



SÉROLOGIE

Virus d'Epstein-Barr et cytomégalovirus
Le bon choix des outils diagnostiques en fonction du contexte clinique

DE QUOI S'AGIT-IL ?

Le cytomégalovirus (CMV) peut causer un syndrome mononucléosique, au même titre que le virus d'Epstein Barr (EBV). Pourtant, la recherche de CMV est souvent négligée dans le diagnostic des syndromes mononucléosiques, alors que CMV peut causer des atteintes graves et irréversibles, notamment aux cours des premiers mois de grossesse ou chez les patients immunodéprimés.

INDICATIONS / CIBLES

- Syndrome mononucléosique
• Hépatite non expliquée
• Femmes enceintes, notamment dans les premiers mois de grossesse
• Patients immunodéprimés



AVANTAGES / INTÉRÊTS DU TEST

Le recherche systématique de CMV, en complément d'EBV, permet :
• De clarifier le statut sérologique dans le cas d'une adénopathie, d'une hépatite inexpliquée et d'optimiser la prise en charge du patient
• D'évaluer la possibilité d'une co-infection et d'adapter le traitement des patients immunodéprimés
• D'estimer avec précision le risque de la grossesse, seul CMV présente un risque grave



Virus d'Epstein-Barr et cytomégalovirus

Le bon choix des outils diagnostiques en fonction du contexte clinique

■ Introduction

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès (HSV-1 et HSV-2) et le virus varicelle-zona (VZV) font partie de la famille des Herpesviridae. Leurs caractéristiques communes sont une contamination élevée de la population, une infectiosité réellement importante et une capacité à persister dans l'organisme humain après la primo-infection.

Les virus EBV et CMV sont aussi proches à deux autres niveaux. D'une part, ils sont à l'origine d'un certain nombre de signes cliniques similaires (mononucléose infectieuse, hépatite virale). De l'autre, des réactivités sérologiques croisées ne sont pas rares.

Par conséquent, nous souhaitons faire le point sur le choix adéquat des outils diagnostiques dans les différents contextes cliniques présentés ci de suite.

PREMIÈRE PARTIE:

Infection au virus d'Epstein-Barr - De la forme asymptomatique à la forme fulminante

■ Auteurs

Dr Luljeta Nevzati, responsable du service spécialisé de Sérologie et d'Immunologie, Unilabs Dübendorf

Dr. Giuseppe Togni, responsable du service spécialisé de Sérologie, Unilabs Coppet

■ Le virus

Il existe deux types d'EBV. Le type 1 est prédominant dans la plupart des continents, sauf en Afrique, où les deux types sont présents en proportions égales. L'EBV se transmet par contact physique étroit, la salive étant le principal vecteur de l'infection. Au niveau mondial, le taux de contamination des adultes est de 80-90%.

■ L'infection

Les cellules cibles de l'EBV sont les lymphocytes B et les cellules épithéliales non différenciées de l'oropharynx (anneau de Waldeyer). Lors de la primo-infection, le virus se réplique dans les cellules épithéliales. Après lyse de ces dernières il peut infecter d'autres cellules cibles et persister pendant des mois dans la salive.

L'infection latente persiste principalement dans les lymphocytes B périphériques différenciés au repos (cellules mémoires) et est contrôlée par les lymphocytes T.^{1,3} On suppose qu'un sur 10'000 à 100'000 lymphocytes B reste porteur du génome de l'EBV après guérison de l'infection aiguë.¹ Les modifications génétiques, induites par le virus, des lymphocytes B infectés sont la cause des atteintes lymphoprolifératives plus tardives (lymphome de Burkitt, carcinome du nasopharynx, certaines formes de lymphome de Hodgkin, etc.)

■ Les manifestations cliniques

Primo-infection

- La primo-infection aiguë peut passer inaperçue ou être remarquée en raison uniquement de symptômes respiratoires, en particulier chez le jeune enfant de moins de 10 ans.
- Dans 30 à 50% des cas, la mononucléose infectieuse "classique" touche l'adolescent et le jeune adulte.¹ Elle peut se manifester par une tonsillite et/ou une pharyngite, une lymphadénopathie, de la fièvre, une hépato-splénomégalie, de la fatigue, une élévation des enzymes hépatiques et l'apparition de lymphocytes atypiques dans le sang périphérique.
- Associée à un taux de mortalité élevé, l'infection chronique active à EBV (Chronic Active Epstein-Barr Virus ; CAEBV) est rare et plutôt observée dans les pays de l'Asie du Sud-Est. Les signes cliniques incluent fièvre, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, cytopénie et lésions cutanées. La CAEBV comprend quatre catégories pathophysiologiques différentes, dont une forme fulminante, principalement rencontrée chez l'enfant de 1 à 4 ans.^{2,3}
- La maladie peut avoir une issue fatale en cas de primo-infection chez un sujet présentant un déficit immunitaire congénital.¹

Manifestations lymphoprolifératives

L'EBV est connu pour son potentiel oncogène. Le lymphome endémique de Burkitt touche les jeunes enfants en Afrique équatoriale, tandis que le carcinome du nasopharynx est principalement répandu dans le sud de la Chine.

