

Item 334 : Orientation diagnostique devant un syndrome mononucléosique

Date de création du document 05/02/2010

OBJECTIFS

ENC :

- Devant un syndrome mononucléosique, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.

GÉNÉRALITÉS À LIRE POUR LA COMPRÉHENSION DE LA QUESTION

La mononucléose infectieuse (MNI) est la cause la plus fréquente des syndromes mononucléosiques. Elle est liée à une primo-infection par le virus d'Epstein Barr (virus EBV). Le virus est transmis par voie salivaire, d'où son nom de maladie du baiser ou encore de maladie des fiancés. Le virus EBV, virus à ADN, a un fort tropisme pour les cellules épithéliales et le tissu lymphoïde des amygdales. Le virus infecte les cellules lymphoïdes B en se fixant sur son récepteur membranaire, la molécule CD21. Les lymphocytes B infectés déclenchent secondairement une réponse cytotoxique des lymphocytes T, expliquant l'hyperplasie ganglionnaire et le syndrome mononucléosique.

La primo-infection par le Cytomégalo virus (CMV) est la seconde cause des syndromes mononucléosiques. Le CMV est un virus à ADN de la famille des Herpes virus. La transmission peut se faire par contact direct cutané ou muqueux, intime avec des excréta patients infectés (urines, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme). Le CMV est excrété dans l'urine et la salive pendant des mois après infection, voire pendant plusieurs années à la suite d'une infection congénitale. L'adulte excrète le virus pendant une période plus courte mais celui-ci persiste à l'état de latence et peut être excrété à nouveau en cas d'immunodépression. D'autres transmissions sont possibles : transmission *in utero* par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés), transmission périnatale lors du passage dans la filière génitale, lors de l'allaitement, du maternage et surtout *transmission par le sang au cours d'une transfusion*.

La toxoplasmose est une zoonose (maladie des animaux vertébrés transmissible à l'homme) et une maladie parasitaire due à un protozoaire intracellulaire : Le *Toxoplasma Gondii*. La majorité des sujets adultes a rencontré le parasite. La primo-infection à *Toxoplasma Gondii* représente la troisième cause des syndromes mononucléosiques. C'est une maladie sans aucune gravité sauf en cas de grossesse ou si elle survient chez le patient immunodéprimé. La gravité de certaines toxoplasmoses acquises peut parfois se manifester par des lésions oculaires. L'homme se contamine par l'alimentation (ingestion de kystes) en mangeant de la viande qui n'est pas assez cuite, en buvant du lait non pasteurisé qui renferme le microbe *Toxoplasma Gondii*, en touchant de la viande crue ou des animaux contaminés. Le microbe est alors en général transmis des mains à la bouche puis avalé. L'homme se contamine par contact avec le chat (ingestion d'oocystes). Après avoir été avalés par un sujet, les oocystes éclatent dans les intestins et se propagent à tout l'organisme par voie du courant sanguin. La toxoplasmose peut aussi se transmettre par transfusion sanguine et par transplantation d'organe.

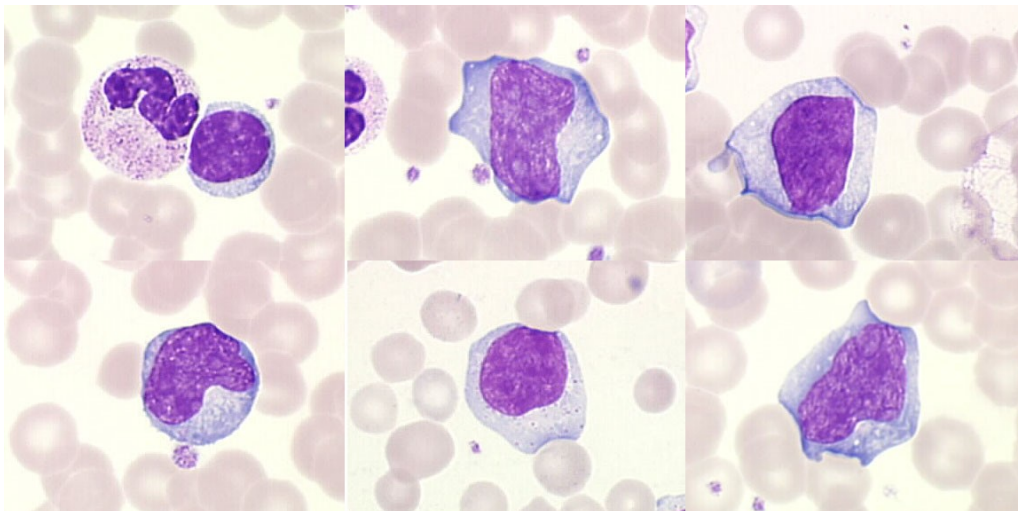
1. COMMENT AFFIRMER LE SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE ?

