



HAL
open science

Le virus d'Epstein-Barr chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1

Patrice Morand

► **To cite this version:**

Patrice Morand. Le virus d'Epstein-Barr chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1. Médecine humaine et pathologie. 1990. dumas-03878792

HAL Id: dumas-03878792

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03878792>

Submitted on 30 Nov 2022

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

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

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

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

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

14 exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

ANNEE : 1990

N° D'ORDRE

5119

LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR
CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS
DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE DE TYPE 1

THESE

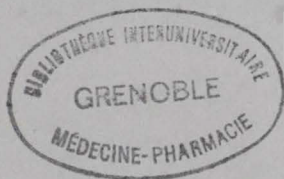
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par

Patrice MORAND

[Données à caractère personnel]



THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 OCTOBRE A 16 H

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur

M. MICOUD

Président du jury

Monsieur le Professeur

P. LE NOC

Monsieur le Professeur

J.M. SEIGNEURIN

Monsieur le Professeur

J.P. STAHL

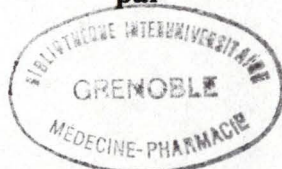
LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR
CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS
DE L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE DE TYPE 1

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

par



Patrice MORAND

[Données à caractère personnel]



115 003906 2

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 OCTOBRE A 16 H

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur

M. MICOUD

Président du jury

Monsieur le Professeur

P. LE NOC

Monsieur le Professeur

J.M. SEIGNEURIN

Monsieur le Professeur

J.P. STAHL

A Chrystelle,

Sans toi rien n'est possible.

A notre Président de thèse :

Monsieur le Professeur MICOUD

Je laisse à d'autres le soin de savoir pourquoi
votre aide et votre confiance dans mon travail ;
je tenterai simplement d'en être à la hauteur.

A Monsieur le Professeur P. LE NOC

Vous m'avez accepté dans votre laboratoire alors que rien n'était évident et vous avez le sens de la parole donnée. Nous vous exprimons pour cela toute notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.M. SEIGNEURIN

Vous avez inspiré et soutenu ce travail avec enthousiasme et parfois patience ! Vous avez décidé maintenant de m'enseigner la virologie ; j'espère que votre tâche ne sera pas trop rude ! Mais soyez d'ores et déjà assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur J.P. STAHL

Nous partageons, je crois, dans le travail et dans le sport les mêmes valeurs : la volonté de gagner ne doit pas empêcher ni humour, ni simplicité, ni honnêteté. J'espère que nous continuerons encore longtemps ensemble ces deux activités.

Je tiens à remercier :

Les assistants, les scientifiques et les techniciennes du Laboratoire de Virologie sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Les membres du service des Maladies Infectieuses qui ont collaboré à ce protocole.

Monsieur le Professeur MASSOT qui m'a permis d'écrire et de faire taper cette thèse dans son service.

ABBREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADCC	: Antibody Dependant Cell Cytotoxicity
ADN	: Acide Désoxiribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
Ag	: Antigène
CDC	: Center for Disease Control (Atlanta)
CSA	: Cyclosporine A
DO	: Densité optique
EA	: Early antigen
EBNA	: Epstein-Barr Virus
EIA	: Enzyme Immuno Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
gp	: Glycoprotéine
HHV4	: Human Herpes Virus (type 4)
HIV1	: Human Immunodeficiency Virus (type 1)
HTLV1	: Human T cell Leukemia Virus (type 1)
IFI	: Immunofluorescence Indirecte
Ig	: Immunoglobuline
LMA	: Late Membrane Ag
LMP	: Latent Membrane Protein
LP	: Leader Protein
MNI	: Mononucléose Infectieuse
PHA	: Phytohémagglutinine
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Acquise
TP	: Terminal Protein
VCA	: Viral Capsid Antigen

PLAN

I - INTRODUCTION	1
II - PRINCIPAUX ASPECTS BIOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN BARR (EBV)	3
1 - classification	4
2 - morphologie, organisation génomique	4
3 - propriété in vitro	6
3a - le récepteur viral	
3b - le cycle non permissif et l'immortalisation des lymphocytes B	
3c - le cycle lytique	
III - L'EBV ET L'INFECTION PAR LE VIRUS DE L'IMMUNO DEFICIENCE HUMAINE DE TYPE 1 (HIV1)	19
1 - Introduction	20
2 - Patients et méthodes	22
3 - Résultats	29
3a - le statut EBV	
3b - le statut HIV	
4 - Discussion	36
4a - L'EBV est-il réactivé lors de l'infection HIV1	
arguments biologiques	
arguments cliniques	
4b - EBV cofacteur de l'évolution vers le SIDA ?	
arguments expérimentaux	
arguments cliniques	
IV - CONCLUSION	46
V - REFERENCES	48
VI - ANNEXES	65

I

INTRODUCTION

Après un rappel sur les principaux aspects de la biologie et de la pathogénie de l'infection par le virus Epstein Barr (EBV), nous étudions ensuite les caractéristiques de cette infection chez les patients contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine de type (HIV1) afin de répondre à deux questions :

Existe-t-il des aspects particuliers de l'infection à EBV au décours de l'immunodépression induite par le HIV1 ?

L'EBV peut-il jouer un rôle de cofacteur aggravant l'histoire naturelle de l'infection par le HIV1 ?

Les tentatives de réponses à ces questions sont examinées au travers d'une étude expérimentale personnelle effectuée, dans le service de Maladies Infectieuses du Pr MICOUD et le Laboratoire de Virologie du Pr J.M. SEIGNEURIN (CHU GRENOBLE), à propos de 11 patients infectés par le HIV1. Cette étude a été effectuée de janvier à septembre 1987.

J S.

II

PRINCIPAUX ASPECTS BIOLOGIQUES ET PATHOGENIQUES DE L'INFECTION PAR LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR (EBV)

1 - Classification

Le virus d'Epstein-Barr EBV (24) ou Herpès^vvirus humain de type 4 (HHV4) appartient à la famille des Herpesviridae. On le classe dans la sous famille des Gamma herpesvirinae, genre lymphocryptovirus du fait de trois grands types de caractéristiques (45) :

- la réplication in vitro de l'EBV est très largement restreinte aux lymphocytes B de primates (bien que d'autres tissus d'origine épithéliale ou fibroblastique puissent être infectés in vitro).
- l'infection in vitro ou in vivo des lymphocytes B aboutit le plus souvent à une infection latente sans production virale,
- l'infection latente in vivo ou in vitro des lymphocytes B humains entraîne une immortalisation de ces cellules. In vitro cette propriété permet l'établissement de lignées continues dites lymphoblastoïdes. In vivo, l'EBV est associé à des lymphoproliférations B bénignes ou malignes chez l'animal et chez l'homme.

Deux types d'EBV sont identifiés dans la population humaine. Initialement appelés type A et B, on les désigne actuellement comme EBV de type 1 et 2.

Ces deux types de virus se caractérisent par des différences génomiques essentiellement au niveau de certains gènes de latence (EBNA 2, EBNA 3) (cf §3b). La répartition exacte de ces deux types de virus dans la population mondiale et leurs significations biologiques ne sont pas parfaitement connues (88).

2 - Morphologie et organisation génomique

Comme tous les Herpesviridae, l'EBV est constitué de l'extérieur vers l'intérieur d'une enveloppe lipidique où s'insèrent des protéines et des glycoprotéines, d'un tégument constitué de matériel fibreux protéique, d'une nucléocapside icosaédrique comprenant 162 capsomères, d'un noyau ou core composé d'une molécule d'ADN enroulée autour d'une structure protéique.

Le génome de l'EBV (6) est composé d'un ADN double brin d'un peu plus de 172 000 paires de bases. Linéaire dans la particule virale, la molécule d'ADN est cependant circularisée sous forme épisomale dans le noyau de la cellule infectée (10 à 100 copies par cellule). Dans quelques lignées cellulaires, le génome peut être complètement intégré à l'ADN cellulaire (72), ou simultanément sous forme intégrée et épisomale. Ce génome comprend cinq domaines de séquence unique (U1 à U5) séparés par des séquences répétitives internes (IR1 à IR4) et, aux extrémités, deux séquences répétées terminales (TR) permettent la circularisation du génome (fig. 1).

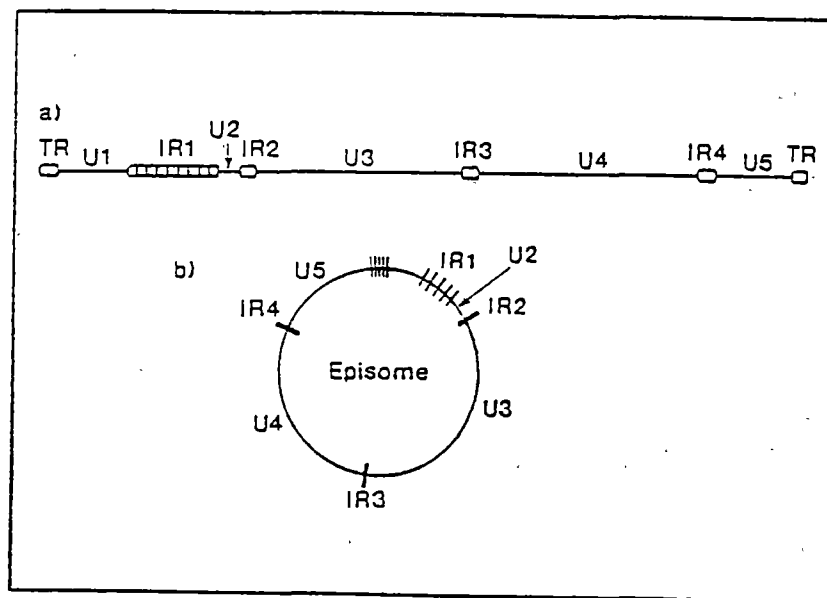


Fig. 1. — Organisation génomique de l'EBV (d'après Kieff). a : linéaire dans le virion. b : circulaire dans le cellule infectée.

3 - Propriétés in vitro

Il existe deux types d'infections des lymphocytes B in vitro. Le cycle non permissif est le plus fréquent ; il est caractérisé par l'absence de production de nouveau virus mais par l'expression de certains gènes, dits gènes de latence, capables d'immortaliser les cellules infectées. Le cycle permissif à l'intérieur des lymphocytes B est rare ; il aboutit à la production de nouveau virus et à la lyse des cellules infectées.

a - Le récepteur viral

Quels que soient les types d'infections, la première étape est constituée par l'adsorption de la glycoprotéine virale gp350/220 sur le récepteur cellulaire (CR2 ou CD21) du fragment C3d du complément puis par la fusion entre la gp85 virale et la membrane cytoplasmique du lymphocyte B. Ce récepteur est également présent à la surface de certaines cellules épithéliales où l'infection par l'EBV est démontrée (91) et représente sans doute la première étape de l'infection in vivo (cf §4b). L'EBV semble pouvoir infecter in vitro et in vivo des lymphocytes T mais le mode d'entrée du virus est inconnu (36,42).

b - Le cycle non permissif et l'immortalisation des lymphocytes B humains in vitro

Cette infection aboutit donc à l'immortalisation de la population cellulaire et à l'obtention d'une lignée continue dite lymphoblastoïde (29). Les cellules immortalisées conservent en culture la plupart des caractères génotypiques et phénotypiques initiaux. Toutes contiennent cependant le génome EBV complet sous forme d'épisomes mais seuls une dizaine de gènes viraux, dits gènes de latence, sont exprimés, codant pour 8 protéines antigéniques et 2 petits ARN non messagers (Tableau 1).

Les mécanismes de cette immortalisation ne sont pas entièrement connus. Le processus peut cependant être divisé en deux phases : une phase initiale d'activation des cellules B induite par l'adsorption du virus EBV à la surface de la cellule (indépendant de l'expression des gènes de latence), la seconde phase est une prolifération des lymphocytes B qui nécessite l'expression des gènes de latence. Chacun des 10 gènes exprimés dans la cellule immortalisée joue probablement un rôle dans l'induction et le maintien du phénotype immortalisé. Mais c'est l'EBNA2 qui paraît avoir le rôle majeur. Son expression permet la transcription des gènes de latence EBNA1, EBNA3 et EBER (82) et augmente la production d'une protéine de surface CD23. Cette protéine sert de récepteur pour un facteur de croissance cellulaire des lymphocytes B. Sous forme clonée, CD23 agit elle-même dans le milieu de culture comme facteur de croissance réalisant un mécanisme de croissance autocrine (78).

La protéine LMP semble également importante dans l'immortalisation cellulaire. Elle pourrait, en s'associant aux protéines du cytosquelette cellulaire (en particulier la vimantine), induire des modifications du lymphocyte B favorisant les phénomènes de proliférations cellulaires (activation du lymphocyte B, augmentation des protéines d'adhésion cellulaire LFA 1, LFA3, ICAM1, augmentation du calcium intracellulaire).

L'absence du cycle productif complet serait due à l'absence, génétiquement contrôlée, de synthèse des transactivateurs viraux qui activent les gènes impliqués dans l'établissement du cycle lytique (cf § 3c).

Tableau I

Les gènes de latence de l'EBV

Antigènes	Rôles
EBNA1	maintient du génome sous forme épisomique
EBNA2	nécessaire à l'immortalisation
EBNA3A (EBNA3)	?
EBNA 3B (EBNA 4)	?
EBNA 3C (EBNA 6)	nécessaire à l'immortalisation
LP (EBNA 5)	coopération avec oncogène cellulaire ?
LMP (LMP1)	processing des RNA messenger ?
TP 1 ET 2 (LMP2A - 2B)	nécessaire à l'immortalisation
	?