Le lymphome de Hodgkin, les lymphomes T-NK de type nasal et les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (PTLD) sont également associés à une infection à EBV.⁴

■ Diagnostic de l'infection à EBV

Le choix des outils diagnostiques dépend du contexte clinique. Les analyses de sérologie sont indiquées pour confirmer une primo-infection à EBV. Par contre, si l'on suspecte des atteintes lymphoprolifératives, la sérologie n'est que peu utile et il est nécessaire de déterminer la charge virale.

Egalement pratiqué autrefois, le dosage des anticorps de type IgG dirigés contre l'antigène précoce de l'EBV (EBV-EarlyAntigen ou EA IgG) est aujourd'hui considéré comme obsolète et n'améliore pas le diagnostic.



Dosage des anticorps

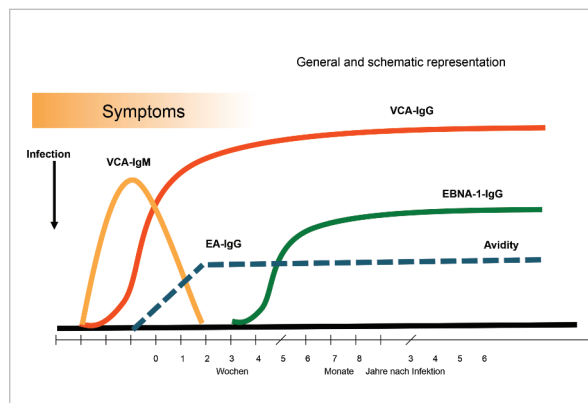
IgG anti-VCA	IgM anti-VCA	IgG anti-EBNA-1	Interprétation
-	+	-	Phase aiguë très précoce, contrôle dans 1-2 sem.
+	+	-	Phase aiguë
+	-	+	Infection très ancienne
+	-	-	Primo-infection sans détection d'IgM (≈ 10%) ou infection ancienne: dans 5% des cas, aucune production d'IgG anti-EBNA. Egalement possible: réactivation de l'EBV avec disparition des IgG anti-EBNA-1 pendant l'immunosuppression
+	+	+	Primo-infection lors de laquelle des IgG anti-EBNA-1 ont déjà été produits ou infection ancienne avec réapparition d'IgM (réactivation sérologique)

L'EBV n'est pas le seul agent causal du syndrome mononucléotique. Ainsi, dans ce contexte clinique, il est aussi utile, par exemple, d'évoquer une possible infection à CMV. Suite à la prolifération des lymphocytes B polyclonaux lors d'une infection aiguë à EBV, des anticorps de type IgM dirigés contre une multitude d'autres agents pathogènes peuvent également apparaître. Un contrôle de l'évolution des IgG spécifiques peut permettre de bien différencier une réaction croisée d'une coinfection (à CMV, par exemple). Nous recommandons d'associer aussi sérologie de l'EBV et sérologie du CMV en cas de suspicion d'hépatite due à une maladie sous-jacente.

Les anticorps hétérophiles (tests rapides pour la mononucléose - anticorps à réaction croisée, dirigés contre des antigènes de différentes espèces phylogénétiquement non apparentés) ont leur importance pendant la phase aiguë, mais leur dépistage n'est ni très sensible (positif chez 75% des patients âgés de 15 à 25 ans présentant des symptômes typiques), ni spécifique (positif également en cas d'infection à VIH, d'infection à parvovirus, de rougeole, de lymphomes, de lupus érythémateux disséminé et d'autres maladies auto-immunes). En présence de formes d'évolution atypiques, les résultats de ces analyses restent négatifs, en particulier chez l'enfant. Par conséquent, le test de dépistage des anticorps hétérophiles ne doit être effectué qu'en complément à d'autres analyses de sérologie.