L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin affirment la présence du syndrome mononucléosique.

Hémogramme. Il montre une hyperleucocytose modérée, avec une lymphocytose absolue ($> 4 \times 10^9/L$) et une monocytose transitoire. Dans la forme habituelle et non compliquée, les autres paramètres hématologiques de l'hémogramme sont normaux. Il n'existe ni anémie ni thrombopénie.

L'examen du frottis sanguin confirme la présence du syndrome mononucléosique. Les cellules lymphoïdes sont anormales, caractérisées par leur grande taille et leur cytoplasme abondant et basophile avec un liseré bleu à la périphérie. Le polymorphisme du frottis sanguin est un critère essentiel au diagnostic : il est lié à la présence de cellules lymphoïdes d'aspect variable avec des lymphocytes de petite taille à chromatine dense, des cellules d'aspect lympho-plasmocytaire ou plasmocytaire et des cellules lymphoïdes parfois de grande taille. L'examen du frottis ne détecte pas de cellule blastique. L'examen morphologique des autres cellules (non lymphoïdes) du frottis sanguin est normal. Enfin, toutes les anomalies sont spontanément régressives.

Figure 1 : Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique



Frottis sanguin d'un syndrome mononucléosique : Divers aspects des lymphocytes stimulés (lymphocytes atypiques ou hyperbasophiles) que l'on peut observer au cours d'un syndrome mononucléosique. Un lymphocyte et un polynucléaire neutrophile d'aspect normal (en haut à gauche), et plusieurs cellules plus grandes, avec un noyau de forme variable et un cytoplasme plus ou moins nettement bleu (basophile).

Dans cette forme de diagnostic évident, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire pour affirmer le diagnostic. La réalisation d'un myélogramme n'est pas justifiée. De plus, aucun diagnostic différentiel n'est à évoquer, les aspects cytologiques d'une Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) ou d'un Syndrome LymphoProlifératif

Chronique (SLPC) comme la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) étant très différents.

2. QUELLE EST LA CAUSE DU SYNDROME MONONUCLÉOSIQUE ?

Trois causes sont fréquentes : la mononucléose infectieuse, l'infection à CMV et la toxoplasmose.

2.1. MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (MNI)

2.1.1. Arguments cliniques

- La MonoNucléose Infectieuse (MNI) est habituellement observée chez l'adolescent ou l'adulte jeune. La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas et 80 à 90 % des adultes ont eu une primo-infection.
- Dans la forme typique, le diagnostic doit être évoqué par la présence de signes généraux avec fièvre à 38°C et syndrome pseudo-grippal (asthénie, myalgies). L'examen clinique met en évidence :
 - des adénopathies prédominantes au niveau des aires cervicales souvent douloureuses, les autres aires ganglionnaires étant libres ou avec des ganglions de petite taille,
 - une splénomégalie modérée sans hépatomégalie ou alors modérée et non douloureuse,
 - une angine érythémateuse, érythémato-pultacée, parfois pseudo-membraneuse et épargnant la luette, parfois sévère et de type ulcéro-nécrotique. Un purpura pétéchial du voile du palais est parfois présent,
 - un exanthème avec rash du visage ou une éruption maculeuse plus généralisée parfois provoqués par la prise d'ampicilline.
- Dans une forme plus rarement compliquée, la symptomatologie est plus bruyante avec :
 - Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI) caractérisée par une positivité du test de Coombs direct et présence d'agglutinines froides, régénération médullaire et réticulocytose élevée,
 - thrombopénie auto-immune pouvant justifier la réalisation d'un myélogramme afin de confirmer la nature périphérique de la thrombopénie,
 - pancytopénie habituellement modérée,

- atteinte neurologique avec neuropathie périphérique ou syndrome de Guillain Barré, atteinte méningée avec méningite ou encéphalite,
- hépatite cytolytique avec ictère.

2.1.2. Arguments biologiques

1. L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique.
2. Certains examens ne font que suggérer le diagnostic de MNI.

La présence d'une cytolyse hépatique modérée est fréquente avec augmentation des SGOT et des SGPT.

Le MNI-test est un test d'agglutination sur lame des hématies formolées par le sérum du patient. Le résultat de cet examen est obtenu rapidement mais il donne de faux positifs. De ce fait, il est, sauf urgence, peu utile en pratique quotidienne.

La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD) est une agglutination des hématies de mouton après absorption d'antigène de Forthman sur le rein de cobaye par le sérum du patient. Il existe néanmoins des faux positifs et la positivité de ce test est transitoire.

