37–45.
65. Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, et al. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 2017;89:218–35.
66. Arai A, Imadome KI, Watanabe Y, Yoshimori M, Koyama T, Kawaguchi T, et al. Clinical features of adult-onset chronic active Epstein-Barr virus infection: a retrospective analysis. *Int J Hematol*. 2011;93(5):602–9.
67. Isaacs R. Chronic Infectious Mononucleosis. *Blood [Internet]*. 1948 Aug 1;3(8):858–61.
68. Straus SE, Straus SE. The chronic mononucleosis syndrome. *J Infect Dis*. 1988;157(3):405–12.
69. Okano M, Kawa K, Kimura H, Yachie A, Wakiguchi H, Maeda A, et al. Proposed guidelines for diagnosing chronic active Epstein-Barr virus infection. *Am J Hematol*. 2005;80(1):64–9.
70. Swerdlow, SH; Campo, E; Harris, NL; Jaffe, ES; Pileri, SA; Stein, H; Thiele, J; Vardiman J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. 2008.
71. Kimura H, Ito Y, Kawabe S, Gotoh K, Takahashi Y, Kojima S, et al. EBV-associated T/NK–cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: prospective analysis of 108 cases. *Blood [Internet]*. 2012 Jan 19;119(3):673–86.

72. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
73. Kimura H, Cohen JI. Chronic active Epstein-Barr virus disease. *Front Immunol*. 2017;8(DEC):1–6.
74. Richter J, Quintanilla-Martinez L, Bienemann K, Zeus T, Germing U, Sander O, et al. An unusual presentation of a common infection. *Infection*. 2013;41(2):565–9.
75. Bollard CM, Cohen JI. How i treat t-cell chronic active epstein-barr virus disease. *Blood*. 2018;131(26):2899–905.
76. Kawada J ichi, Ito Y, Ohshima K, Yamada M, Kataoka S, Muramatsu H, et al. Updated guidelines for chronic active Epstein–Barr virus disease. *Int J Hematol [Internet]*. 2023;(0123456789).
77. Ishihara S, Yabuta R, Tokura Y, Ohshima K, Tagawa S. Hypersensitivity to mosquito bites is not an allergic disease, but an Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease. *Int J Hematol [Internet]*. 2000 Aug;72(2):223–8.
78. Gru AA, Jaffe ES. Cutaneous EBV-related lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol [Internet]*. 2017;34(1):60–75.
79. Tokura Y, Ishihara S, Tagawa S, Seo N, Ohshima K, Takigawa M. Hypersensitivity to mosquito bites as the primary clinical manifestation of a juvenile type of Epstein-Barr virus-associated natural killer cell leukemia/lymphoma. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45(4):569–78.
80. Gupta G, Man I, Kemmett D. Hydroa vacciniforme: A clinical and follow-up study of 17 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(2 I):208–13.
81. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T, Oono T, Morizane S, Ohtsuka M, et al. Pathogenic link between hydroa vacciniforme and Epstein-Barr virus-associated hematologic disorders. *Arch Dermatol*. 2006;142(5):587–95.
82. Sanguenza M, Plaza JA. Hydroa vacciniforme-like cutaneous T-cell lymphoma: Clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *J Am Acad Dermatol [Internet]*. 2013;69(1):112–9.
83. Iwakiri D. Multifunctional non-coding Epstein-Barr virus encoded RNAs (EBERs) contribute to viral pathogenesis. *Virus Res [Internet]*. 2016;212:30–8.
84. Toriihara A, Nakajima R, Arai A, Nakadate M, Abe K, Kubota K, et al. Pathogenesis and FDG-PET/CT findings of Epstein–Barr virus-related lymphoid neoplasms. *Ann Nucl Med*. 2017;31(6):425–36.
85. Kanakry JA, Hegde AM, Durand CM, Massie AB, Greer AE, Ambinder RF, et al. The clinical significance of ebv DNA in the plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with or without ebv diseases. *Blood*. 2016;127(16):2007–17.