EBNA : Epstein Barr Nuclear Antigen

LP : Leader protein

LMP : Latent Membrane Protein

TP : Terminal Protein

Dans les cellules immortalisées ; il existe en plus deux gènes transcrits en petits ARN non polyadénylés probablement impliqués dans "l'épissage" des ARN messagers. EBER1 et EBER2.

c - Le cycle lytique

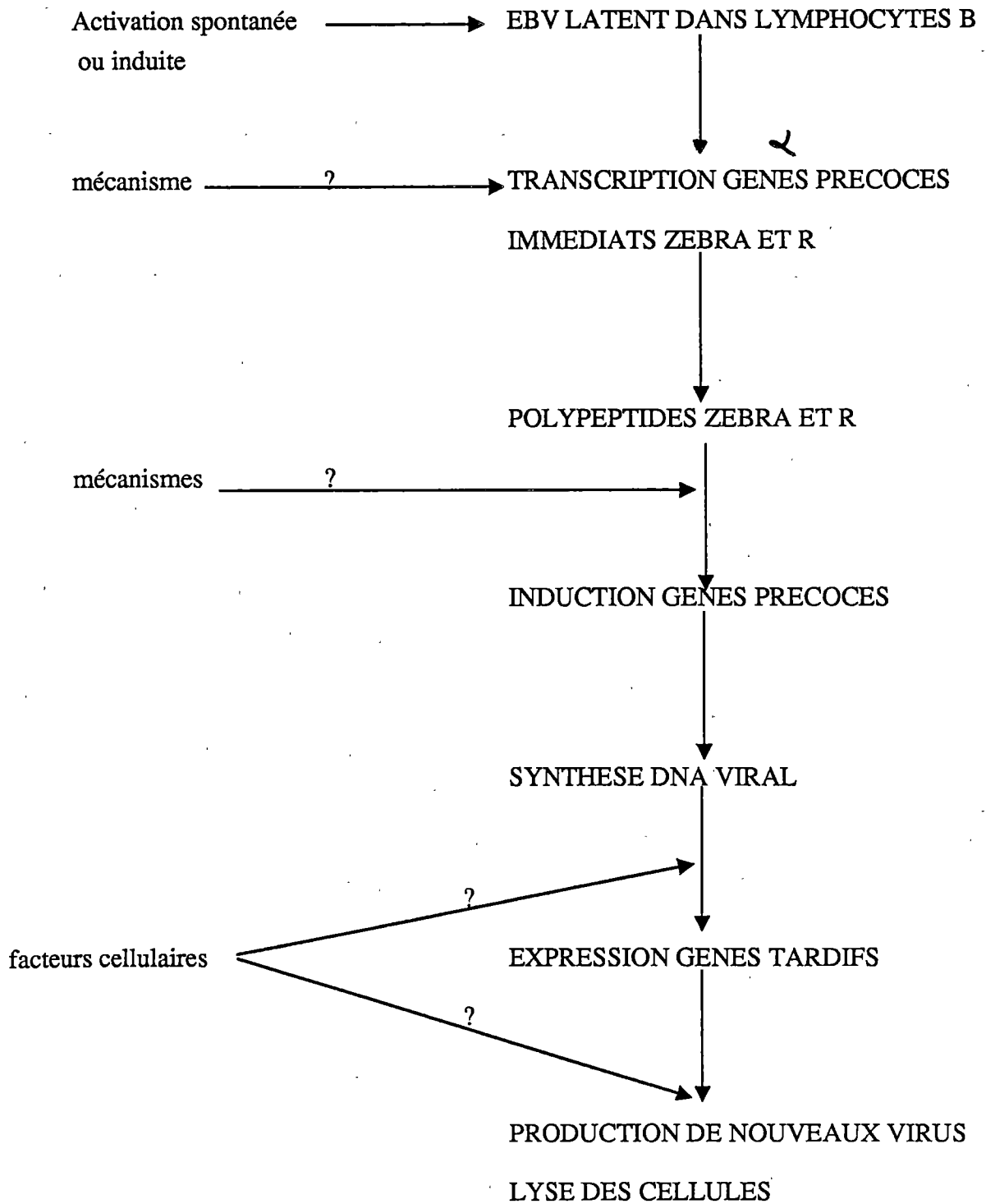
In vitro, l'infection des lymphocytes B est donc le plus souvent latente. L'activation de cette infection latente permettant la production de nouveaux virus est cependant possible (cycle lytique ou replicatif). Ainsi, dans les lignées lymphoïdes un tout petit nombre de cellules peuvent être spontanément activées et relarguer de nouveaux virus. On peut également induire ce cycle replicatif en activant les lymphocytes par des substances chimiques (TPA, butyrate...) physiques (radiation UV...) ou biologiques (anticorps anti IgM, surinfection par une souche d'EBV).

Cette induction entraîne l'expression séquentielle dans le temps de 3 types de gènes : précoces immédiats, précoces et tardifs. Schématiquement (figure 2) (62), certains gènes précoces immédiats ZEBRA (BZLF1) et R (BRLF1) codent pour des protéines transactivatrices Zebra et R qui vont induire l'expression des gènes précoces. Ces gènes précoces codent pour les protéines nécessaires à la synthèse de l'ADN viral. Après la synthèse de DNA, les gènes tardifs codent pour les protéines de structure du virus. On ne comprend pas exactement les mécanismes moléculaires qui régulent négativement les gènes Zebra et R lors de l'infection latente, ni ceux qui déclenchent leur expression lors de l'infection lytique.

L'assemblage de la nucléocapside se fait dans le noyau et, après bourgeonnement à travers la membrane nucléaire, le transport des virus a lieu dans les vésicules du reticulum endoplasmique. Les virions sont ensuite excrétés dans le milieu extra cellulaire par lyse des cellules infectées. Bien que difficile à obtenir in vitro, ce cycle replicatif est la règle lors de l'infection des cellules épithéliales (91).

FIGURE 2

Activation de l'EBV latent dans les lymphocytes B (cycle replicatif)



4 - Pathogénie de l'infection à EBV

Comme pour tous les Herpesvirus, l'infection à EBV chez l'homme peut se diviser en 3 phases:

Primo infection symptomatique ou non après une contamination par voie orale le plus souvent avec établissement d'une infection productrice au niveau de l'oropharynx.

Etablissement d'une infection latente (au niveau des lymphocyte ^SB) dans l'organisme de l'individu infecté chez qui le virus va persister toute la vie durant.

Possibilité de réactivation virale avec production de nouveaux virus. Cette réactivation peut-être symptomatique ou asymptomatique.

Nous allons rappeler les interactions entre l'EBV et l'hôte infecté lors de ces différentes phases et les mécanismes pathogéniques qui en découlent.

a) La transmission

Il n'existe pas de modèle animal pour étudier cette transmission mais il est admis qu'elle se fait le plus souvent par l'intermédiaire de la salive. Les contaminations par transfusions, lors des transplantations d'organes, ou transplacentaires sont démontrées mais restent exceptionnelles. La transmission sexuelle existe probablement (virus présent dans l'épithélium cervical). La contamination salivaire explique le caractère ubiquitaire et précoce de l'infection par l'EBV dans le monde : 100% des enfants sont infectés avant l'âge de 2 ans en Afrique intertropicale. Cette primo-infection est souvent retardée dans les pays développés et se produit à l'adolescence ou chez l'adulte jeune. En général asymptomatique dans l'enfance, la primo-infection tardive donne dans 50% des cas une mononucléose infectieuse (61).

b) Intéraction hôte virus lors de la primo infection

Après le contage, le virus se multiplie dans les cellules épithéliales de l'oropharynx et/ou les glandes salivaires, aboutissant à la production d'une quantité importante de virions dans la salive (infection productive lytique). Les lymphocytes B circulants s'infectent durant leur passage dans le tissu lymphoïde pharyngé. A leur niveau, l'infection in vivo n'aboutit pas à la production de virus complet car seules les protéines de latence sont exprimées (infection non productive). L'activation des lymphocytes B infectés aboutit à leur prolifération et la synthèse d'immunoglobulines polyclonales. Chacun de ces deux types d'infections, productif dans les cellules épithéliales, et non productif dans les lymphocytes, entraîne une réponse immunitaire caractéristique de la primo-infection.

La réponse humorale est dirigée préférentiellement contre les antigènes du cycle lytique VCA, EA, LMA (tableau II p. 12). La réponse anti-LMA est surtout dirigée contre la protéine gp 90/85 plutôt que la gp 350/220 (62). Or, ce sont les anticorps anti gp 350/220 qui semblent neutralisants et déterminent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Les anticorps anti-EBNAs apparaissent plus tardivement après la primo-infection (plusieurs semaines ou parfois plusieurs mois) probablement parce que les EBNAs sont exprimés uniquement dans les lymphocytes B non productifs et ne sont accessibles qu'après destruction cellulaire par les T cytotoxiques. A côté de cette immunité humorale spécifique et probablement du fait de l'activation polyclonale des lymphocytes B, un grand nombre d'anticorps (surtout des IgM) réagissent contre des antigènes non spécifiques ou des auto-antigènes. Les anticorps hétérophiles caractéristiques de la mononucléose infectieuse appartiennent à ces anticorps non spécifiques.

La réponse humorale spécifique dirigée contre les antigènes viraux permet la détection des anticorps utiles au diagnostic d'une infection récente ou ancienne à EBV (90) (tableau II p12).

La réponse cellulaire est également très large et très intense et il est admis que l'individu normal contrôle la prolifération des lymphocytes B essentiellement par des mécanismes immuns cellulaires (77,79).

Les lymphocytes NK détruisent les cellules infectées exprimant des antigènes viraux sans restriction HLA dépendante. Les lymphocytes T cytotoxiques (EBV spécifique et HLA 1 restreints) détruisent les lymphocytes B exprimant à leur surface l'antigène LMP. Les cellules K interviennent dans les phénomènes d'ADCC. Les lymphocytes T suppresseur HLA 1 restreints inhiberaient l'expansion polyclonale des lymphocytes B (100).

L'interféron alpha sécrété par les lymphocytes B et NK activés et l'interferon gamma sécrété par les lymphocytes T semblent également inhiber la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion des immunoglobulines. L'interféron pourrait également intervenir sur l'expression des antigènes EBNAs (38,56).

La réponse cellulaire est à l'origine d'une partie des signes cliniques et biologiques de la mononucléose infectieuse (79) : syndrome mononucléosique sanguin (lymphocyte T activés) et infiltration des tissus ganglionnaires. Il est tentant de décrire la MNI comme un conflit immunologique entre les lymphocytes B infectés proliférants et l'ensemble des réactions cellulaires visant à stopper cette prolifération.

De même certains expliquent les mononucléoses prolongées (chroniques) comme le résultat d'une activation T suppressive très forte empêchant les lymphocytes T cytotoxiques de détruire les lymphocytes B infectés (98).

Tableau II : La sérologie du virus Epstein Barr (90)

a) Antigènes EBV utiles au diagnostic sérologique

	Nom des antigènes	Abréviations	Présence dans			
			Virion	Cellule infectée		
			Virion	Noyau	Cytoplasme	Membrane
Ag de latence (ou de transformation ou d'immortalisation)	Epstein Barr Nuclear Ag	EBNA (1 à 6)	-	+	-	-
	Latent Membrane Protein	LMP	-	-	-	+
Ag précoces	Early Ag	E A				
	Diffus	D	-	+	+	-
	Restreint	R	-	-	+	-
Ag tardifs	Viral capsid Ag	VCA	+	+	+	(+)
	Late membrane Ag	LMA	+	-	+	-

b) Technique de la sérologie EB en immunofluorescence

Anticorps recherchés	Source d'Ag (cellules)	Fixateur utilisé	Méthode employée	IgG détectée
Anti -VCA	P3HR1(ou B-95) Raji induite	Acétone	IF indirecte	IgG, IgA, IgM
Anti-EA (D + R)		Acétone	IF indirecte	
Anti-EA-D	Raji	Méthanol	IF anti-complément	(IgG)
Anti-EBNA (1 +2 +3)		Acétone + Méthanol		
Anti-EBNA1	Rat-1 transfectées	Acétone + Méthanol	IF anti-complément	(IgG)
Anti-EBNA2	Rat-1 transfectées	Acétone + Méthanol	IF anti-complément	(IgG)

IF= immunofluorescence

c) Profils sérologiques EBV dont l'interprétation est indiscutable

	Profil 1	Profil 2	Profil 3
Anti VCA IgG	< 5	40 à 640	80 à 1280
Anti VCA IgM	<10	<10	>10
Anti VCA IgA	<5	<5	<5 à 10
Anti-EA IgG	<5	<5 à 20	< 5 à 160
Anti -EA IgA	<5	<5	<5
Anti-EBNA	<5	20 à 320	< 5 à 10
Interprétation	Séronégatif (sujet non infecté)	Séropositif normal (infection ancienne)	Infection primaire à EBV

Il est intéressant à ce sujet de constater que les anticorps anti-EBNA2 apparaissent les premiers lors d'une primo infection classique puis diminuent progressivement en même temps qu'augmentent les anticorps anti EBNA1; Lors d'infections chroniques la réponse EBNA 2 semble persister sans apparition des anticorps EBNA1 (40).

On comprend également pourquoi les primo infections peuvent être aussi graves dans des situations d'immunodéficit héréditaires ou acquis. Le meilleur exemple de cette situation est le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (ou maladie de Duncan ou syndrome de Purtilo). Cette maladie est due à une mutation sur le chromosome X qui entraîne chez les sujets masculins une réponse immunitaire anormale uniquement vis à vis de l'EBV.

70% des enfants mâles développent lors de la rencontre avec le virus une mononucléose fatale (infiltration et nécrose du foie, syndrome hématophagocytaire). Les survivants sont atteints après la primo infection de lymphomes malins non hodgkiniens de type B (cf §4d) et/ou d'hypogammaglobulinémie. 200 cas mondiaux étaient recensés en 1988 (31) avec une mortalité de 85% avant 10 ans et de 100% à 40 ans. les hypothèses pathogéniques de ce syndrome sont présentées dans le tableau III.

Tableau III

Syndrome lymphoprolifératif lié à X

Hypothèses pathogéniques

Mononucléose fatale	- Déficits des lymphocytes T cytotoxiques - Infiltration d'organes (foie, moelle) par lymphocytes supresseurs et NK anormaux détruisant les cellules infectées et non infectées.
Hypogammaglobulinémie	- Action excessive des lymphocytes T supresseurs sur lymphocytes B - Syndrome hematocytophagique
Lymphomes malins	- Prolifération polyclonale EBV-dépendante puis émergence d'un clone malin.

D'autres primo infections fatales peuvent se produire dans des déficits immunitaires héréditaires ou acquis (lors de transplantations d'organes) (tableau IV). (41,67)

Tableau IV

Maladies héréditaires pouvant entraîner une lymphoprolifération associée à l'EBV (67,84)

Ataxie telangiectasie
Syndrome de Wiskott Aldrich
Déficit immunitaire combiné sévère
Syndrome de Chediak Higashi
Déficit sélectif en IgM

Parfois elles surviennent de manière sporadique chez des patients en dehors de toute immunodépression héréditaire ou acquise identifiable (93). Là encore la mort est entraînée soit par un syndrome lymphoprolifératif B-EBV dépendant soit par une hypogammaglobulinémie avec aplasie médullaire irréversible.

c) Intéraction hôte virus lors de la persistance virale

Chez l'individu sain, malgré une surveillance immunitaire forte capable d'éliminer les lymphocytes exprimant les antigènes de latence, on détecte ces lymphocytes B pendant toute la vie d'un sujet infecté par l'EBV.

Pour expliquer cette persistance, on pense (2,78,79) que les lymphocytes B infectés, effectivement reconnus et détruits, sont remplacés continuellement par de nouveaux lymphocytes infectés au niveau d'un réservoir endogène de virus. Il s'agit probablement des cellules épithéliales de l'oropharynx en fin de différenciation ou en cours de desquamation qui produisent, toute la vie durant, une faible mais très constante quantité de virus. Il semblerait que le virus de type 2 soit plus épithéliotrope que le virus de type 1 (88,92) mais les conséquences biologiques de ce tropisme différent, de même que les mécanismes de contrôle de cette infection productive, ne sont pas connus.

Récemment une autre hypothèse avancée par Rickinson (78) pourrait être la non expression par certains lymphocytes B de certaines protéines de latence, en particulier LMP, évitant ainsi la reconnaissance T cytotoxique. En faveur de cette latence à l'intérieur des lymphocytes B, l'éradication de l'EBV de sujets subissant une allogreffe de moelle et son remplacement par un EBV

différent au cours d'une réinfection exogène a été démontrée (28).

Au cours de cette infection latente au niveau des lymphocytes B ; c'est encore les mécanismes cellulaires qui représentent les éléments les plus importants de la surveillance immunitaire. Les lymphocytes T cytotoxiques EBV spécifiques et HLA restreints lysent les cellules au tout début de l'expression des gènes EBNA et LMP et évitent la lymphoprolifération B.

De même, comme dans la primo-infection, les cellules K et NK peuvent détruire de manière non HLA restreinte les cellules exprimant des antigènes viraux à leur surface. Les T supresseurs et les interférons α et γ interviennent également pour limiter la prolifération B-EBV dépendante. Le rôle de l'immunité humorale est moins connu mais les taux d'anticorps vis à vis des antigènes VCA et EA d'une part et EBNA d'autre part, sont très stables chez un individu tout au long de sa vie (tableau II p 12). Ceci pourrait témoigner d'une stimulation antigénique constante par une infection productive continue et d'une érosion permanente des lymphocytes B infectés.