Le diagnostic par PCR vise à mettre directement en évidence l'EBV. Cette analyse est utile dans des indications particulières, comme le suivi des patients immunodéprimés, en tant qu'aide au diagnostic en cas d'infection aiguë (si la sérologie n'est pas claire) ou pour clarifier l'origine d'une infection à EBV en cas de maladie maligne (lymphome de Burkitt, maladie de Hodgkin, carcinome du nasopharynx, etc.).

Evolution des anticorps viraux dans le sérum au cours d'une infection à EBV



Source: Adaptiert von Huzly and Hess; Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 15-154

Carcinome du nasopharynx: sensibilité de la PCR plasmatique (charge virale) de 91-93%. Ce paramètre est également adapté pour suivre l'évolution (marqueur tumoral).

Maladie lymphoproliférative (PTLD ou en cas de déficit immunitaire): l'analyse PCR du plasma est considérée comme la méthode de suivi de choix.

Diagnostic des lymphomes: charge virale plasmatique élevée parfois mesurable (marqueur tumoral). Toutefois, on a aussi désormais fréquemment recours à l'hybridation in situ pour analyser les tissus tumoraux.

Matériel

Pour le dosage des anticorps: sérum ou sang total.

PCR: plasma EDTA (patients immunodéprimés, PLTD), salive.

Hybridation in situ: tissus pour le diagnostic des tumeurs associées à l'EBV.

Tarification et prix

Analyse	Position tarifaire	Prix
IgG anti-EBNA-1	3037.00	CHF 42.-
IgG anti-VCA (EBV)	3025.00	CHF 42.-
Ag P18 (IgGIBt)	3038.00	CHF 66.-
IgM anti-VCA (EBV)	3026.00	CHF 33.-
PCR EBV quant.	3032.00	CHF 180.-



DEUXIÈME PARTIE:

Le cytomegalovirus -

De la "mononucléose" aux embryopathies sévères

■ Auteurs

Dr Matthias Kaelin,
Directeur médical adj., responsable Medical Services

■ Généralités

Nous aimerions attirer votre attention sur l'importance du diagnostic sérologique des infections à CMV dans le cadre du diagnostic des infections à EBV: la réactivité croisée des anticorps peut compliquer la différenciation (en présence de symptômes souvent semblables et non spécifiques). Les cas de double infection ne sont cependant pas si rares. Il convient également de souligner l'importance du diagnostic des infections à CMV pendant la grossesse, car les dommages pour l'enfant à naître peuvent être sévères. Chez les patients immunodéprimés, l'EBV (voir plus haut), avec son potentiel oncogène, et le CMV, avec les lésions sévères qu'il entraîne au niveau du système nerveux central, sont des agents pathogènes dangereux dont la détection sérologique permet ensuite de mettre en place des mesures de prévention et un suivi adaptés.

■ Diagnostic de l'infection à CMV - quelques remarques

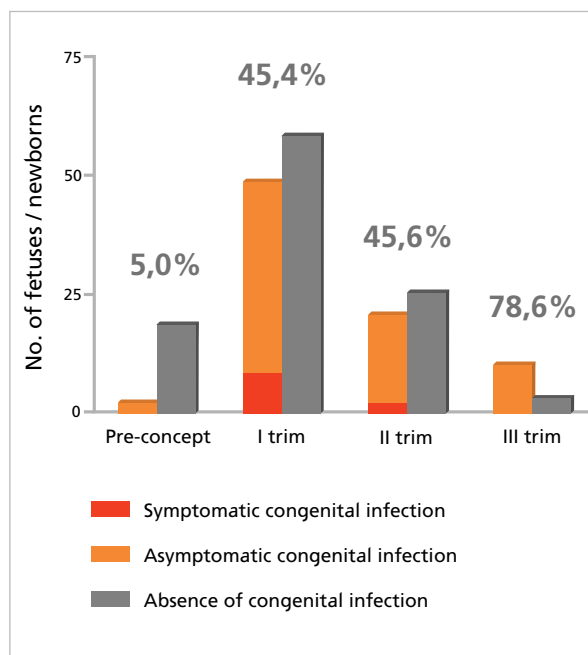
Dans la plupart des cas, la cytomégalie est une primo-infection "grippale" d'intensité légère, voire asymptomatique; elle peut cependant présenter le tableau clinique d'une mononucléose, notamment chez l'adolescent et l'adulte. Les symptômes de la cytomégalie aiguë sont souvent très semblables à ceux d'une mononucléose classique. Il convient par conséquent d'effectuer des analyses sérologiques pour les deux infections virales en présence d'un tel tableau clinique. Les réactions croisées sont surtout fréquentes avec les IgM, mais l'association des autres résultats sérologiques (en particulier, contrôle de l'évolution des taux d'IgG spécifiques) permet souvent de clarifier le diagnostic.