86. Kawada J, Kamiya Y, Sawada A, Iwatsuki K, Izutsu K, Torii Y, et al. Viral DNA Loads in Various Blood Components of Patients With Epstein-Barr Virus–Positive T-Cell/Natural Killer Cell Lymphoproliferative Diseases. *J Infect Dis* [Internet]. 2019 Sep 13;220(8):1307–11.
87. Kimura H, Kwong YL. EBV viral loads in diagnosis, monitoring, and response assessment. *Front Oncol*. 2019;9(FEB):4–9.
88. Sawada A, Inoue M, Kawa K. How we treat chronic active Epstein–Barr virus infection. *Int J Hematol*. 2017;105(4):406–18.
89. Zheng M, Bao Y, Wang J, Ma Y, Yang Y, Zhang P, et al. The superiority of Epstein-Barr virus DNA in plasma over in peripheral blood mononuclear cells for monitoring EBV-positive NK-cell lymphoproliferative diseases. *Hematol Oncol*. 2022;40(3):381–9.
90. Arai A, Nogami A, Imadome KI, Kurata M, Murakami N, Fujiwara S, et al. Sequential monitoring of serum IL-6, TNF- α , and IFN- γ levels in a CAEBV patient treated by plasma exchange and immunochemotherapy. *Int J Hematol*. 2012;96(5):669–73.
91. Takada H, Imadome KI, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, et al. EBV induces persistent NF- κ B activation and contributes to survival of EBV-positive neoplastic T-or NK-cells. *PLoS One*. 2017;12(3):1–17.
92. Onozawa E, Shibayama H, Takada H, Imadome KI, Aoki S, Yoshimori M, et al. STAT3 is constitutively activated in chronic active Epstein-Barr virus infection and can be a therapeutic target. *Oncotarget*. 2018;9(57):31077–89.
93. Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: Function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2015;15(6):388–400.
94. Katano H, Ali MA, Patera AC, Catalfamo M, Jaffe ES, Kimura H, et al. Chronic active Epstein-Barr virus infection associated with mutations in perforin that impair its maturation. *Blood* [Internet]. 2004;103(4):1244–52.
95. Azzi T, Lünemann A, Murer A, Ueda S, Béziat V, Malmberg K-J, et al. Role for early-differentiated natural killer cells in infectious mononucleosis. *Blood* [Internet]. 2014 Oct 16;124(16):2533–43.
96. Tsoukas CD, Lambris JD. Expression of CR2/EBV receptors on human thymocytes detected by monoclonal antibodies. *Eur J Immunol*. 1988;18(8):1299–302.
97. Trempat P, Tabiasco J, Andre P, Faumont N, Meggetto F, Delsol G, et al. Evidence for Early Infection of Nonneoplastic Natural Killer Cells by Epstein-Barr Virus. *J Virol*. 2002;76(21):11139–42.
98. Joly E, Hudrisier D. What is trogocytosis and what is its purpose? *Nat Immunol* [Internet]. 2003 Sep;4(9):815–815.
99. Arai A. Chronic active Epstein–Barr virus infection: a bi-faceted disease with inflammatory and neoplastic elements. *Immunol Med* [Internet]. 2018;41(4):162–9.

100. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Murakami N OT. Genetic Background of Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Blood* [Internet]. 2017;130(1m):1468.
101. Yang W, Ernst P. Distinct functions of histone H3, lysine 4 methyltransferases in normal and malignant hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2017;24(4):322–8.
102. Fernandez-Pol S, Ma L, Joshi RP, Arber DA. A Survey of Somatic Mutations in 41 Genes in a Cohort of T-Cell Lymphomas Identifies Frequent Mutations in Genes Involved in Epigenetic Modification. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* [Internet]. 2019 Jul;27(6):416–22.
103. Rao RC, Dou Y. Hijacked in cancer: the KMT2 (MLL) family of methyltransferases. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2015 Jun 22;15(6):334–46.
104. Kanduc D, Shoenfeld Y. From Anti-EBV Immune Responses to the EBV Disease via Cross-reactivity. *Glob Med Genet*. 2020;07(02):051–63.
105. Schooley RT, Carey RW, Miller G, Henle W, Eastman R, Mark EJ, et al. Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. Clinical and serologic features and responses to antiviral chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1986;104(5):636–43.
106. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, et al. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: A 28-year experience in the United States. *Blood*. 2011;117(22):5835–49.
107. Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Yamamoto M, Sawada A, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv*. 2020;4(13):2918–26.
108. Kimura H, Morishima T, Kanegane H, Ohga S, Hoshino Y, Maeda A, et al. Prognostic Factors for Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2003 Feb 15;187(4):527–33.
109. Kimura H, Hoshino Y, Hara S, Sugaya N, Kawada JI, Shibata Y, et al. Differences between T cell-type and natural killer cell-type chronic active Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis*. 2005;191(4):531–9.
110. Okuno Y, Murata T, Sato Y, Muramatsu H, Ito Y, Watanabe T, et al. Defective Epstein-Barr virus in chronic active infection and haematological malignancy. *Nat Microbiol* [Internet]. 2019;4(3):404–13.
111. Kawamoto K, Miyoshi H, Suzuki T, Kozai Y, Kato K, Miyahara M, et al. A distinct subtype of Epstein-Barr virus-positive T/nk-cell lymphoproliferative disorder: Adult patients with chronic active Epstein-Barr virus infection-like features. *Haematologica*. 2018;103(6):1018–28.
112. Kato S, Miyata T, Takata K, Shimada S, Ito Y, Tomita A, et al. Epstein-Barr virus-positive cytotoxic T-cell lymphoma followed by chronic active Epstein-Barr virus

- infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder: A case report. *Hum Pathol* [Internet]. 2013;44(12):2849–52.
113. Imashuku S. Clinical features and treatment strategies of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;44(3):259–72.
 114. Henter J-I, Aricò M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. 1998 Apr;12(2):417–33.
 115. Henter J -I, Ehrnst A, Andersson J, Elinder G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and viral infections. *Acta Pædiatrica*. 1993;82(4):369–72.
 116. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012;63:233–46.
 117. Ponnatt TS, Lilley CM, Mirza KM. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):507–19.
 118. Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol Rev*. 2019;291(1):174–89.
 119. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol*. 2018;8(DEC):1–9.
 120. Valade S, Canet E, Mariotte E. Infection-associated hemophagocytic syndrome in critically-ill patients: A Narrative review. *Med Intensive Reanim*. 2018;27(3):239–48.
 121. Parikh SA, Kapoor P, Letendre L, Kumar S, Wolanskyj AP. Prognostic factors and outcomes of adults with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2014;89(4):484–92.
 122. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. Histiocytic medullary reticulosis. *Lancet* [Internet]. 1939 Jul;234(6047):194–8.
 123. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2007 Feb;48(2):124–31.
 124. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the hscore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2613–20.
 125. <https://saintantoine.aphp.fr/score/>.
 126. Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, et al. Performances of the H-score for diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adult and pediatric patients. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):862–70.
 127. Okamura T, Hatsukawa Y, Arai H, Inoue M, Kawa K. Blood stem-cell transplantation for chronic active Epstein-Barr virus with lymphoproliferation. *Lancet* [Internet]. 2000

- Jul;356(9225):223–4.
128. Kawa K, Sawada A, Sato M, Okamura T, Sakata N, Kondo O, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic SCT with reduced-intensity conditioning for the treatment of chronic active EBV infection. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2011;46(1):77–83.
 129. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1974–82.
 130. Wykes MN, Lewin SR. Immune checkpoint blockade in infectious diseases. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(2):91–104.
 131. Liu P, Pan X, Chen C, Niu T, Shuai X, Wang J, et al. Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood*. 2020;135(11):826–33.
 132. Arai A. Advances in the study of Chronic active Epstein-Barr virus infection: Clinical features under the 2016 WHO classification and mechanisms of development. *Front Pediatr*. 2019;7(FEB):1–9.
 133. Zhang Q, Zhao YZ, Ma HH, Wang D, Cui L, Li WJ, et al. A study of ruxolitinib response–based stratified treatment for pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* [Internet]. 2022;139(24):3493–504.
 134. Ahmed A, Merrill SA, Alsawah F, Bockenstedt P, Campagnaro E, Devata S, et al. Ruxolitinib in adult patients with secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis: an open-label, single-centre, pilot trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2019 Dec;6(12):e630–7.
 135. Yoshimori M, Shibayama H, Imadome KI, Kawano F, Ohashi A, Nishio M, et al. Antineoplastic and anti-inflammatory effects of bortezomib on systemic chronic active EBV infection. *Blood Adv*. 2021;5(7):1805–15.
 136. Young LS, Yap LF, Murray PG. Epstein-Barr virus: More than 50 years old and still providing surprises. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2016;16(12):789–802.
 137. Ascherio A, Munger KL. 99th Dahlem Conference on Infection, Inflammation and Chronic Inflammatory Disorders: Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: Epidemiological evidence. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):120–4.
 138. Bjornevik K, Münz C, Cohen JI, Ascherio A. Epstein–Barr virus as a leading cause of multiple sclerosis: mechanisms and implications. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2023 Mar 9;19(3):160–71.
 139. Maślińska M. The role of Epstein–Barr virus infection in primary Sjögren’s syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(5):475–83.

Annexes

Annexe 1. Valeurs biologiques.....	72
------------------------------------	----

Annexe 1. Valeurs biologiques.

Date	19-juil	26-juil	02-août	10-août	17-août	24-août	31-août	07-sept	14-sept	21-sept	05-oct	18-oct	23-oct	15-nov	22-nov	27-nov
Valeurs biologiques																
nombre copies EBV/ml	27330	76892	919722	125204	65388	20543	79976	1393394	6200	8222	17369	100528	58274	13000	30739	12900
log EBV	4,44	4,89	5,96	5,1	4,82	4,31	4,9	6,14	3,79	3,91	4,24	5	4,77	4,11	4,49	4,11
Triglycérides (g/L)	5,95	2,17	2,43	6,82	4,46	2,66	1,87	6,02	2,9	2,19	1,79	3,15	5,22	1,75	2,23	1,84
Fibrinogène (g/L)	1,24	2,01	2,58	1,59	1,6	1,56	1,88	1,3	1,18	2,23	4,24	3,97	2,03	1,01	0,9	1,15
Ferritine (µg/L)	14920	1960	33280	21100	11110	5847	3920	140500	6639	4828	2939	4746	39810	3520	17970	5184