Quels que soient les mécanismes de la persistance virale ; il semble s'établir chez l'individu sain un équilibre entre la multiplication virale et les réponses immunitaires de l'hôte.

Cet équilibre peut être rompu chez l'individu sain (sans que l'on en connaisse le mécanisme) aboutissant à une réactivation virale. Cette réactivation virale se caractérise biologiquement par une augmentation du nombre de virus excrétés dans la salive, un accroissement du nombre de lymphocytes B infectés dans le sang et une élévation du taux d'anticorps associés à la réplique virale (VCA, EA) (95). Cette réactivation est le plus souvent asymptomatique.

En cas de déficit primaire ou acquis de l'immunité ; ces réactivations sont plus fréquentes et peuvent aboutir à des manifestations cliniques allant d'une lymphoprolifération polyclonale bénigne à un lymphome malin.

d) Les lymphoproliférations associées à l'EBV

La mononucléose infectieuse est une lymphoprolifération bénigne induite par l'EBV, jugulée puis régulée par un système immunitaire efficace. Les mécanismes pathogéniques des lymphoproliférations malignes associées à l'EBV sont encore plus complexes et beaucoup de questions restent posées.

Ainsi, les hypothèses liant l'EBV au lymphome de Burkitt africain, où l'on trouve pourtant dans 96% des cas le génome viral et antigène EBNA1, sont très controversées. Selon Klein (46,47), l'EBV agit en Afrique comme "l'initiateur" de la tumeur. Il infecte très tôt l'enfant et provoque une expansion polyclonale des lymphocytes B infectés. Le paludisme, holo endémique en Afrique Equatoriale, intervient dans une deuxième étape en pérennisant l'activation des lymphocytes B (par stimulation antigénique répétée) et surtout en diminuant l'immunosurveillance T cytotoxique permettant l'élimination des lymphocytes B infectés.

Ces deux premières étapes favorisent la troisième étape du "scénario oncogénique" : l'activation d'un oncogène cellulaire c-myc par translocation chromosomique. En effet, toutes les cellules tumorales sont caractérisées par une translocation chromosomique impliquant un segment du bras long du chromosome 8 portant le proto-oncogène c-myc et un segment des chromosomes 14,2 ou 22 portant les gènes codant respectivement pour les chaînes lourdes et légères (Kappa et Lambda) des immunoglobulines. Cette translocation a pour conséquence la dérégulation du proto-oncogène c-myc ; elle constitue une des étapes indispensables pour le développement du lymphome puisqu'elle est présente dans tous les lymphomes de Burkitt y compris ceux qui ne sont pas associés à l'EBV. Il est possible que d'autres oncogènes cellulaires participent à cette carcinogénèse (21).

Pour Lenoir (53), l'EBV interviendrait après cette translocation chromosomique spécifique présente dans quelques lymphocytes B activés par le paludisme. L'EBV, en infectant ces cellules, leur conférerait un avantage sélectif supplémentaire aboutissant à l'émergence d'un clone tumoral. Ces cellules ne seraient pas reconnues par le système immunitaire parce qu'il est déficient et/ou parce que contrairement aux lignées lymphoblastoïdes, elles n'exprimeraient pas les antigènes viraux (EBNA2, LMP) nécessaires pour la reconnaissance T cytotoxique (83).

La 3ème hypothèse est la plus décevante pour le virologue ! L'EBV ne serait qu'un passager sans rôle particulier "dans les lymphocytes des lymphomes de Burkitt. En témoignerait l'absence de l'EBV dans respectivement 5% et 85% des "Burkitt africains et occidentaux". De plus, si on admet que les gènes EBNA2 et LMP ne sont pas exprimés dans les lymphocytes tumoraux alors que leur expression est indispensable *in vitro* pour obtenir une immortalisation des lymphocytes B, alors il faut imaginer d'autres mécanismes d'immortalisation pour les cellules du lymphome de Burkitt.

Ainsi, le "couple" EBV-lymphome de Burkitt est actuellement soumis à rude épreuve ! Les relations entre l'EBV et la maladie de Hodgkin (101) ou certaines lymphoproliférations T (36,42) ne sont qu'à peine ébauchées ! Si on excepte le carcinome du rhinopharynx qui est clairement associé à l'EBV mais qui comme d'autres cancers épithéliaux associés à l'EBV sortent du cadre de cette étude (75), c'est donc dans les lymphoproliférations B chez l'immunodéprimé que l'EBV semble trouver son plus beau rôle (35).

Les preuves du rôle important de l'EBV dans ces lymphoproliférations sont de 3 ordres :

- mise en évidence du génome de l'EBV et des antigènes EBNA et LMP dans les lésions (103),
- mise en évidence d'une infection active à EBV au cours de ces pathologies comme en témoigne l'augmentation de l'excrétion de l'EBV dans la salive des patients, l'augmentation du nombre de lymphocyte B infectés dans le sang, l'élévation du taux d'anticorps dirigés contre les

antigènes du cycle lytique et la présence du génome EBV sous forme linéaire (replicative) dans certaines lésions prolifératives (44).

- reproduction de syndromes lymphoprolifératifs identiques à ceux observés chez l'immunodéprimé chez certains primates, sains ou immunodéprimés, inoculés avec leurs propres cellules transformées par l'EBV (17,52).

On peut donc résumer la pathogénie de ces lymphoproliférations B-EBV dépendante en trois étapes :

-augmentation de la réplication de l'EBV au niveau épithélial du fait d'un déficit de "l'immuno surveillance" du cycle répliatif. Les mécanismes de cette immunosurveillance et de son déficit sont mal connus.

- accroissement du nombre de lymphocytes B infectés (au contact des cellules épithéliales). Ces lymphocytes B vont proliférer de manière polyclonale grâce probablement à l'expression des gènes de latence en particulier EBNA2 et LMP (103). Cette prolifération ne pourra pas être jugulée par l'immunosurveillance cellulaire défaillante ,

- la 3ème étape consiste en l'émergence d'un ou plusieurs clones malins qui aboutissent à des lymphomes malins non hodgkiniens mono, oligo ou multiclonaux (13,14,18,19). Les éléments cellulaires qui entraînent cette transformation maligne sont inconnus. On ne connaît pas en effet, ni d'anomalies cytogénétiques constantes ni d'activations d'oncogènes spécifiques de ces tumeurs contrairement à ce que l'on retrouve dans le lymphome de Burkitt.

Hanto a ainsi classé en 3 grands groupes les syndromes lymphoprolifératifs liés à l'EBV chez les transplantés rénaux (34) tableau V.

Tableau V
Lymphoproliférations "EBV-dépendantes" chez les transplantés rénaux (34)

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Clinique	"mononucléose like"	"mononucléose like"	Tumeurs solides (extraganglionnaires)
Histologie	Hyperplasie lymphocytaire	Lymphome B	Lymphome B
Immunologie	Prolifération B polyclonale	Prolifération B polyclonale	Prolifération B monoclonale
Cytogénétique	Caryotype normal	Anomalie cytogénétique clonale	Anomalie cytogénétique clonale

Les thérapeutiques antivirales (94,99) seraient efficaces dans le premier groupe associées ou non à une réduction de l'immunosuppression iatrogène. Dans le deuxième groupe, la réduction de l'immunosuppression est impérative et peut encore conduire à la guérison. Le groupe 3 est caractérisé par des lymphomes malins non hodgkinien de haut grade de malignité avec des localisations extraganglionnaires fréquentes, des anomalies cytogénétiques aspécifiques et une mauvaise réponse au traitement.

On observe les mêmes types de lymphoproliférations associées à l'EBV dans d'autres greffes d'organes : coeur, coeur poumon, foie, thymus (35).

Dans les greffes médullaires les infections à EBV semblent moins fréquentes. Ceci est peut-être à relier à la possible éradication du réservoir endogène du virus lors des irradiations et des chimiothérapies de conditionnement (28). Cependant, en cas de déplétion T du greffon ou de traitement par des anticorps mono clonaux anti T pour éviter la réaction du greffon contre l'hôte, des lymphoproliférations B sévères associées à l'EBV ont été observées (57,107). Certaines ont été traitées avec succès par des anticorps monoclonaux anti B (11).

L'EBV semble donc clairement associé aux lymphoproliférations B chez l'immunodéprimé. Mais ces lymphoproliférations B ne sont pas toutes associées à l'EBV (26). Les pourcentages exacts de cette association ne sont pas précisément connus car la recherche de l'EBV s'est faite dans un petit nombre de cas de tumeurs. (34,85,86).

De même la primo infection à EBV ou sa réactivation peut être parfaitement asymptomatique chez les transplantés (9). L'EBV n'est donc sûrement pas le seul facteur "oncogénique" en cause dans ces lymphoproliférations. Ainsi, lors des transplantations, la stimulation antigénique conférée par le greffon (59) joue un rôle dans les processus oncogéniques mais des lymphoproliférations associées à l'EBV au décours de greffe de moëlle autologue sont également décrites (103). L'activité oncogénique propre des drogues immunosuppressives pourrait également contribuer au développement de ces tumeurs malignes (71).

Néanmoins, une infection chronique à EBV non contrôlée par le système immunitaire semble constituer un facteur de risque important dans la survenue d'un lymphome malin chez l'immunodéprimé.

III

**EBV ET INFECTION PAR LE VIRUS DE
L'IMMUNODEFICIENCE HUMAINE DE
TYPE 1 (HIV1)**

1 - INTRODUCTION

L'histoire naturelle de l'infection par le HIV1 (8) avec ses différentes étapes (schématiquement : primo-infection, infection asymptomatique, SIDA) est largement décrite (25,37,55). Ce qui est moins compris est de savoir, QUI, POURQUOI et COMMENT parmi les sujets infectés asymptomatiques vont voir leurs défenses immunitaires progressivement détruites de manière encore actuellement irréversible.

On peut postuler que cette évolution défavorable dépend de 3 acteurs : le ou les virus HIV en cause, l'hôte et des cofacteurs exogènes infectieux ou environnementaux. Après avoir rappelé les principaux aspects de l'infection par l'EBV, nous étudions les caractéristiques de cette infection chez les patients contaminés par le HIV1 afin de comprendre les interactions entre ces deux virus et notamment le possible rôle de cofacteur de l'EBV dans l'infection à HIV1.

2 - PATIENTS ET METHODES

PATIENTS

11 patients suivis dans le service des Maladies Infectieuses de Grenoble (Professeur MI-COUD), pour une sérologie HIV1 positive, ont accepté de participer à notre protocole d'étude. Nous les avons classés en fonctions des critères cliniques définis par le "Center for Disease Control" d'Atlanta (CDC) (annexe 1).

- 2 patients (1 homosexuel, 1 hétérosexuel), appartiennent au groupe II des sujets asymptomatiques,
- 3 patients (2 homosexuels, 1 hétérosexuelle), appartiennent au groupe III des sujets souffrant de polyadénopathies chroniques,
- 6 patients appartiennent au groupe IV, groupe des malades souffrant de SIDA ou syndromes apparentés.

- * 2 héroïnomanes, souffrant de purpura thrombopénique (groupe IV e),
- * 1 homosexuel, souffrant de sarcome de Kaposi (groupe IVd),
- * 1 transfusé, souffrant d'une polyneuropathie sévère (groupe IVb),
- * 1 héroïnomane et 1 hétérosexuelle, souffrant d'infections opportunistes (groupe IV c1).

Nous attribuons à ces 11 patients un numéro (de 1 à 11), qu'ils garderont tout au long de l'étude.

Ces malades ont été suivis pendant 3 à 6 mois : au début et à la fin du protocole, ils bénéficient :

- * d'un examen clinique,
- * d'un dosage des sous populations lymphocytaires,
- * d'une sérologie HIV et EBV.

Toutes les 3 à 6 semaines pendant ce suivi, nous tentons la mise en évidence de l'EBV dans le sang et la salive. A partir des prélèvements sanguins, on recherche, avec la même périodicité, les antigènes HIV1 dans le plasma (cf méthode).

METHODES

Etablissement des lignées lymphoblastoïdes à partir du sang (70)

Prélèvement de 10 ml de sang des patients sur tubes héparinés. Récupération des cellules mononucléées sanguines après séparation par centrifugation (20 minutes 400 g, 18°C), sur milieu de séparation des lymphocytes (Métrizoate de Sodium/Ficoll, laboratoire Flow).

Récupération de l'anneau de cellules mononucléées dans du milieu de culture RPMI, avec 10% de sérum de veau foetal.

Nouvelle centrifugation (10 minutes à 100 g), récupération du culot dans du RPMI + 10% de SVF, puis numération sur cellules de Neubauer. Nouvelle centrifugation (10 minutes), puis ajustement des cellules à 1 million par ml, dans 5 ml de milieu de culture : RPMI avec 20% de sérum de veau foetal, 0,1 microgramme par ml de milieu de Cyclosporine A (permet de supprimer le contrôle immunologique cellulaire T dépendant), Glutamine et des antibiotiques (Pénicilline, Streptomycine, Kanamycine).

Les cultures sont effectuées dans des flacons de culture (type Falcon), placés à l'étuve (37°C, 5% CO₂, 95% d'humidité). Deux fois par semaine, les flacons cultivés sont étudiés au microscope inversé. Tant que l'établissement des lignées ne s'est pas produit, la moitié du milieu de culture est renouvelé 2 fois par semaine. L'établissement des lignées se traduit par l'apparition de cellules, formant de nombreux amas irréguliers, larges, en suspension dans la culture. Dans ce cas, après émulsion du milieu pour séparer les amas cellulaires, la culture est dédoublée dans deux flacons. Quand un grand nombre de flacons est obtenu pour une même culture une partie des cellules est congelée à -160°C pour conserver la souche virale, une partie est cultivée une semaine sans changer le milieu pour récupérer le surnageant qui sera conservé à -80°C, une partie est prélevée et fixée sur lames pour étudier les antigènes viraux intra-cellulaires, (EBNA VCA et EA) (annexe 5).

Mise en évidence de l'EBV dans la salive (15)

2 ml de salive de chaque patient sont recueillis dans un pot stérile et ensuite dilués avec du RPMI contenant 20% de sérum de veau foetal, puis filtrés (filtres Acrodisc, 0,45 micromètre) et inoculés à une suspension de 3-4 millions de cellules mononucléées de sang de cordons ombilicaux recueillis chez des nouveau-nés.

Cette culture est effectuée dans un milieu de culture contenant du RPMI + 20% de sérum de veau foetal + antibiotiques et sans Cyclosporine A.

Les flacons de culture sont conservés à l'étuve (37°C, 5% CO₂, 95% humidité).

La même procédure que pour le sang est utilisée, pour mettre en évidence la présence du virus (antigène EBNA), recueillir les surnageants et congeler les cellules.

Sérologie Epstein-Barr (90,95)

On rappelle ici les caractéristiques des principaux antigènes de l'EBV, et le principe de détection des anticorps. Ces techniques désormais bien codifiées, sont détaillées dans le tableau II p 12 et les annexes 2,3,4. La sérologie EBV comprend classiquement le titrage des anticorps dirigés contre 3 antigènes viraux : VCA (Viral Capsid Antigen), EA (Early Antigen), EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen). Cette détection s'effectue par immunofluorescence indirecte (IFI).

Les sources d'antigènes sont le plus souvent des lignées lymphomateuses (lymphomes de Burkitt, associés à l'EBV), sélectionnées en fonction de leur capacité à exprimer les antigènes :

- **antigènes VCA, anticorps anti VCA**

Les Ag-VCA sont des antigènes de structure du virus, présents dans le cytoplasme des cellules qui repliquent du virus.