Le diagnostic sérologique des infections à CMV consiste en un dosage des IgG et IgM anti-CMV et, en particulier lors d'une suspicion d'une infection récente pendant la grossesse, en une mesure complémentaire de l'avidité des IgG anti-CMV. La détection directe par PCR peut également être indiquée pour répondre à certaines questions.

L'infection à cytomegalovirus (CMV) est l'infection la plus fréquemment transmise par la mère au fœtus pendant la grossesse. Environ 0,3 à 1% des femmes enceintes sont infectées par le virus et l'infection est transmise à l'enfant à naître dans 40% des cas. Une infection pendant le premier ou le deuxième trimestre de la grossesse peut entraîner des malformations chez l'enfant. Celles du système cardiovasculaire, du tractus gastro-intestinal, du squelette et des muscles sont particulièrement fréquentes.

De plus, une hépatosplénomégalie, des pétéchies, une microcéphalie, des calcifications intracérébrales et une chorioretinite ont été observées. Les handicaps vont de troubles de l'audition jusqu'à des retards mentaux sévères avec un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70. Le taux de létalité est de 12 à 30%. Sur dix enfants survivants, neuf souffrent de séquelles tardives.^{5,6}

■ Transmission du virus CMV en fonction de l'âge foetal



Pendant la grossesse, il est donc important de déterminer le moment de l'infection (avant ou après la conception) afin de pouvoir évaluer le risque pour l'enfant à naître.⁵ En présence d'IgM, la mesure de l'avidité des anticorps IgG anti-CMV est très utile. Plus ces anticorps sont avides (c'est-à-dire plus ils sont matures, fortement adaptés à l'antigène), plus l'infection est ancienne. Des informations détaillées sur ce sujet peuvent être retrouvées dans les textes d'interprétation des résultats de laboratoire.

■ Diagnostic en cas de suspicion d'infection à CMV

1. Diagnostic de la primo-infection à CMV pendant la grossesse: IgG et IgM anti-CMV.
Si les deux paramètres sont positifs: avidité des IgG - une avidité élevée exclut toute infection il y a moins de trois à cinq mois (en fonction du système de test).
2. Diagnostic de l'infection congénitale chez l'enfant: PCR avec urine, salive, sang total EDTA; sérologie non appropriée.
3. Diagnostic d'une infection fœtale: association de l'échographie et d'une analyse PCR du liquide amniotique pour rechercher le CMV.
4. Surveillance des patients immunodéprimés: recherche du CMV dans le plasma par PCR.



■ Matériel

Pour le dosage des anticorps: sérum ou sang total.

Pour la PCR: sang total EDTA (infection congénitale, enfant), plasma EDTA (diagnostic de l'infection à EBV, patients immunodéprimés), salive, urine (infection congénitale).

Tissus pour le diagnostic des tumeurs associées à l'EBV.

■ Tarification et prix

Analyse	Position tarifaire	Prix
IgG anti-CMV	3009.00	CHF 25.-
IgM anti-CMV	3010.00	CHF 25.-
Avidité des IgG anti-CMV	3012.00	CHF 33.-
PCR EBV quant.	3017.00	CHF 180.-

■ Références

- ¹⁾ Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections
Oludare A. et al.; Clin. Microbiol. Rev.; 2011; 24 (1): 193-209
- ²⁾ Proposed categorization of pathological states of EBV-associated T/natural killer lympho-proliferative disorder (LPD) in children and young adults: Overlap with chronic active and infantile fulminant EBV T-LPD
KoichiOhshima et al.; Pathology International; 2008; 58: 209-217
- ³⁾ Proposed Guidelines for Diagnosing Chronic Active Epstein-Barr Virus Infection
MotohikoOkano et al.; American Journal of Hematology; 2005; 80: 64-49
- ⁴⁾ Persistence of the Epstein-Barr Virus and the Origin of Associated Lymphoma
David A. et al.; N.Engl Med; 2004; 350: 1328-37
- ⁵⁾ Cytomegalovirus infection in pregnancy.
Yinon Y, et al. ; Fetal Medicine Committee, Society of Obstreticians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can. 2010 Apr; 32 (4): 355-62
- ⁶⁾ Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection.
M.G. Revello, G. Gerna; Journal of Clinical Virology 2004; 29: 71-83

■ Informations & Rédaction

Dr. med. Giuseppe Togni
Unilabs Coppet
giuseppe.togni@unilabs.com

022 716 20 14