3. Seule, la mise en évidence de la primo-infection par l'EBV confirme la mononucléose infectieuse. Les anticorps anti-EBV les plus précoces sont dirigés contre les antigènes capsidiques (VCA ou Virus Capsid Antigen), d'abord de type IgM puis dans un second temps de nature IgG. Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) sont plus tardifs. *Le diagnostic de primo-infection par le virus EBV est confirmé par la positivité des anticorps IgM anti-VCA ou l'ascension, à deux examens successifs, du taux des anticorps IgG anti-VCA en l'absence d'anticorps anti-EBNA.* La présence de ces derniers est le témoin d'une infection ancienne.

2.2. INFECTION À CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

2.2.1. Arguments cliniques

- La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas. Plus de 50 % de la population est porteuse du virus.

- Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient sain, jeune adolescent ou adulte, devant toute fièvre prolongée de plus de deux semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolyse biologique et parfois des signes pulmonaires dont une toux souvent sèche et quinteuse. Il n'y a ni angine ni adénopathie.

2.2.1.1. Arguments biologiques

- L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique. Une neutropénie et une thrombopénie peuvent être présentes, souvent modérées dans la forme typique.
- Certains examens ne font que suggérer le diagnostic, en particulier l'augmentation des transaminases sériques.
- D'autres examens vont affirmer la primo-infection à cytomégalovirus. Les sérologies mettent en évidence la présence d'IgM anti-cytomégalovirus ou une ascension du taux d'IgG à deux examens successifs. La recherche du virus par PCR dans les cellules mononucléées sanguines, les urines ou tout autre tissu biologique est essentielle dans les formes graves de la maladie, chez l'immunodéprimé lors du suivi de greffe de moelle osseuse, après transplantation d'organe ou chez un patient infecté par le virus VIH.

2.3. TOXOPLASMOSE

2.3.1. Arguments cliniques

La primo-infection à *Toxoplasma Gondii* est dans la forme typique le plus souvent asymptomatique, mais elle peut aussi se révéler par une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures plus rarement généralisées et de la fièvre. Cet épisode est spontanément régressif, même si une asthénie peut persister pendant plusieurs semaines.

2.3.2. Arguments biologiques

- L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin montrent la présence d'un syndrome mononucléosique et une éosinophilie.

- Le diagnostic de toxoplasmose repose sur l'examen sérologique avec présence d'anticorps anti-toxoplasme, de nature IgM ou une augmentation à deux examens successifs des anticorps IgG. La présence d'IgM sans IgG est en faveur d'une toxoplasmose en cours. Chez la femme enceinte, une consultation spécialisée en urgence est nécessaire pour complément de diagnostic biologique (sérologie sur sang fœtal) et traitement (Rovamycine). La présence d'IgG sans IgM à un taux faible laisse peu vraisemblable la présence d'une toxoplasmose sauf si le patient est immunodéprimé. Si les IgG sont présentes à un taux élevé, l'étude comparative de deux sérums à 21 jours d'intervalle et dans le même laboratoire est nécessaire. La recherche du parasite dans le ganglion est parfois indiquée chez le patient immunodéprimé.

2.4. LES AUTRES CAUSES DE SYNDROMES MONONUCLÉOSIQUES SONT MOINS FRÉQUENTES

Primo-infection par le VIH. Un syndrome mononucléosique est parfois observé lors de la primo-infestation virale et ce d'autant plus qu'il est associé à un syndrome pseudo-grippal, des signes cutanéomuqueux à type de pharyngite, ulcérations buccales ou génitales, des adénopathies ou de la diarrhée. Devant tout patient à risque, même si le syndrome mononucléosique biologique n'est pas typique et c'est souvent le cas, il est justifié compte tenu de la phase de « latence sérologique » et de l'urgence thérapeutique de demander l'antigénémie P24. Elle est facile à réaliser, se positive en moyenne 15 jours après le comptage, persiste pendant une à deux semaines puis disparaît. L'ARN VIH plasmatique est réalisable dans certains laboratoires de virologie. Il est le marqueur le plus précoce apparaissant environ 10 jours après le comptage. La sérologie VIH confirmera a posteriori l'infection. Dans cette forme, il est aussi nécessaire de rechercher des co-infections, en particulier une infection à CMV associée.

Autres hépatites virales aiguës. Hépatites A essentiellement ou autres hépatites.

Rubéole avec souvent présence de cellules lymphoïdes ayant une différenciation plasmocytaire.

Infections bactériennes. Rickettsiose, brucellose, listériose.

Infections parasitaires comme le paludisme.

Autres causes comme certaines prises médicamenteuses, la maladie du greffon contre l'hôte, la maladie sérique.

3. QUELLE EST L'ÉVOLUTION DES SYNDROMES MONONUCLÉOSIQUES ?

Un seul mot : bénigne. Aucun traitement n'est habituellement souhaitable.