La recherche d'Ac-VCA se fait par IFI à partir d'une lignée productrice P3HR1, dont les cellules sont fixées sur lame par Acétone pour permettre la pénétration des anticorps.

• antigènes EA, anticorps anti-EA

Les antigènes EA jouent un rôle dans le déclenchement de la multiplication virale, ils sont présents dans des lignées productrices ou non productrices, après stimulation, par des substances chimiques. Le complexe des antigènes EA peut être divisé en deux composantes : EA-R (restreinte au cytoplasme des cellules) et EA-D (diffuse dans le cytoplasme et le noyau).

La détection des Ac-EA, se fait à partir de lignée non productrice, RAJI stimulée par le 12-0 Tétrédécanylphorbol-13-Acétate. La fixation des lames en Acétone, permet la mise en évidence des anticorps EA-D + R. La fixation des lames en Méthanol dénature la composante EA-R. On peut donc ainsi, pour un même sérum, évaluer la composante majoritaire.

• antigènes EBNA, anticorps anti-EBNA

Ces antigènes sont impliqués dans la transformation cellulaire et sont les marqueurs de l'immortalisation des lymphocytes infectés. Ils sont donc présents dans toutes les cellules immortalisées (productrices ou non).

On détecte les anticorps par une immunofluorescence anti-complémentaire sur des cellules RAJI. Le complément humain (C3), va amplifier la réaction, un grand nombre de molécules C3 activées vont se fixer à chaque complexe Ag-EBNA Ac-EBNA. On révélera ces complexes par une immunoglobuline anti C3 conjuguée à la Fluorescéine.

Nous avons, en outre, tenté de mettre en évidence par quel type d'EBV les patients étaient infectés. Pour cela nous avons recherché les anticorps dirigés contre l'antigène EBNA 2A (EBV de type 1) et l'antigène EBNA 2B (EBV de type 2). Cette recherche s'est faite par une technique d'immunofluorescence anti-complémentaire sur des cellules de rats transfectées avec les gènes EBNA 2A ou EBNA 2B.

Détection des antigènes HIV (1)

On utilise une méthode immunoenzymatique (Abbott, antigène HTLV III, EIA), sur phase solide de type "sandwich". Des billes de polystyrène recouvertes d'anticorps humains (Ac), (dirigés contre les principaux antigènes du virus HIV1), sont incubées avec les échantillons de plasma à tester. Puis, après lavage, un anticorps de lapin anti-HIV1 est ajouté et incubé avec les billes : prise en "sandwich" de l'antigène éventuellement présent.

Après lavage, on incube la bille avec de l'anticorps de chèvre anti-IgG de lapin conjugué avec la Péroxydase de Raifort. On révèle enfin l'éventuel complexe :

Ac-bille- Ag plasma- Ac lapin- Ac chèvre, par un substrat de l'enzyme (solution OPD contenant de l'eau oxygénée).

La réaction enzyme-substrat aboutit à une réaction colorée dont l'intensité est mesurée au spectrophotomètre réglé à 492 nm.

Les résultats positifs sont ceux qui, de manière reproductible, sont supérieurs à la valeur seuil (S), calculée à partir de la DO moyenne des 3 contrôles négatifs (N) : $S = N + 0.05$.

Pour que le test soit validé il faut que la différence entre la moyenne des 2 contrôles positifs (p), et la moyenne des 3 contrôles négatifs soit supérieur à 0,400 : $(P - N > 0,4)$.

Détection des anticorps anti-HIV1 dans le sérum par technique immuno-enzymatique

La détection des anticorps anti-HIV1 repose sur la même technique immuno-enzymatique que la détection des antigènes, excepté que les billes de polystyrène du Kit (Abbott, HTLV III, EIA recombinant), sont recouvertes de l'antigène du core et de l'enveloppe de HIV1. L'éventuel complexe Ag-Ac est révélé par l'application d'anticorps de chèvre anti-IgG humaine liée à la Péroxydase sur laquelle on ajoutera son substrat entraînant ainsi une réaction colorée lue au spectrophotomètre réglé à 492 nm.

On calcule la moyenne des DO des 2 contrôles négatifs (N) et des 3 contrôles positifs (P) puis la valeur seuil (S) : $S = N + (0,15 \times P)$. Un résultat est positif s'il est supérieur ou égal à la valeur seuil, en sachant que pour valider le test, la différence entre P et N doit être supérieur à 0,4.

Tout résultat positif est contrôlé en Western blot.

Détection des anticorps anti-HIV1 par Western Blot (Immunoblot)

On utilise un Kit (Du Pont, HTLV III, Western blot IgG), procurant des bandelettes de nitro-cellulose, sur lesquelles ont été transférées les protéines spécifiques du HIV1 après séparation par électrophorèse en gel de polyacrylamide.

Chaque bandelette est incubée avec un sérum de malade. La visualisation des anticorps des sérums ayant réagi avec les protéines spécifiques du HIV1, est obtenue en utilisant : un anticorps de chèvre anti-IgG humaine conjuguée à la biotine, un conjugué Avidine-Péroxydase qui va réagir avec la biotine et un substrat de la Péroxydase (4-Chloro, 1-Naphtol). Un sérum est considéré comme positif, s'il présente des anticorps contre une protéine d'enveloppe (gp 110) et contre une protéine du core.

3 - RESULTATS

3 a - Le "statut" EBV (tableau VI et VII)

Sur 31 essais d'établissements spontanés de lignées lymphoblastoïdes à partir des lymphocytes sanguins des patients, 11 sont positifs. Cela concerne 6 patients (2 du groupe II, 3 du groupe III et 1 du groupe IV du CDC).

L'isolement de l'EBV dans la salive est positif 11 fois sur 25 recherches et cela chez 6 patients (2 du groupe II, 3 du groupe II, 1 du groupe IV).

L'isolement de l'EBV dans la salive et l'établissement de lignées lymphoblastoïdes dans le sang concerne les mêmes patients.

Toutes les lignées établies à partir du sang ou de la salive expriment les antigènes EBNA à l'intérieur de la majorité des cellules (85 à 100% des cellules sont positives) mais très peu expriment les antigènes EA (moins de 10% des cellules) ou VCA (moins de 5% des cellules) (résultats non présentés).

Aucun des 6 patients chez qui on a mis en évidence l'EBV dans le sang, ne présente une antigénémie HIV1 positive sauf un patient (n°3).

Les 11 patients ont une sérologie positive pour l'EBV (présence d'Ac anti-VCA) (tableau VII). Aucun n'a un profil compatible avec une primo-infection à EBV (absence d'IgM anti VCA et absence d'anticorps hétérophiles spécifiques de la mononucléose infectieuse : résultat non indiqué dans le tableau).

Quand on examine la sérologie classique, anticorps VCA, EA, EBNA "totaux" (EBNA RAJI), on s'aperçoit que 6 patients sur 11 ont une sérologie normale. Cinq patients ont un profil compatible avec une réactivation de l'EBV : 1 malade (n°8), atteint de SIDA, a des taux d'anticorps VCA et EA élevés, avec des taux d'anti-EBNA "totaux" faibles ; 1 malade (n°10), atteint de SIDA, a des taux d'anti-VCA modérément élevés, avec des taux anti-EA élevés et des titres normaux d'anti-EBNA. Ces deux malades, ont des anti-EA élevés avec une prédominance EA-R. Les 3 derniers patients (n°2, 3 et 6), ont des taux d'IgG anti-VCA qui se voient dans les populations normales, mais l'élévation concordante des IgA anti-VCA et des anti-EA R suggère une réactivation virale.

Tableau VI : Isolement du HIV et de l'EBV

N° malade	Date (1987)	Groupe clinique	T4/mm3	STATUT HIV	STATUT EBV	
				Antigène Plasma	Lignée lympho- blastoïde sang	Isolement virus (salive)
1 (IV)	10/04	IV	130	-	-	NF
	05/05			-	-	-
	25/06			-	-	-
	08/07	IV	180	-	-	NF
	30/07			-	-	EC -
2 (IV)	16/05	IV	260	-	-	-
	30/06			-	-	EC +
	15/07 07/08	IV	181	-	NF	EC + NF
3 (III)	07/05	III	220	-	-	+
	18/05			+	-	+
	25/06	III	180	+	+	+
	23/07			+	+	NF
4 (III)	18/03	III	927	-	-	+
	16/04			-	+	+
	18/05	III	NF	-	NF	NF
5 (III)	26/02	III	900	-	+	+
	23/03			-	+	+
	26/04			-	-	+
	02/06	III	760	-	-	NF
	06/08			-	NF	NF
6 (II)	09/02	II	517	-	NF	NF
	23/02			-	+	-
	11/05	II	490	-	+	-
	07/07			-	+	+
	29/07			-	+	-
7 (IV)	10/03	IV	Indosable	-	NF	NF
	05/05			+	-	-
	10/06	décédé	Indosable	+	-	NF
8 (IV)	09/01	IV	30	-	NF	NF
	23/03			+	-	-
	26/03	décédé	Indosable	+	-	NF
9 (IV)	15/05	IV	133	+	NF	NF
	16/06			+	-	-
	06/07	IV	134	+	-	-
10 (IV)	27/02	IV	120	-	NF	NF
	30/03			-	NF	NF
	27/07	IV	134	-	+	+
11 (II)	21/02	II	349	-	NF	NF
	16/03 18/05			-	-	-
		II	1317	-	+	+

Légende : NF non fait ; + isolement positif ; - isolement négatif

stade clinique () = II : asymptomatique ; III : polyadénopathies chroniques ; IV : SIDA *ou opportuniste*

TABLEAU VII
SEROLOGIE EBV

N° MALADE ()	DATE	VCA		EA	EBNA			
		IgG	IgA		EBNA RAJ	EBNA 1	EBNA 2A	EBNA 2B
1 (IV)	28/1/87	320	40	Négatif	160	40	320	160
	23/7/87	320	40	Négatif	80	80	160	160
2 (IV)	20/3/87	640	40	40 (R)	80	80	5	80
	30/6/87	640	80	40 (R)	80	80	5	80
3 (III)	7/5/87	160	Négatif	40 (R)	40	5	10	Négatif
	23/7/87	640	20	40 (R)	40	5	10	Négatif
4 (III)	26/1/87	320	Négatif	Négatif	320	160	10	20
	18/5/87	320	Négatif	Négatif	320	160	10	20
5 (III)	23/2/87	160	5	20 (R)	40	40	Négatif	Négatif
	2/6/87	160	5	20 (R)	40	40	Négatif	Négatif
6 (II)	21/2/87	640	40	40 (R)	40	160	10	80
	29/7/87	640	40	40 (R)	40	160	10	80
7 (IV)	5/5/87	160	5	20 (D)	20	20	10	Négatif
	5/11/87	160	5	20 (D)	20	20	10	Négatif
8 (IV)	5/1/87	5120	40	160 (R)	5	Négatif	80	80
	26/3/87	5120	40	160 (R)	5	Négatif	80	80
9 (IV)	2/2/87	160	40	Négatif	40	20	40	20
	6/7/87	160	40	Négatif	40	20	40	20
10 (IV)	25/7/87	640	Négatif	320	160	160	20	640
	24/11/87	640	Négatif	320	160	160	20	640
11 (II)	16/3/87	640	Négatif	Négatif	160	160	Négatif	10
	25/5/87	640	Négatif	Négatif	160	160	Négatif	10

() stade clinique

Quand on étudie les réponses monospécifiques contre les antigènes EBNA, chez 11 malades ; 2 ont des anticorps anti-EBNA 2A sans anticorps anti-EBNA 2B (n°3, 7), 1 patient a des anticorps EBNA 2B à un taux faible sans anticorps EBNA 2A (n°11). 7 patients ont des anticorps EBNA 2A et EBNA 2B, avec pour 4 d'entre eux une prédominance des anticorps anti-EBNA 2B (n°2, 6, 8, 10).

Chez le dernier malade (n°5), aucun anticorps anti-EBNA 2A ou EBNA 2B n'a pu être mis en évidence. En définitive, 5 patients sur 11 ont des taux d'anticorps anti-EBNA RAJI, EBNA1, EBNA 2A concordants et sans particularité : concordants, car on sait que les EBNA détectés sur lignées RAJI sont principalement des EBNA 1 et 2A : sans particularité, car les titres sont ceux d'une population normale. Les 5 autres malades (N°2,6,8,11) ont des anticorps anti EBNA2 prédominants avec toutefois pour le n°11 des taux faibles.

Aucun des patients n'a présenté de manifestations cliniques associées à l'EBV pendant la durée de l'étude

3b) Le statut HIV

Tous les patients de cette étude possèdent des anticorps anti HIV1 avec les deux techniques utilisées.

L'évolution qualitative des Western Blots en fonction du temps est indiquée dans le tableau VIII p 34. 7 malades ne montrent aucune variation pendant le suivi sérologique (3 à 17 mois moyenne 6,8 mois). 3 malades (n° 3,4,6) développent des anticorps contre la glycoprotéine d'enveloppe gp41 avec dans un cas (n°3) apparition d'anticorps contre les protéines du cone (p18, p55). Aucune variation n'est observée sur les anticorps p24.

Sur 41 détections des antigènes HIV1 dans le plasma des malades 10 sont positives à partir de 4 malades (N°3,7,8,9) (tableau VI p 31). Tous appartiennent au groupe III ou IV du CDC avec des taux de lymphocytes T4 inférieurs à 200 /mm³. Deux de ces patients sont décédés pendant l'étude. Pour les autres patients aucune variation du stade clinique ou du nombre de T4 n'a été observée pendant le suivi clinique qui est cependant très court (de 2 à 6 mois moyenne 3,3 mois).

Aucun des 11 patients n'a présenté d'excrétion salivaire du HIV1 lors de 36 recherches (résultats non présentés).

Le tableau IX p.35 reprend sous forme synthétique l'ensemble des résultats.

TABLEAU VIII

EVOLUTION QUALITATIVE DES ANTICORPS CONTRE LES DIFFERENTES
PROTEINES DU HIV1 (WESTERN BLOT)

N° malade()	DATE	BANDES REVELEES PAR WESTERN BLOT							
		gp120	gp41	p64	p55	p53	p33	p24	p18
1 (IV)	28/1/87	+	+	+	+	+	+	+	+
	5/5/87	+	+	+	+	+	+	+	+
2 (IV)	20/3/86	+	+	+	+	+	+	+	+
	15/7/87	+	+	+	+	+	+	+	+
3 (III)	2/5/87	+	-	-	-	-	-	+	-
	22/7/87	+	+	+	+	+	+	+	+
4 (III)	26/1/87	+	-	-	+	-	-	+	-
	16/4/87	+	+	+	+	-	-	+	-
5 (III)	23/2/87	+	+	-	+	-	-	+	-
	2/6/87	+	+	+	+	-	-	+	-
6 (II)	21/2/86	+	-	+	-	+	-	+	-
	9/2/87	+	+	+	+	+	-	+	-
7 (IV)	5/1/86	+	+	-	-	-	-	+	-
	5/3/87	+	+	-	-	-	-	+	-
8 (IV)	5/1/87	+	+	+	-	-	+	+	-
	31/1/87	+	+	+	-	-	+	+	-
9 (IV)	20/2/87	+	+	+	+	+	+	+	+
	6/7/87	+	+	+	+	+	+	+	+
10 (IV)	24/11/86	+	+	+	+	+	+	+	+
	23/7/87	+	+	+	+	+	+	+	+
11 (II)	16/3/87	+	+	+	+	-	+	+	+
	27/5/87	+	+	+	+	-	+	+	+

() : stade clinique

TABLEAU IX
STATUT EBV-HIV - SYNTHÈSE

Patient (stade clinique)	Isolement EBV salive	Lignées lympho blastoïdes in vitro	Sérologie EBV en faveur réactivation	Antigènes HIV1 dans plasma
1 (IV)	-	-	-	-
2 (IV)	-	-	+	-
3 (III)	+	+	+	+
4 (III)	+	+	-	-
5 (III)	+	+	-	-
6 (II)	+	+	+	-
7 (IV)	-	-	-	+
8 (IV)	-	-	+	+
9 (IV)	-	-	-	+
10 (IV)	+	+	+	-
11 (II)	+	+	-	-

4 - DISCUSSION

Notre étude, associée à l'examen de la littérature, permet de discuter la réactivation de l'EBV au cours de l'infection par le HIV1 et son possible rôle de cofacteur dans l'histoire naturelle de l'infection rétrovirale.