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Infection Chronique Active à EBV : case report et synthèse de la littérature

Introduction : EBV affecte de façon latente 90 % de la population mondiale. Dans certains cas, le pouvoir transformant d'EBV conduit au développement de maladies lymphoprolifératives et de lymphomes. L'infection chronique active à EBV (CAEBV) de forme systémique est une maladie rare au pronostic sévère. Elle est exceptionnelle en Occident. Nous décrivons ici la symptomatologie, le cadre nosologique et les différentes thérapeutiques au regard de la littérature.

Case report : Un patient de 18 ans d'origine africaine est adressé aux urgences pour fièvre et pancytopénie sans symptômes de mononucléose infectieuse (MNI). Le bilan biologique retrouve un syndrome de lyse tumorale et une charge virale EBV sanguine par PCR très élevée. Il y a une clonalité T dans le sang. Le myélogramme montre un Syndrome d'Activation Macrophagique. Sur la biopsie ostéomédullaire, l'hybridation in situ avec la sonde EBER confirme la présence d'EBV au sein des cellules lymphoïdes NK. Le PET-Scan met en évidence une splénomégalie hypermétabolique. Le Flow-FISH retrouve des cellules NK EBER+, avec expression majoritaire de CD56 et CD16. Il n'y a pas de déficit de la cytotoxicité ni de la perforine. Une mutation non-sens de type KMT2C est retrouvée. Sur la base de ces éléments, le diagnostic de CAEBV systémique de type NK est posé. Multiples thérapeutiques sont entreprises (chimiothérapies, inhibiteur de JAK, antiviral, anticorps monoclonaux, inhibiteur du protéasome) sans efficacité.

Conclusion : La CAEBV systémique est une maladie lymphoproliférative de diagnostic difficile et de mauvais pronostic. Ce cas montre qu'elle n'est pas associée à un déficit immunitaire. Seule une greffe de cellules souches hématopoïétiques permet une guérison. Devant la rareté de cette pathologie en Occident, il faut y penser devant des signes cliniques MNI-like et une augmentation de la charge virale EBV, notamment chez des patients non caucasiens. Plusieurs aspects de la CAEBV ne sont pas résolus ; des études sont encore nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie et proposer des thérapeutiques ciblées.

Mots-clés : EBV, Infection chronique active à EBV (CAEBV), Syndrome d'Activation Macrophagique, Maladie Lymphoproliférative, Greffe de cellules souches hématopoïétiques, mutation non-sens, KMT2C, EBER, lymphocytes NK, mononucléose infectieuse, case report.

Chronic Active EBV infection : case report and synthesis of the literature

Introduction: EBV latently affects 90% of the population worldwide. In some cases, the transforming power of EBV leads to the development of lymphoproliferative diseases and lymphomas. Systemic chronic active EBV infection (CAEBV) is a rare disease with a severe prognosis and is exceptional in West countries.

Case report: An 18-year-old African male patient is referred to the emergency room for fever and pancytopenia without symptoms of infectious mononucleosis. Biological assessment reveals a tumor lysis syndrome and a very high blood EBV viral load by PCR. T clonality is found in blood and Macrophage Activation Syndrome in myelogram. In situ hybridization with the EBER probe confirms presence of EBV within NK lymphoid cells in the bone marrow. Pet-Scan shows hypermetabolic splenomegaly. Flow-FISH finds EBER+ NK cells, with majority expression of CD56 and CD16. There is no deficit in cytotoxicity or perforin. KMT2C-type missense mutation is found. On the basis of these elements, the diagnosis of systemic CAEBV type NK is made. Multiple therapies are undertaken (chemotherapies, JAK inhibitor, antiviral drug, monoclonal antibodies, proteasome inhibitor) without effectiveness.

Conclusion: Systemic CAEBV is a lymphoproliferative disease with difficult diagnosis and poor prognosis. This case shows it is not associated with immune deficiency. Only allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can cure. Given the rarity of this pathology in the West, we should think about it in the face of MNI-like symptoms and increased EBV viral load, especially in patients with specific ethnic background. Several aspects of CAEBV remain unresolved; studies are still necessary to better understand the pathophysiology and propose targeted therapies.

Keywords : EBV, Chronic Active Epstein-Barr virus infection (CAEBV), Hemophagocytic Lymphohistiocytosis, Lymphoproliferative Disease, Hematopoietic stem cell transplantation, missense mutation, KMT2C, EBER, NK lymphocytes, infectious mononucleosis, case report.