Dans la forme habituelle, la guérison de la MNI est spontanée et l'évolution est bénigne marquée par une asthénie persistante. Seule, une forme grave ou compliquée avec thrombopénie périphérique ou AHAI pourrait justifier une prise en charge spécialisée dans un service d'hématologie et justifier si besoin une corticothérapie.

Dans la forme habituelle, l'évolution de l'infection à CMV est bénigne marquée par une asthénie ou un syndrome fébrile persistant. Dans une forme grave ou compliquée, ou chez un patient immunodéprimé, le traitement en milieu spécialisé est justifié et fait appel au traitement symptomatique et aux antiviraux comme le ganciclovir ou le foscarnet.

Dans la forme habituelle, l'évolution de la toxoplasmose est bénigne. Un traitement est indiqué dans les formes sévères et chez la femme enceinte.

4. QUELS SONT LES CAS PARTICULIERS À CONNAÎTRE ?

4.1. MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (MNI)

La symptomatologie est parfois très bruyante avec prolifération incontrôlée des lymphocytes B infectés. Chez l'enfant atteint de déficit immunitaire grave lié à l'Xq25 (syndrome de Purtilo ou syndrome de Duncan ou XLP (X-linked lymphoproliferative syndrome)) ou après transplantation d'organe ou greffe de moelle osseuse, la mise en évidence de la primo-infection par l'EBV ou sa réactivation peut être difficile à mettre en évidence par les seuls examens sérologiques et nécessiter des techniques moléculaires ou d'hybridation in situ.

4.2. CYTOMÉGALOVIRUS (CMV)

Chez la femme enceinte, l'infection lors d'une primo-infection est transmise au fœtus avec un risque majeur mais inconstant en début de grossesse. Les conséquences fœtales peuvent être très sévères avec mort in utero, hypotrophie, prématurité, microcéphalie, chorioretinite et surdité. La séroconversion maternelle impose une prise en charge médicale spécialisée.

Chez le patient immunodéprimé, la primo-infection et la réactivation peuvent être très graves et mortelles. La symptomatologie est marquée par la présence d'une pneumopathie interstitielle hypoxémique et désaturante parfois fatale, une encéphalite, des rétinites, une hépatite sévère ou des atteintes neurologiques de type Guillain Barré. Le diagnostic précoce est essentiel et sur ce terrain, un traitement spécifique est justifié.

4.3. TOXOPLASMOSE

Chez l'immunodéprimé, la symptomatologie peut être bruyante. Le parasite se reproduit dans tous ses organes de prédilection avec des lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voir une atteinte généralisée d'emblée à tous les organes : foie, poumon, rein, moelle osseuse. Cette forme est grave et met en jeu le pronostic vital sauf si un traitement précoce adapté antibiotique et antiparasitaire n'est pas prescrit de façon précoce.

Forme congénitale. Elle correspond à l'infection du fœtus pendant la grossesse. En tout début de grossesse, la toxoplasmose peut se manifester par un avortement spontané.

Les risques sont chez le fœtus une hydrocéphalie, un retard mental, des convulsions, des troubles visuels pouvant aller jusqu'à la cécité.

Atteintes oculaires. Elles sont souvent mais non exclusivement la conséquence d'une

toxoplasmose congénitale. Elles se manifestent par une chorioretinite (inflammation de la partie postérieure du globe oculaire) caractérisée par l'apparition d'une vue trouble et de mouches volantes donnant une impression de brouillard avec baisse de l'acuité visuelle. Au FO, la chorioretinite se traduit par un foyer à bords flous, jaunâtre accompagné d'une réaction inflammatoire du vitré et de la chambre antérieure. La découverte de foyers anciens cicatrisés à distance facilite le diagnostic. Quand le foyer se situe à côté de la papille, il s'agit d'une chorioretinite juxta-papillaire de Jensen responsable d'une baisse de vision par déficit fasciculaire. Le champ visuel met en évidence un scotome fasciculaire qui peut s'aggraver sans traitement. Des complications peuvent survenir, comme une papillite, un décollement séreux rétinien, des néo-vaisseaux pré-rétiens ou sous-rétiens. L'évolution se fera en quelques semaines vers un foyer pigmenté typique, le foyer cicatriciel. Il est parfois révélateur et une cicatrice maculaire peut aboutir à une cécité alors qu'une cicatrice périphérique loin du centre de la vision peut être asymptomatique. Une complication est décrite pour ces foyers pigmentés, l'apparition d'une membrane épirétinienne qui va s'étendre sur le pôle postérieur et plisser de plus en plus la rétine. Le sujet verra des images déformées (métamorphopsies). Seul un traitement chirurgical permettra l'ablation de ces membranes très invalidantes.