4 a - L'infection par l'EBV est-elle réactivée lors de l'infection par le HIV1 ?

Les arguments biologiques de la réactivation virale

La preuve de la réactivation biologique d'un virus latent est apportée par la mise en évidence de la replication de ce virus (production de nouveaux virions) dans des cellules où normalement le virus ne se réplique pas. Ceci est facilement obtenu pour les virus Herpès simplex (81) mais la démonstration en est plus difficile avec l'EBV. Au niveau de l'oropharynx, l'EBV ne paraît pas vraiment latent mais plutôt persistant avec une faible, mais constante, production virale (2,79). La véritable latence se situe au niveau des lymphocytes B où, in vivo, il n'y a jamais eu mise en évidence de production de particules virales. Nous avons donc étudiée cette réactivation en recherchant 3 critères :

- mise en évidence de l'augmentation de la replication du virus au niveau oral (par isolement du virus dans la salive),
- mise en évidence de l'augmentation du nombre de lymphocytes B infectés dans le sang (établissement spontané de lignées lymphoblastoïdes),
- augmentation du titre des anticorps dirigés contre les antigènes du cycle réplcatif (VCA, EA).

Peu de travaux étudient ces 3 marqueurs simultanément (16,74,96). Dans notre étude 6 patients excrètent du virus EBV dans la salive et donnent spontanément des lignées lymphoblastoïdes, in vitro à partir de leurs lymphocytes sanguins (critères virologiques). La sérologie est compatible avec une réactivation virale dans 5 cas mais n'est pas toujours concordante avec les constatations virologiques : 3 patients possèdent les 3 critères de réactivations ; 3 patients ont uniquement les critères virologiques sans anomalie sérologique ; 2 patients ont une sérologie élevée mais aucun critères virologiques de réactivation.

Ces différences entre les critères virologiques et sérologiques sont retrouvées dans d'autres études similaires (16,79), qui mettent en évidence la difficulté d'interprétation de la sérologie lors d'immunodépression. En témoignent également la diversité des conclusions dans les études sérologiques isolées ; certaines concluent à l'augmentation parfois proportionnelle au stade clinique, des anticorps anti VCA et EA chez les patients HIV1 séropositifs par rapport à des témoins séronégatifs homosexuels et hétérosexuels (12,74,76,80): d'autres au contraire, ne retrouvent aucune différence sérologique entre ces 3 catégories (16,50).

Plus de la moitié de nos patients excrètent donc du virus dans la salive et donnent spontanément des lignées lymphoblastoïdes. Les 3 autres séries, utilisant les mêmes techniques, donnent des chiffres allant de 9 à 91% pour l'excrétion salivaire de l'EBV et 25 à 61 % pour l'établissement spontané de lignées lymphoblastoïdes (tableau X).

TABLEAU X

MISE EN EVIDENCE DE L'EBV CHEZ LES PATIENTS CONTAMINES PAR HIV1

	Nombre de recherches positives d'EBV dans la salive/nombre de patients (%)	Nombre de lignées lymphoblastoïdes obtenues/nombre de patients (%)
Série personnelle	6/11 (54)	6/11 (54)
SUMAYA (96)	20/31 (64)	12/43 (25)
CHANG (16)	1/11 (9)	11/18 (61)
QUINNAN (74)	45/49 (51)	20/33 (59)

Notre étude et celle de QUINNAN (74) ne comportent pas de témoins HIV1 séronégatifs mais SUMAYA (96) démontre l'excrétion salivaire et l'établissement spontané de lignées lymphoblastoïdes chez respectivement 22 et 13% des témoins séronégatifs. D'autres études démontrent également l'augmentation du nombre de lymphocytes B sanguins infectés par l'EBV (10,102) ou l'augmentation de l'excrétion salivaire (3) chez les patients HIV1 séropositifs par rapport à une population témoin séronégative.

Une étude plus récente (27) utilisant les techniques d'amplification moléculaire (PCR) met en évidence le génome de l'EBV dans les cellules "oropharyngéales" de 23% d'adultes sains et de 94% de sujets HIV1 séropositifs. Le génome EBV est retrouvé dans les lymphocytes sanguins de 54% des témoins contre 93% des HIV1 séropositifs.

Il semble donc clair que la réactivation biologique de l'EBV soit fréquente chez les sujets séropositifs pour HIV1. Il est logique de penser que cette réactivation biologique est proportionnelle à l'intensité de l'immunodépression et donc au stade clinique de l'infection rétrovirale mais les études ne sont pas suffisantes actuellement pour démontrer ou infirmer cette hypothèse.

En tenant compte des réserves émises plus haut sur la sérologie EBV chez l'immunodéprimé, notre étude semble indiquer que, 4 patients sont infectés par l'EBV de type 2 (3 sidéens, 1 asymptomatique). Cette fréquence, est identique dans une plus grande série (89). Initialement restreint à l'Afrique et à la Nouvelle Guinée (106), l'EBV de type 2 semble cependant plus ubiquitaire y compris dans les populations non immunodéprimées (92). La caractérisation moléculaire des virus EBV isolés pendant notre étude et le rôle de l'EBV de type 2 dans l'infection HIV sont en cours d'étude dans notre laboratoire.

Les arguments cliniques de la réactivation virale

Nous n'avons pas mis en évidence de pathologies liées à l'EBV chez nos patients sans doute du fait du faible nombre de patients et d'un suivi trop court. Il nous semble cependant nécessaire de rappeler ici que la réactivation biologique de l'EBV peut aboutir à 3 types de manifestations cliniques chez les patients HIV1 séropositifs.

EBV, et lymphoprolifération B chez le sujet séropositif pour HIV1

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont plus fréquents chez le sujet contaminé par le HIV1 que chez les patients séronégatifs. 4 à 10 % des patients sidéens développent un LMNH (48,105). On doit distinguer 2 groupes chez ces patients (54) ; ceux dont le statut immunitaire est encore peu altéré développent plutôt des LMNH de type Burkitt dont 50% sont associés à l'EBV. Chez les patients plus profondément immunodéprimés, surviennent des LMNH de type immunoblastique dont 30 à 66% sont associés à l'EBV (33) (tableau XI)

Tableau XI

LYMPHOMES ET SIDA

Histologie	LMNH immunoblastique	LMNH type Burkitt
	diffus à grandes cellules	type indifférencié
Immunodéficit	+++	+/-
Localisation cérébrale	++	+/-
Réponse au traitement	-	++
Anomalies cytogénétiques spécifiques	-	+
Association à l'EBV	30 à 60%	50%
Expression des antigènes viraux		
EBNA1	+	+
EBNA2	+	-
LMP	+	+

Les modèles de Klein et de Lenoir (32,53) pour la pathogénie du "Burkitt africain" peuvent s'appliquer aux sujets séropositifs : soit l'EBV réactivé entraîne une prolifération non contrôlée des lymphocytes B avec un accroissement des risques de survenue d'une translocation (dérégulation de c. myc), soit la translocation est la conséquence de stimulations antigéniques anarchiques antérieures, l'infection de ces cellules par l'EBV, leur confère alors un avantage sélectif supplémentaire pour une prolifération maligne.

Chez les patients les plus immunodéprimés ; la pathogénie des LMNH est probablement identique à celle déjà vu chez les transplantés (103). L'EBV semble le principal acteur de la prolifération cellulaire notamment par l'expression des gènes EBNA2 et LMP non régulés par l'immunité cellulaire défaillante. Il n'est pas besoin de translocation et d'activation spécifique d'oncogène pour aboutir à un cancer mais il existe sûrement d'autres processus cellulaires qui, en association avec l'EBV, permettent l'émergence d'un clone malin.

Par contre, il semble que l'EBV ne soit pas en cause dans les lymphadénopathies chroniques (caractéristique de groupe III de la classification du CDC) qui sont pourtant dues à une prolifération de lymphocytes B (7). Cette activation des lymphocytes B pourrait être due directement à l'HIV1 peut -être par l'intermédiaire de l'interleukine 6 (58,65).

EBV et leucoplasie orale chevelue

La fréquence des leucoplasies orales chevelues (Oral Hairy Leukoplakia) chez les patients séropositifs n'est pas précisément connue. Cette pathologie est associée à une évolution vers les manifestations graves du SIDA (30) et est actuellement classée dans les infections opportunistes du groupe IV du CDC (groupe IV C2).

Ces lésions de la langue et de la muqueuse orale sont liées à une infection productive de l'EBV au niveau des cellules épithéliales avec présence de particules virales complètes à l'intérieur de ces cellules (29). L'association de l'EBV avec des Papillomas virus, d'abord rapportée comme fréquente (30) est en fait rare (29,43) et il semble bien que l'EBV en phase répliquative soit le seul responsable de cette pathologie. L'Aciclovir ou le Desciclovir paraissent d'ailleurs être efficaces sur ces lésions (29). On sait en effet que ces analogues des nucléosides sont capables d'agir sur l'EBV en cours de replication mais pas sur le génome latent (69).

La pneumopathie interstitielle lymphoïde.

La pneumopathie interstitielle lymphoïde (LIP) est une pathologie rare chez l'adulte HIV1 séropositif mais très fréquente chez les enfants où elle constitue un critère de SIDA avéré. L'EBV est mis en évidence dans les lésions pulmonaires (4) et les enfants atteints présentent souvent des taux d'anticorps VCA et EA très élevés associés à un titre faible d'anticorps EBNA.

Néanmoins, le rôle exact de l'EBV dans cette pathologie n'est pas éclairci ; les lymphocytes T cytotoxiques CD8 + pourraient indépendamment de l'EBV détruire les macrophages alvéolaires infectés par le HIV1 et donc être à l'origine de ce syndrome.

4 b - L'EBV est-il un cofacteur de l'évolution vers le SIDA ?

Nous envisageons successivement les arguments expérimentaux et cliniques en faveur de cette hypothèse.

Arguments expérimentaux

Le premier argument se situe à l'échelle cellulaire ;

C'est l'équipe de Montagnier (64) en 1984 qui démontra la première la possibilité pour le HIV1 d'infecter in vitro les lymphocytes B d'adultes sains infectés par l'EBV. Il est largement confirmé depuis (20,63,87,97) que le HIV1 peut se multiplier dans les lymphocytes B immortalisés par l'EBV voire même dans des lignées B ^{transfomées} immortalisées mais non infectées par l'EBV (ce dernier type d'infection est cependant plus difficile à obtenir).

Le mode d'entrée du HIV1 dans les lymphocytes B est inconnu ; il semble que l'EBV soit capable d'induire la production de la molécule CD4 à la surface des lymphocytes B mais cette molécule ne parait pas indispensable à l'HIV1 pour pénétrer dans ces cellules (87). Les interactions des deux virus au niveau de leurs récepteurs habituels sont certainement très complexes car récemment (91) il a été démontré que l'infection par le HIV1 diminue l'expression du récepteur pour l'EBV (CR2 ou CD21) à la surface des lignées B.

Quoi qu'il en soit, 3 types d'infections des lignées lymphoblastoïdes par le HIV1 sont décrites (20)

- infection cytolitique avec production d'un grand nombre de virions HIV1 et lyse de la cellule,
- infection persistante avec production continue de HIV1 sans destruction de la lignée,
- infection chronique des lymphocytes B sans excrétion extracellulaire de virus HIV1 mais avec séquestration des quelques HIV1 produits à l'intérieur de vésicules intra-cytoplasmiques.

Mais actuellement, aucune preuve de l'infection in vivo des lymphocytes B par le HIV1 n'a été publiée

Le deuxième argument est d'ordre moléculaire. In vitro, l'EBV est capable d'augmenter la réplication de HIV1 dans les lymphocytes B, T et les cellules épithéliales (73,66). Cette propriété est due à l'activité transactivatrice de gènes précoces immédiats de l'EBV (BALF1; BRLF1). Ces gènes codent en effet pour des protéines activant, par différents mécanismes, les éléments génomiques qui régulent la transcription du génome viral au niveau du LTR et du HIV1.

Par contre, il ne semble pas que les éléments transactivateurs du HIV1 soient capables d'activer la réplication de l'EBV dans les cellules B (68).

D'autres interactions directes sont théoriquement possibles ; ainsi il est possible d'obtenir in vitro un virus dit pseudotype avec toute l'information génétique du HIV1 mais avec une enveloppe d'Herpès simplex (104). Ce virus est alors capable d'aller infecter des cellules normalement non infectées par le HIV1 (et produire du HIV1 mature dans ces cellules). Il peut également échapper à la surveillance immunitaire spécifique de l'HIV1. Ce phénomène de virus pseudotype n'a pas été encore démontré pour l'EBV.

A côté de ces interactions directes entre les deux virus au niveau cellulaire et moléculaire, l'EBV pourrait également interagir indirectement avec le HIV1 par l'intermédiaire de la réponse immunitaire. Mais les conséquences sur l'histoire naturelle de HIV1 de l'activation du système immunitaire par l'EBV au cours d'une primo-infection chez l'enfant ou une réactivation chez l'adulte ne sont pas connues : nous ne pouvons donc que formuler des hypothèses parfois tout à fait contradictoires. Ainsi les lymphocytes T suppresseurs activés lors d'une infection chronique à EBV vont-ils prévenir l'activation des T4 infectés de manière latente par le HIV1 et donc empêcher sa réplication ? Au contraire l'EBV réactivé va-t-il, en stimulant l'ensemble des phénomènes immunitaires, augmenter la réplication du rétrovirus ? Ceci pourrait se produire par l'intermédiaire de cytokines déclenchant des processus de transactivation par des transactivateurs cellulaires (22,66). Enfin quel est l'apport de l'éventuel effet immunosuppresseur propre à l'EBV (60) dans l'immunodéficience induite par le HIV1 ?

Toutes ces questions sont actuellement sans réponse.

Arguments cliniques

Notre étude ne permet pas de mettre en évidence l'EBV comme facteur aggravant de l'infection à HIV1. Le nombre et le suivi des patients est sans doute trop court pour autoriser cette démonstration. Toutes les études déjà citées qui, comme la notre, mettent en évidence la fréquence de la réactivation de l'EBV chez les patients séropositifs pour HIV1, ne parviennent pas non plus à prouver cette hypothèse. Pour certains (23) l'EBV n'est donc qu'un virus opportuniste dans l'histoire naturelle de l'infection HIV1. Ainsi Lang (50) étudie (malheureusement uniquement sur des critères sérologiques) l'infection à EBV chez 343 séropositifs par rapport à des témoins séronégatifs très variés (donneurs de sang, homosexuels, hétérosexuels, hémophiles). Il ne trouve pas d'association entre la progression du HIV1 et le statut sérologique EBV, avec en particulier, aucune différence au niveau du délai d'apparition du SIDA entre les patients infectés séronégatifs ou séropositifs pour l'EBV. Mais cette étude ne montre pas si les patients "EBV et HIV séropositifs" présentent une réactivation de l'EBV. Ceci est important car il est possible qu'il n'existe aucune différence entre un sujet non infecté par l'EBV et un sujet infecté par un EBV complètement latent dans l'organisme.

Il n'existe donc pas actuellement d'argument formel *in vivo* du rôle de l'EBV comme cofacteur aggravant de l'infection rétrovirale. Il est cependant tentant de penser que les activités d'immunosuppressions et d'immunoactivations partagées par ces deux virus lymphotropes participent ensemble à l'immuno-dysfonctionnement caractéristique du SIDA (5). Seules des études plus importantes utilisant la même méthodologie avec éventuellement l'apport des techniques de biologies moléculaires (détection et quantification de l'infection par EBV dans les lymphocytes, quantification de la réplication rétrovirale) permettront de répondre à cette question.

Cette question de cofacteurs infectieux exogènes aggravant l'infection à HIV1 est toujours d'actualité ; en témoignent entre autre les travaux actuels de l'équipe de Montagnier sur les mycoplasmes (49) et celle de Gallo sur le Herpesvirus humain de type 6 (HHV6) et sur le HTLV1 (95) (VIII Congrès International de Virologie Berlin Août 1990, communication orale).

En définitive

L'EBV est très souvent réactivé au cours de l'infection par le HIV1. Mais cette réactivation doit être authentifiée par des critères virologiques et sérologiques précis démontrant qu'il existe, par rapport à une population témoin, une augmentation de la réplication de l'EBV dans l'oropharynx et une augmentation du nombre de lymphocytes B infectés dans le sang. Cette réactivation, bien qu'à priori corrélée avec l'intensité de l'immunodépression, n'est pas un marqueur facilement utilisable pour apprécier cette immunodépression. Par contre, il est probablement important de dépister chez les patients séropositifs une lymphoprolifération B-EBV dépendante au début car des thérapeutiques antivirales et/ou immuno modulatrices pourraient alors éviter l'évolution vers des lymphomes malins non hodgkiniens peu chimio-sensibles.

Il y a 3 possibilités pour un agent infectieux d'être un cofacteur de l'infection HIV1 :

- augmenter le risque d'infection par HIV1,
- augmenter chez un séropositif asymptomatique le risque d'évaluation vers le SIDA
- être associé à des manifestations graves spécifiques mettant en jeu la vie du patient.

L'EBV remplit manifestement la dernière condition ; il n'est pas qu'un simple "pathogène opportuniste de plus" mais est associé, voire responsable, dans certains cas à des lymphomes malins non hodgkiniens "précipitant" le patient dans la maladie SIDA. Par contre aucune étude ne permet d'affirmer que l'EBV augmente le risque d'infection par le HIV et, malgré des arguments expérimentaux solides, son rôle comme facteur aggravant spécifique dans l'histoire naturelle de l'infection HIV1 reste à démontrer.

IV
CONCLUSION

Nous avons étudié les aspects de l'infection par le virus Epstein-Barr chez les patients contaminés par le virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 (HIV1).

Les données de la littérature et une étude expérimentale personnelle effectuée chez 11 patients séropositifs pour le HIV1 permettent trois types de conclusions :

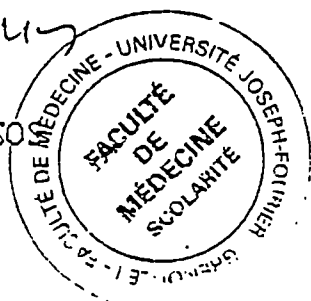
- 1) Le virus d'Epstein-Barr est plus souvent réactivé chez les patients HIV1 positifs que chez les patients séronégatifs. Cette réactivation est soit asymptomatique et alors authentifiée par des critères sérologiques et virologiques précis, soit responsable tout ou en partie de manifestations cliniques (leucoplasie orale chevelue, pneumopathie interstitielle lymphoïde, lymphome malin non hodgkinien).
- 2) Les interactions moléculaires entre les deux virus montrent in vitro la possibilité pour l'EBV d'activer la replication du HIV1 mais le rôle de cofacteur in vivo de l'EBV dans l'histoire naturelle de l'infection par le HIV reste à démontrer.
- 3) Le rôle des différents types de virus Epstein-Barr (EBV1-EBV2) dans l'infection par le HIV1 est en cours de caractérisation.

VU et PERMIS D'IMPRIMER

GRENOBLE, le 14 Septembre 1990

Le Doyen

C. VROUSSEAU



Le Président de thèse,

Professeur MICOUD

V

REFERENCES

- 1 - ALLAIN J.P., PAUL D., LAURIAN V., SENIN D.
Serological markers in early stages of human immunodeficiency virus infection in haemophilacs.
Lancet, 1986, ii : 1233-1236.

- 2 - ALLDAY M.J., CRAWFORD D.H.
Role of epithelium in EBV persistence and pathogenesis of B-cell tumors.
Lancet, 1988, ii, 855-857.

- 3 - ALSIP G., ENCH Y., SUMAYA C., BOSWELL R.
Increased Epstein-Barr virus DNA in oropharyngeal secretions from patients with AIDS, AIDS-related complex; or asymptomatic human immunodeficiency virus infections.
J. Infect. Dis., 1988, 157 : 1072-1076.

- 4 - ANDIMAN W.A., EASTMAN R., MARTIN K.
Opportunistic lymphoproliferations associated with Epstein-Barr viral DNA in infants and children with AIDS.
Lancet 1985, ii, 1390-1393.

- 5 - ASCHER S. , SHEPPARD W.
AIDS as immune system activation .II. The panergic imnesia hypothesis.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes, 1990, 3 : 177-191.

- 6 - BAER B., BANKIER A., BIGGIN M.
DNA sequence and expression of the B95-8 Epstein-Barr virus genome.
Nature (London), 1984, 310 : 207-211.

- 7 - BARONI C.D., UCCINI S.
HIV and EBV expression in lymph nodes : immunohistology and in situ hybridization.
Modern Pathology of AIDS and Other Retroviral Infections.
.RAEZ P., HAASE A.T., GLUCKMAN J.C. (Eds).
Basel, Kar gel, 1990,99-109

Karger

- 8 - BARRE-SINOUSSE F., CHERMANN J.C., NUGEYRE F.M.T., CHAMARET S., GRUEST J., DAUGUET C., CERBLIN C.A., BRUN-VEZINET F., ROUZIOUX C., ROZEMBAUM W., MONTAGNIER L.
Isolation of a T lymphotropic Retrovirus from a patient at risk for Acquired Immuno Deficiency Syndrome (AIDS).
Science, 1983, vol 220 : 868-871.
- 9 - BILLIAR T.R., HANTO D.W., SIMMONS R.L.
Inclusion of uncomplicated infectious mononucleosis in the spectrum of Epstein-Barr virus infections in transplant recipients.
Transplantation 1989, 46 : 159-161.
- 10 - BIRX L., REDFIELD R.R., TOSATO G.
Defective regulation of Epstein-Barr virus infection in patients with acquired immunodeficiency Syndrome (AIDS), or AIDS-related-disorders.
N. Engl. J. Med. 1986, 314 : 874-879.
- 11 - BLANCHE S., LE DEIST F., VEBER F., LENOIR G., FISCHER A.M., BROCHIER J., BOUCHEIX C., DELAGE R., GRISELLI C., FISCHER A.
Treatment of severe - Epstein-Barr virus-induced polyclonal B-lymphocyte proliferation by anti B-cell monoclonal antibodies.
Ann. Intern. Med. 1988, 108 : 199-203.
- 12 - BLUMBERG R.S., PARADIS T., BYINGTON R., HENLE W., HIRSH M.S., SCHOOLEY R.T.
Treatment of severe effects of human immunodeficiency virus on the cellular immune response to Epstein-Barr virus in homosexual men : characterization of the cytotoxic response and lymphokine production.
J. Infect Dis 1987, 155 : 877-900.
- 13 - BROWN N.A., LIU C., GARCIA C.R.,
Clonal origins of lymphoproliferative disease induced by Epstein-Barr virus.
J. Virol. 1986, 58 : 975-978.
- 14 - BROWN N.A., LIU C.R., YANG Y.F., GARCIA C.R.
B Cell lymphoproliferation and lymphomagenesis are associated with clonotypic intracellular terminal regions of Epstein-Barr virus.
J. Virol. 1988, 62 : 962-969.

- 15 - CHANG R.G., LEWIS J.P., REYNOLDS R.D., SULLIVAN M.J., NEUMAN J.
Oropharyngeal excretion of Epstein-Barr Virus by patients with lymphoproliferative disorders and by recipients of renal homografts.
Ann. Intern. Med., 1978, 88 : 34-40.
- 16 - CHANG R.S., THOMPSON H., POMERANTZ S.
Epstein Barr Virus infections in homosexual men with chronic persistent generalized lymphadenopathy.
J. Infect. Dis., 1985, 151 : 459-463.
- 17 - CLEARY M.L., EPSTEIN M.A., FINERTY S.
Individual tumors of multifocal EB virus-induced malignant lymphomas in tamarins arise from different B-cell clones.
Science 1985, 228 : 722-724.
- 18 - CLEARY M.L., NALESNIK M.A., SHEARER W.T., SKLAR J.
Clonal analysis of transplant-associated lymphoproliferations based on the structure of the genomic termini of the Epstein-Barr virus.
Blood 1988, 72 : 349-352.
- 19 - CLEARY M.L., SKLAR J.
Lymphoproliferative disorders in cardiac transplant recipients are multiclonal lymphomas.
Lancet 1984, ii :489-493.
- 20 - DAHL E., BURRAGE T., JONES F., MILLER G.
Persistent nonproductive infection of Epstein-Barr virus transformed human B lymphocytes by human immunodeficiency virus type 1.
J. Virol. 1990, 64 : 1771-1783.
- 21 - DIAMOND A., COOPER G.M., RITZ J.
Identification and molecular cloning of the human B lym transforming gene activated in Burkitt's lymphomas.
Nature (London) 1983, 305 : 112-116.

- 22 - DUH E.J., MAURY W.J., FOLKS T.M.
Tumor necrosis factor alpha activate human immunodeficiency virus type 1
though induction of nuclear factor binding to the NF-kB sites in the long terminal
repeat .
Proc. Natl. Acad. Sci., USA 1989, 86, 5974-5978.
- 23 - EPSTEIN M.A.
Immunological control of Epstein-Barr virus infection : possible lessons for AIDS.
Ann. NY. Acad. Sci.; 1984, 437 : 1-7.
- 24 - EPSTEIN M.A., ACHONG B.G., BARR Y.M.
Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma.
Lancet, i : 702-703
1964
- 25 - GALLO R.C.
Mechanism of disease induction by HIV.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3 : 380-389.
- 26 - GARCIA C.R., BROWN N.A., SCHRECK R., STIEHM E.R., HUDNALL S.D.
B-cell lymphoma in severe combined immunodeficiency not associated with Ep
stein-Barr virus.
Cancer 1987, 60 : 2941-2947.
- 27 - GOPAL M.R., THOMSON B.J., FOX J., TEDDER R.S., HONESS R.W.
Detection by PCR of HHV6 and EBV DNA in blood and oropharynx of healthy
adults and HIV seropositives.
Lancet 1990, i : 1598-1599.
- 28 - GRATAMA J.W., OOSTERVEER M.A.P., ZWAAN F.E., LEPOUTRE J.,
KLEIN G., ERNBERG I.
Eradication of Epstein-Barr virus by allogeneic bone marrow transplantation : im
plications for sites of viral latency.
Proc. Natl Acad. Sci. USA 1988, 85 : 8693-8696.

- 29 - GREENSPAN D., DE SOUZA Y., CONANT M.A., HOLLANDER H.,
CHAPMAN S.K., LENNETTE E.T., PETERSEN V., GREENSPAN J.S.
Efficacy of Desciclovir in the treatment of Epstein-Barr virus infection in oral hairy leukoplakia.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3 : 571-578.
- 30 - GREENSPAN J.S., GREENSPAN D., LENNETTE E.T., ABRAMS I.,
CONANT A., PETERSEN V., FREESE U.
Replication of Epstein-Barr virus within the epithelial cells of oral "hairy" leukoplakia, and AIDS-associated lesions.
N. Engl. J. Med. 1985, 313 : 1564-1571.
- 31 - GRIERSON H., PURTILLO D.T.
Epstein-Barr virus infections in males with the X linked lymphoproliferative syndrome.
Ann. Intern. Med. 1987, 106 : 538-545.
- 32 - GROOPMAN J.E., SULLIVAN J.L., MULDER C., GINSBURG D.,
ORKIN S.H., O'HARA C., FALCHU K., WONG-STAAAL F., GALLO R.C.
Pathogenesis of B-cell lymphoma in a patient with AIDS.
Blood 1986, 67 : 612-615.
- 33 - HAMILTON-DUTOIT J., KARKOV J., FRANZMANN M.B., PALLESEN G.
AIDS-related central nervous system lymphoma.
In : Modern pathology of AIDS and other retroviral infection. S
RAEZ P., HAASE A.T., GLUCKMAN T.C. (eds), Basel, Karger 1990, 110-129.
- 34 - HANTO D.W., FRIZZERA G., GAJL-PECZALSKA K.J.,
Epstein-Barr virus-induced B-cell lymphoma after renal transplantation.
N. Engl. J. Med. 1982, 306, 913-918.
- 35 - HANTO D.W., FRIZZERA G., KAZIMEIRA J., PECZALSKA G.,
SIMMONS R.L.
Epstein-Barr virus, immunodeficiency and B cell lymphoproliferation.
Transplant. 1985, 39 : 461-472.

- 36 - HARABUCHI Y., YAMANAKA N., KATAURA A., IMAI S., KINOSHITA T., MIZUNO F., OSATO T.
Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma.
Lancet 1990, i : 128-130.
- 37 - HALSELTINE W.A.
Replication and pathogenesis of the AIDS virus.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1988, 1, 217-240.
- 38 - HENDERSON E.E., DOETSCH P.W., CHARUBALA R., PFLEIDERER W. SUHADOLNIK R.J.
Inhibition of Epstein-Barr virus-associated nuclear antigen (EBNA) induction by (2', 5') oligoadenylate and the cordycepin analog : mechanism of action for inhibition of EBV-induced transformation.
Virology 1982; 122 : 198-201.
- 39 - HENDERSON E., MILLER G. ROBINSON J., HESTON L.
Efficiency of transformation of lymphocytes by Epstein-Barr virus.
Virology 1977, 76 : 152-153.
- 40 - HENLE W., HENLE G., ANDERSSON J., ERNBERG I., KLEIN G., HORWITZ C.A., MARKLUND G., RYMO L., WELLINDER C., STRAUSS S.E.
Antibody responses to Epstein-Barr virus-determined nuclear antigen (EBNA)-1 and EBNA-2 in acute and chronic Epstein-Barr virus infection.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1987, 84 : 570-574.
- 41 - HO M., MILLER G., ATCHISON R.W. et coll.
Epstein-Barr virus infections and DNA hybridization studies in posttransplantation lymphoma and lymphoproliferative lesions : the role of primary infection.
J. Infect. Dis. 1985, 152 : 876-886.
- 42 - JONES J.F., SHURIN S., ABRAMOWSKY C., TUBBS R.R., SCIOTTO C.G., WAHL R., SANDS J., GOTTMAN D., KATZ B.Z, SKLAR J.
T-cell lymphomas containing Epstein-Barr viral DNA in patients with chronic Epstein-Barr virus infections.
N. Engl. J. Med. 1988, 318 : 733-741.

- 43 - KANAS R.J., ABRAMS A.M., JENSEN J.L., WUERKER R.B.,
HANDLERS J.P.
Oral hairy leukoplakia : ultrastructural observations.
Oral. Surg. Oral Med. Pathol. 1988, 65 : 333-338.
- 44 - KATZ B.Z., RAAB-TRAUB N., MILLER G.
Latent and replicating forms of Epstein-Barr virus DNA in lymphomas and
lymphoproliferative diseases.
J. Infect. Dis. 1989, 160 : 589-598.
- 45 - KIEFF E., LIEBOWITZ D.
Epstein-Barr virus and its replication.
In VIROLOGY, FIELDS B. , KNIPE D., CHANOCK R., HIRSCH M., MEL
NICK J., MONATH T., ROIZMAN B. (ed)
2nd ed Raven Press Ltd, New York.,1990, 1889-1920,
- 46 - KLEIN G.
Specific chromosomal translocations and the genesis of B-cell-derived tumors in
mice and men.
Cell 1983, 32 : 311-315.
- 47 - KLEIN G.
Viral latency and transformation : the strategy of Epstein-Barr virus.
Cell 1989, 58 : 5-8.
- 48 - KNOWE D.L., CHAMULAK G.A., SUBAR M.
Lymphoid neoplasia associated with the acquired immuno deficiency syndromes
(AIDS).
Ann. Int. Med. 1988, 108, 744-753.
- 49 - LAMAITRE M., GUETARD D., HENIN Y., MONTAGNIER L., ZERIAL A.
Protective activity of tetracycline analogs against the cytopathic effect of human
immunodeficiency virus in CEM cells.
Res. Virol. 1990, 141 : 5-16.

- 50 - LANG D.J., KOVACS A.S., ZAIA J.A. et coll.
Seroepidemiologic studies of Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections in relation to human immunodeficiency virus type 1 infection in selected recipient populations.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1989, 2 : 540-549.
- 51 - LARCHER C., SCHULZ T.F., HOFBAUER J., HENGSTER P., ROMANI N., WACHTER H., DIERICH M.P.
Expression of the C3d/EBV receptor and of other cell membrane surface markers is altered upon HIV-1 infection of myeloid, T, and B cells.
J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1990, 3 : 103-108.
- 52 - LEIBOLD W., HULDT G., FLANAGAN T.D. et coll.
Lymphoma Epstein-Barr virus (EBV)-transformed lymphoid line cells in autologous squirrel monkey.
Int. J. Cancer 1976, 17 : 533-541.
- 53 - LENOIR G., BORNKAMM G.
Burkitt's lymphoma, a human cancer model for the study of the multistep development of cancer : proposition for a new scenario.
In "Advances in viral oncology", KLEIN ed.,
New York 1987, 173-206.
- 54 - LEVINE A.M.
Lymphoma in acquired immunodeficiency syndrome.
Semin. Oncology, 1990, 17, 104-112.
- 55 - LIFSON A.R., RUTHERFORD G.W., JAFFE H.W.
The natural history of human immunodeficiency virus infection.
J. Infect. Dis. 1988, 158, 1360-1367.
- 56 - LOTZ M., TSOUKAS C.D., FONG S., DINARELLO C.A., CARSON D.A., VAUGHN J.H.
Release of lymphokines after Epstein-Barr virus infection in vitro. I. Sources and kinetics of production of interferons and interleukins in normal humans.
J. Immunol. 1986, 136 : 3636-3642.

- 57 - MARTIN P.J., SHULMAN H.M., SCHUBACH W.H.
 Fatal EBV associated proliferation of donor B cells following treatment acute
 graft-versus-host-disease with a murine monoclonal T-cell antibody.
 Ann. Intern. Med. 1984, 101 : 310. - 315
- 58 - MARTINEZ-MAZA, GRABB E., MITSUYASU R.T., FAHLEY J.L., GIORGI
 J.V.
 Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) is associated with an in
 vivo increase in B lymphocyte activation and immaturity.
 J. Immunol. 1987, 138 : 3720-3724.
- 59 - MATAS A.J., SIMMONS R.L., NAJARIAN J.S.
 Chronic antigenic stimulation, herpesvirus infection, and cancer in transplant reci
 pients.
 Lancet 1975 ; i : 1277-1280.
- 60 - MENEZES J., GOSSELIN J. and KUNDU S.
 Epstein-Barr virus infection and immunoregulation.
 in EBV and Human diseases.
 ABLASHI D.V., FAGGIONI A., KRUEGER G.R.F., PAGANO J.S., PEARSON
 G.R. ed.
 Human Press, Clifton, NEW JERSEY, 1988, 178-189..
- 61 - MICOUD M., MORAND P.
 Aspects cliniques de l'infection à EBV dans virus Epstein-Barr et pathologie.
 SEIGNEURIN J.M., AZIZA J.C., LENOIR G.R., DU PONT DE NEMOURS ed.,
 Grenoble 1987, 15.
- 62 - MILLER G.
 Epstein-Barr virus.
 Biology, pathogeny and medical aspects,
 In VIROLOGY, FIELDS B. , KNIPE D., CHANOCK R., HIRSCH M.,
 MELNICK J., MONATH T., ROIZMAN B. (ed), 2nd ed Raven Press Ltd
 New York., 1990, p. 1921-1958

- 63 - MONROE J.E., CALENDER A. and MULDER C.
Epstein-Barr virus-positive and negative B-cell lines can be infected with human immunodeficiency virus types 1 and 2.
J. Virol. 1988, 62 : 3497-3500.
- 64 - MONTAGNIER L., GRUEST J., CHAMARET S., DAUGNET C., AXLER C., GUETARD D., NUGEYRE H.T., BARRE SINOUSSE F., CHERMANN J.C.
Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV transformed B lymphoblastoid cell lines.
Science, 1984, 225 : 63-66.
- 65 - NAKAJIMA K., MARTINEZ-MAZA, HIRANO T.
Induction of IL-6 (B cell stimulatory factor-2/IFN-B2) production by HIV;
J. Immunol. 1989, 142, 531-536.
- 66 - NELSON J.A., GHAZAL P., WILEY C.A.
Role of opportunistic viral infections in AIDS.
AIDS 1990, 4 : 1-10.
- 67 - OKANO M., THIELE G.M., DAVIS J.R., GRIERSON H.L., PURTILO D.T.
Epstein-Barr virus and human diseases : recent advances in diagnosis.
Clin. Microbiol. Rev. 1988, 1 : 300-311.
- 68 - PAGANO J.S., KENNEY S., MARKOVITZ D., KAMINE J.
Epstein-Barr virus interactions with human retrovirus.
J. Virol. 1988, 21 : 229-239.
- 69 - PAGANO J.S., SIXBEY J.W., LIN J.C.
Acyclovir and Epstein-Barr virus infection.
J. antimicrob. Chemother 1983, 12 (suppl B) : 113-121.
- 70 - PELLOQUIN F., LAMELIN T.P., LENOIR G.M.
Immortalisation des lymphocytes B humains par le virus d'Epstein Barr, utilisation de la Cyclosporine A et intérêt de la méthode pour une banque de lignées cellulaires.
Mémoire de Biologie Humaine, 1985, Centre International de recherche sur le cancer, Lyon : 5-9.

- 71 - PENN I., BRUNSON M.E.
Cancers after cyclosporine therapy.
Transplant. Proc. 1988 , suppl. 3, 885-892.
- 72 - PRICHETT R., PEDERSEN M., KIEFF E.
Complexicity of EBV homologous DNA in continous lymphoblastoid cell lines.
Virology, 1976, 74, 227-231.
- 73 - QUINLIVAN E.B., HOLLEY-GUTHRIE E., ENG-CHUN MAR, SMITH M.S.,
KENNEY S.
The Epstein-Barr virus BRLF1 immediate-Early gene product transactivates the
Human immunodeficiency virus type 1 long terminal repeat by a mechanism which
is enhancer independent.
J. Virol. 1990, 64, 1817-1820.
- 74 - QUINNAM G.V., MASUR H., ROOK A.H., ARMSTRONG G.,
FREDERICK W.R., EPSTEIN J., MANISCHEWITZ J.F., MACHER A.M.,
JACKSON L., AMS J., SMITH H.A., PARKER M., PEARSON G.R.,
PARILLO J., MITCHELL C., STRAUS S.E.
Herpes virus infections in the acquired immune deficiency syndrome.
JAMA 1984, 252 : 72-77.
- 75 - RAAB-TRAUB N., FLYNN K., PEARSON G. et coll.
The differentiated form of nasopharyngeal carcinoma contains Epstein-barr virus
DNA.
Int. J. Cancer 1987, 39 : 25-29.
- 76 - RAHMAN M.A., KINGSLEY L.A., BREINIG M.K., HO M.,
ARMSTRONG J.A., ATCHISON R.W., LYTER D.W., and RINALDO C.R.
Enhanced antibody responses to Epstein-Barr virus in HIV- infected Homosexual
men.
J. Infect. Dis. 1989, 154 : 472-479.
- 77 - RICKINSON A.B.
Cellular immunological responses to the virus infection.
In : The Epstein-Barr virus Recent advances.
Epstein M.A. Achong B.G. , London, 1986, 75-125.

- 78 - RICKINSON A.B.
Novel forms of Epstein-Barr virus persistence.
In "immunobiology and pathogenesis of persistent virus infections"
Carlo Lopez ed. 1988, 294-303.
- 79 - RICKINSON A.B., YAO Q.Y., WALLACE I.E.
The Epstein-Barr virus as a model of virus-host interaction.
Br. Med. Bull 1985, 41 : 75-79.
- 80 - RINALDO C.R., KUNGSLEY L.A., LYTER D.W., RABIN B.S.,
ATCHISON R.W., BODNER A.J., WEISS S.M.
Association of HTLV III with Epstein Barr virus and abnormalities of T lympho-
cytes in homosexual men.
J. Infect. Dis. 1984, 154, 4 : 556-561.
- 81 - ROIZMAN B., SEARS A.E.
An inquiry into the mechanisms of Herpes simplex virus latency.
Ann. rev. Microbiol. 1987, 41, 543-571.
- 82 - ROONEY C., HOWE J.G., SPECK S.H., MILLER G.
Influences of Burkitt's lymphoma and primary B cells on latent gene expression by
the non-immortalizing P3J-HR-1 strain of Epstein-Barr virus.
J. Virol. 1989, 63 : 1531-1539.
- 83 - ROWE M., ROWE D.T., GREGORY C.D., YOUNG L.S., FARVELL P.J.,
RUPANI H., RICKINSON A.B.
Differences in B cell growth phenotype reflect novel patterns of Epstein-Barr vi-
rus latent gene expression in Burkitt's lymphoma cells.
Embo. J. 1987, 66, 2743.
- 84 - SAEMUNDSEN A.K., BERKEL A.I., HENLE W., HENLE G., ANVRET M.,
SANAL O., ERSOY F., CAGLER M. and KLEIN G.
Epstein-Barr virus carrying lymphoma in a patient with ataxia telangiectasia.
Br. Med. J. 1981, 282 : 425-427.
- 85 - SAEMUNDSEN A.K., KLEIN G., CLEARY M., WARNKE R.
EBV-carrying lymphoma in cardiac transplant recipients.
Lancet 1982 : ii, 158.

- 86 - SAEMUNDSEN A.K., PURTILO D.T., SAKAMOTO K. et coll.
Documentation of Epstein-Barr virus infection in immunodeficient patients with life-threatening lymphoproliferative diseases by Epstein-Barr virus complementary RNA /DNA and viral DNA/DNA hybridization..
Cancer Res. 1981, 41 : 4237-4242.
- 87 - SALAHUDDIN S.Z., ABLASHI I.V., HUNTER E.A., GONDAS M.A.,
STURZENEGGER S., MARKHAM P.D.
HTLV III infection of EBV genome positive B lymphoid cells with or without detectable T4 antigens.
Int. J. Cancer 1987, 39, 198-202.
- 88 - SAMPLE J., YOUNG L., MARTIN B., CHATMAN T., KIEFF E.,
RICKINSON .A and KIEFF E.
Epstein-Barr virus types 1 and 2 differ in their EBNA-3A, EBNA-3B and EBNA-3C genes.
J. virol. 1990, 64, 4084-4092.
- 89 - SCULLEY T.B., APPOLONI A., HURREN L., MOSS D.J., COOPER D.A.
Coinfection with A- and B-type Epstein-Barr virus in human immunodeficiency virus-positive subjects.
J. Infect. Dis. 1990, 162, 643-648.
- 90 - SEIGNEURIN J.M., BUISSON M.
Sérologie du virus d'Epstein-Barr : aspects pratiques et interprétation des résultats.
Feuillets Biol., 1990, 31 : 29-34.
- 91 - SIXBEY J.W., NEDRUD J.G., RAAB-TRAUB N., HANES R.A., PAGANO J.S.
Epstein-Barr virus replication in oropharyngeal epithelial cells.
N. Engl. J. Med 1984, 310 : 1225-1230.
- 92 - SIXBEY J., SHIRLEY P., CHESNEY P., BUNTIN D., RESNICK L.
Dectection of a second widespread strain of Epstein-Barr virus.
Lancet, 1989, ii : 761-765.

- 93 - SNYDAMN D.R., RUDDERS R.A., DAOUST P., SULLIVAN J.L.,
EVANS A.S.
Infectious mononucleosis in an adult progressing to fatal immunoblastic lymphoma.
Ann. Intern. Med 1982, 96 : 737-742.
- 94 - STARZL T.E., NALESNIK M.A., PORTER K.A ET COLL.
Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under cyclosporin-steroid therapy.
Lancet 1984, i : 583-587.
- 95 - SUMAYA C.V.
Serologic testing for Epstein-Barr virus. Developments in interpretation.
J. Infect. Dis. 1985, 151: 984-987.
- 96 - SUMAYA C.V., BOSWELL R.N., ENCH V., KISNER D.L., HERSCH E.M.,
REUBEN J.M., MANSELL P.
Enhanced serological and virological findings of Epstein Barr virus in patients with AIDS and AIDS related complex.
J. Infect. Dis., 1986, 154, 864-870.
- 97 - TERSMETTE M., MIEDEMA F., HUISMAN H.G., GOUDSMIT J.,
MELIEF C.J.M.
Productive HTLV III infection of human B cell lines.
Lancet, 1985, i : 815-816.
- 98 - TOSATO G., BLAESE R.M.
Epstein-Barr virus infection and immunoregulation in man.
Adv. immunol. 1985, 37,99-106.
- 99 - TOURAINÉ J.L.
Virus-induced lymphomas in transplant patients under immunosuppressive therapy.
Transplant. Proc. 1987, 21, 4087-4088.

- 100 - WANG F., BLAESE R.M., ZOON K.C., TOSATO G.
Suppressor T cell clones from patients with acute Epstein-Barr virus induced infectious mononucleosis.
J. Clin. Invest. 1987, 79, 7-15.
- 101 - WEISS L.M., MOVABHED L.A., WARNKE R.A., SKLAR J.
Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Stenberg cells of Hodgkin's disease.
N. Engl. J. Med. 1989, 320 : 502-506.
- 102 - VARCHOAN R., REDFIELD R.R., BRODER S.
Mechanisms of B cell activation in patients with acquired immunodeficiency syndrome and related disorders.
J. Clin. Invest. 1986, 78 : 439-447.
- 103 - YOUNG L., ALFIERI C., HENNESSY K., EVANS H, O'HARA C.,
ANDERSON K.C., RITZ J., SHAPIRO R.S., RICKINSON A., KIEFF E.,
COHEN J.I.
Expression of Epstein-Barr virus transformation-associated genes in tissues of patients with EBV lyphoproliferative disease.
N. Engl. J. Med 1989; 321, 1080-1085.
- 104 - ZHU Z., CHEN S.S.L., HUANG A.S.
Phenotypic mixing between Human Immunodeficiency Virus and vesicular stomatitis virus of Herpes simplex virus.
J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1990, 3 : 215-219.
- 105 - ZIEGLER J.L.
AIDS and cancer.
In Acquired Immunodeficiency Syndrome
J.C. Gluckman and E. Vilmer ed,
1987 Elsevier Paris, p 219-226.
- 106 - ZIMBER U., ADLDINGER H.K., LENOIR G.M., VUILLAUME M.,
KNEBEL-DOEBERITZ M., LAUX G., DESGRANGES C., WITTMAN P.,
FREESE V.K., SCHNEIDER U., BORNKAMM G.W.
Geographical prevalence of two types of Epstein-Barr virus.
Virology, 1986, 154 : 56-66.

- 107 - ZUTTER M.M., MARTIN P.J., SALE G.E., SHULMAN H.M, FISHER L. ,
THOMAS E.D., DURNAM D.M.
Epstein-Barr virus lymphoproliferation after bone marrow transplantation.
Blood, 1988, 72, 520-529.

VI
ANNEXES

ANNEXE 1

Classification clinique de l'infection par le HIV chez l'adulte par le Center for Disease Control.

- Groupe I : Primo-infection
- Groupe II : Infection asymptomatique
- Groupe III : Lymphadénopathie Généralisée Persistante
- Groupe IV : SIDA et pathologies apparentées

Sous-groupe IV A. Troubles généraux : il est défini par un ou plusieurs des signes suivants : fièvre persistant depuis plus d'un mois, perte de poids involontaire de plus de 10p.100, diarrhée persistant depuis plus d'un mois, en l'absence d'autre pathologie que l'infection VIH pouvant expliquer ces troubles.

Sous-groupe IV B. Troubles neurologiques : il est défini par un ou plusieurs des signes suivants : démence, myélopathie, neuropathie périphérique, en l'absence d'autres pathologies que l'infection VIH pouvant expliquer ces troubles.

Sous-groupe IV C. Infections secondaires :

C1. Pneumonie à *Pneumocystis carinii*, cryptosporidiose chronique, toxoplasmose, strongyloïdose extra-intestinale, isosporidiose, candidose (oesophagienne, bronchique, pulmonaire), cryptococcose, histoplasmose, infection à *Mycobacterium avium complex* ou *kansasii*, infection à cytomégalovirus, infection mucocutanée ou disséminée à virus *Herpes simples*, leucoencéphalopathie multifocale progressive.

C2. Leucoplasie chevelue de la langue, zona touchant plusieurs dermatomes, bactériémie récidivante à *Salmonella*, nocardiose, tuberculose, candidose buccale.

Sous-groupe IV D. Cancers secondaires : les malades de ce groupe sont caractérisés par une ou plusieurs des pathologies suivantes : sarcome de Kaposi, lymphomes non-hodgkiniens (à petites cellules non clivées, sarcomes immunoblastiques), lymphome cérébral primitif.

Sous groupe IV E. Autres pathologies : ce sous-groupe inclut les malades présentant des signes cliniques ou des affections n'entrant pas dans la classification exposée ci-dessus, attribuables à l'infection VIH et/ou traduisant une atteinte de l'immunité cellulaire.

ANNEXE 2

SEROLOGIE ESPEIN BARR DANS LE SERUM DES MALADES : RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-EBNA PAR IMMUNOFLUORESCENCE ANTI-COMPLEMENTAIRE (ACIF)

MATERIEL

- Lignée RAJI entretenue en RPMI 10% de sérum de veau foetal sous CO₂ (en flacon de 75 cm²)

PREPARATION DES LAMES

La veille :

- Changer le milieu de culture du flacon de 75 cm² (centrifugation à 1.500 t/mn max., 5 mn)
- Rajouter 20-25 ml de RPMI à 20% de sérum de veau foetal
- Incuber à 37°C sous CO₂.

Le jour :

- Faire une numération des cellules et une viabilité (qui doit être supérieure à 95%)
- Centrifuger à 1.500 t/mn, 5 mn)
- Laver le culot cellulaire 2 fois en PBS
- Préparer la suspension cellulaire à 2.5 millions de cellules/ml en PBS
- Déposer (sous hotte) 10 microlitres de suspension par trou (lames à 18 trous)
- Laisser sécher à température ambiante (sous hotte)
- Fixer les lames 15 mn dans un mélange extemporané volume à volume d'Acétone et de Méthanol pur (MERCK), à +4°C
- Conserver les lames à -70°C

REACTION

- Décomplémenter les sérums (30 mn à 56°C)
- Diluer les sérums en PBS 1/5, 1/20, 1/80, 1/320, 1/1280
- Déposer environ 50 microlitres de chaque dilution (en commençant par la plus grande), sur les frottis cellulaires. Incuber 45 mn à 37°C en chambre humide.
- Rincer les lames en PBS, puis les laver dans 2 bains successifs de PBS (5 mn chacun).
- Déposer le complément humain à la dilution appropriée en solution de Earle. Incuber 30 mn à 37°C en chambre humide.
- Mêmes lavages que précédemment.
- Déposer le conjugué (anti-C3 humain Hyland, dilué au 1/10. Incuber 30 mn à 37°C.
- Mêmes lavages que précédemment.
- Contre coloration : 5 à 10 mn dans de bain de bleu d'Evans (0.006% en eau distillée).
- Après rincage en eau distillée, monter les lames en Glycérol tamponné.
- Lecture au microscope à U.V. à l'objectif 20.

ANNEXE 3

SEROLOGIE EPSTEIN BARR DANS LE SERUM DES MALADES : RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-YCA PAR IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

MATERIEL

- Lignée P3HR1 lymphomateuse préalablement incubée 3 jours à 37°C sans CO₂.

PREPARATION DES LAMES

Incuber le flacon à 37°C sous CO₂.

Le jour de la préparation :

- Faire une numération des cellules et une viabilité (bleu Trypan)
- Centrifuger à 1.500 t/mn, 5 mn
- Laver le culot cellulaire 2 fois en PBS
- Préparer la suspension cellulaire à 2.5 millions de cellules/ml en PBS
- Déposer (sous hotte), 10 microlitres de suspension par trou (lames COOKE rouges à 18 trous)
- Laisser sécher à température ambiante
- Fixer les lames 10 mn en Acétone à +4°C
- Conserver les lames -70°C

REACTION

- Décomplémenter les sérums (30 mn à 56°C), car les mêmes dilutions serviront pour l'EBNA
- Diluer les sérums en PBS (pH 7.2) 1/5, 1/20, 1/80, 1/320, 1/1280
- Déposer environ 50 microlitres de chaque dilution (en commençant par la plus grande) sur les frottis cellulaires, incuber 45 mn à 37°C en chambre humide
- Rincer les lames en PBS puis les laver dans 2 bains successifs de PBS (5 mn chacun)
- Déposer le conjugué (anti-humain IgG, A, M, 1/80 en PBS, Institut Pasteur). Incuber 30 mn à 37°C en chambre humide
- Mêmes lavages que précédemment.
- Contre coloration : 10 mn dans de bain de bleu d'Evans (0.006% en eau distillée)
- Après rinçage en eau distillée, monter les lames en Glycérol tamponné (9 volumes de Glycérol + 1 volume de PBS)
- Lecture au microscope à U.V à l'objectif 20.

ANNEXES 4 ET 5

SEROLOGIE EBY DANS LE SERUM DES MALADES : RECHERCHE DES ANTICORPS ANTI-EA PAR IMMUNOFLUORESCENCE INDIRECTE

- Induction des cellules RAJI pour l'expression des antigènes EA.
Ajouter 1 microgramme de TPA (Phorbol 12, Myristate 13 Acétate, Sigma), par 20 ml d'une solution de cellules RAJI et 10 microlitres d'Acide Butyrique (solution à 2M, Merck), par 20 ml de la solution de cellules. Incubation à 37° sous CO₂ pendant 3 jours.

REACTION

La préparation des lames et leur lecture, est identique à celle effectuée lors de la recherche des anticorps VCA, mais on fixe également des lames en Acétone-Méthanol. La lecture des lames fixées en Acétone va permettre la détection des anti EA D+R ; la lecture des lames fixées en Acétone-Méthanol dénature la composante R, et va donc révéler uniquement les anticorps EA D-. On déduit ensuite la composante EA-D ou EA-R majoritaire.

RECHERCHE D'ANTIGENES EBNA, YCA, EA DANS DES CELLULES DES LIGNEES LYMPHOBLASTOIDES ETABLIES A PARTIR DU SANG DES MALADES.

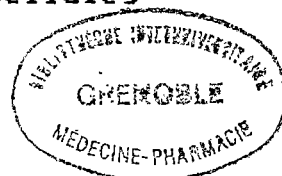
PREPARATION DES LAMES

La préparation des lames est identique à celle effectuée lors de la sérologie d'Epstein Barr, à part le fait que les cellules fixées ne proviennent pas de lignées lymphomateuses, mais de lignées lymphoblastoïdes établies spontanément à partir du sang des malades.

REACTION

La détection des antigènes EBNA est effectuée selon la même méthode que la détection des anticorps (immunofluorescence anti complémentaire), mis à part le fait que l'on dépose sur les frottis cellulaires 50 microlitres d'un sérum anti EBNA de référence (dilué au 1/10) dans du PBS. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules exprimant l'antigène EBNA (% de cellules fluorescentes).

La détection des antigènes EA et VCA se fait selon la même technique que la détection des anticorps, mis à part que l'on dépose sur le frottis cellulaire 50 microlitres d'anticorps monoclonaux VCA ou EA (dilué au 1/10 dans du PBS). Le complexe antigène anticorps monoclonaux est révélé par une antiglobuline humaine, conjuguée à la Fluorescéine. Les résultats sont exprimés en pourcentage de cellules fluorescentes.



HIPPOCRATES.



Qui diis memorem laudes, respectumque fideles
Ingenij doctos, Hippocraticus decus.
Democriti audire: Phœbea, ô, Coë propago,
Certius an quis te tradidit artis opes?

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

Admis dans l'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 le crime.

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

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

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

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

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

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

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté
Assesseurs du DoyenM. le Professeur C. VROUSOS
M. le Professeur R. LATREILLE
M. le Professeur A. FRANCO
M. le Professeur M. COMET

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.			GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale
AMBLARD	Pierre	Dermatologie	HADJIAN	Arthur	Biochimie
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie	HALIMI	Serge	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOLLARD	Daniel	Hématologie
BARGE	Michel	Neurochirurgie	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BARRET	Luc	Médecine Légale	HUGONOT	Robert	Médecine Interne
BAUDAIN	Philippe	Radiologie	JALBERT	Pierre	Génétique
BEAUDOING	André	Pédiatrie	JUNIEN-LAVILLAUIROY	Claude	O.R.L.
BENABID	Alim-Louis	Biophysique	KOLODIE	Lucien	Hématologie
BENSA	J. Claude	Immunologie	LATREILLE	René	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEBAS	François	Génie Biol. et Méd. (Biophysique)
BESSARD	Germain	Pharmacologie Fondamentale	LEBEAU	Jacques	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
BEZES	Henri	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	LE NOC	Pierre	Bactériologie et Virologie
BLIN	Dominique	Chir. Thoracique et Cardio Vascul.	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BOLLA	Michel	Radiothérapie	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BOST	Michel	Pédiatrie	MACHECOURT	Jacques	Cardiologie et Maladies Vasculaires
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOUCHET	Yves	Anatomie	MAGNIN	Robert	Epidémiologie
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MALINAS	Yves	Gynécologie et Obstétrique
BUTEL	Jean	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique	MALLION	J. Michel	Médecine du Travail
CHAMBAZ	Edmond	Biochimie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
CHAMPETIER	Jean	Anatomie	MICOUD	Max	Maladies Infectieuses
CHARACHON	Robert	O.R.L.	MOUILLON	Michel	Ophtalmologie
CHIROSSEL	J. Paul	Anatomie	PARAMELLE	Bernard	Pneumologie
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.	PELLAT	Jacques	Neurologie
COLOMB	Maurice	Immunologie	PERRET	Jean	Neurologie
COMET	Michel	Biophysique	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	RACHAIL	Michel	Hépto-Gastro- Entérologie
COUDERC	Pierre	Anatomie Pathologique	RACINET	Claude	Gynécologie-Obstétrique
COULOMB	Max	Radiologie	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
CROUZET	Guy	Radiologie	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	RAPHAEL	Bernard	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Travail	ROMANET	J. Paul	Ophtalmologie
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	DE ROUGEMONT	Jacques	Neurochirurgie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques et Informatique Médicale	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
DENIS	Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires	SARRAZIN	Roger	Chirurgie Générale
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	SCHAERER	René	Cancérologie
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	SEIGNEURIN	Daniel	Histologie
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactériologie-Virologie
FAURE	Claude	Anatomie	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
FAURE	Gilbert	Urologie	SOTTO	J. Jacques	Hématologie
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	STAHL	J. Paul	Maladies Infectieuses
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro- Entérologie	STIEGLITZ	Paul	Anesthésiologie et Réanimation
FRANCO	Alain	Médecine Interne	STOEBNER	Pierre	Anatomie Pathologique
GAVEND	Michel	Pharmacologie Fondamentale	TANCHE	Maurice	Physiologie
GIRARDET	Pierre	Anesthésiologie et Réanimation Chirurg.	VIALTEL	Paul	Néphrologie
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	VIGNAIS	Pierre	Biochimie
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	VROUSOS	Constantin	Radiothérapie

sta:

p 2
p 4
p 7
p 8
p 9
p 10
p 16
p 18
p 33
p 33
p 38
~~p 41~~
~~p 41~~
p 44
p 45
p 45
p 45
p 50
p 50
p 50
p 52
p 52
p 55
p 56
p 57
p 57
p 57
p 59
p 60
p 63
p 63

Nature : DOCTORAT EN MEDECINE

Titre : LE VIRUS D'EPSTEIN-BARR CHEZ LES PATIENTS INFECTES
PAR LE VIRUS DE L'IMMUNODEFICIENCE DE TYPE 1 (HIV1).

Auteur : Patrice MORAND

Résumé :

Après avoir rappelé les principaux aspects biologiques et pathogéniques de l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV), nous avons étudié cette infection chez 11 patients contaminés par le virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 (HIV1);

- L'infection à EBV est le plus souvent réactivée chez les patients HIV1 séropositifs. Cette réactivation doit être authentifiée par des critères biologiques précis :
 - . augmentation de l'excrétion orale de l'EBV,
 - . augmentation du nombre de lymphocytes B circulants infectés par l'EBV,
 - . augmentation des titres d'anticorps dirigés contre les antigènes du cycle réplcatif de l'EBV (VCA, EA).

- Cette réactivation peut entraîner des signes cliniques : lymphoproliférations B malignes, leucoplasie orale chevelue et pneumopathie intersticielle lymphoïde.

- Malgré des arguments expérimentaux importants, il n'est pas possible d'affirmer avec certitude le rôle de l'EBV comme cofacteur de l'histoire naturelle de l'infection à HIV1.

Mots clés : EBV, HIV