

Syndrome mononucléosique

Orientation diagnostique

P^r Xavier Troussard, D^r Mikel Roussel
Laboratoire d'hématologie, CHU de Caen, 14000 Caen
troussard-x@chu-caen.fr

Objectifs

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

DIAGNOSTIC POSITIF

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

✓ **L'hémogramme** 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 (fig. 1). 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.

Dans cette forme de diagnostic évident, aucun autre examen complémentaire n'est nécessaire. 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 ou d'un syndrome lymphoprolifératif chronique comme la leucémie lymphoïde chronique étant très différents.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Mononucléose infectieuse

C'est la cause la plus fréquente des syndromes mononucléosiques. Elle est liée à une primo-infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV). L'infection à EBV est ubiquitaire, très fréquente et

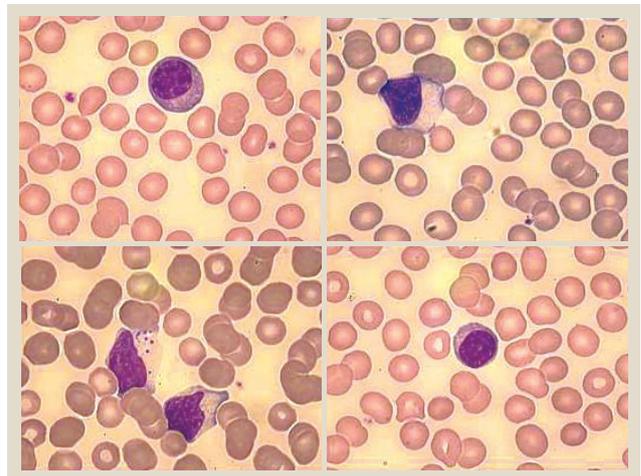


Figure 1 Aspects morphologiques d'un syndrome mononucléosique.

passé le plus souvent inaperçue. Elle est transmise par voie salivaire, d'où son nom de maladie du baiser, ou encore de maladie des fiancés. L'EBV, virus à ADN bicaténaire, appartient à la famille des *Herpesviridæ*. Il 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. Le virus EB a été aussi impliqué dans la maladie de Hodgkin, le lymphome ou la leucémie de Burkitt, des syndromes lymphoprolifératifs chez les sujets immunodéprimés, notamment

après greffe d'organe ou de moelle osseuse et le lymphome T-NK du nasopharynx. Néanmoins, dans ces hémopathies, il n'existe pas de syndrome mononucléosique.

1. Signes cliniques

La mononucléose infectieuse est habituellement observée chez l'adolescent ou l'adulte jeune. La primo-infection est asymptomatique dans la majorité des cas et elle concerne 80 à 90 % des adultes.

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 prédominant 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 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 peuvent être provoqués par la prise d'ampicilline.

Dans une forme plus rarement compliquée, la symptomatologie est plus bruyante : anémie hémolytique auto-immune 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, pancytopenie habituellement modérée, atteinte neurologique avec neuropathie périphérique ou syndrome de Guillain-Barré, atteinte méningée avec méningite ou encéphalite, hépatite cytolytique avec ictère.

2. Signes biologiques

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

La présence d'une cytolysé hépatique modérée est fréquente avec augmentation des SGOT (*serum glutamic oxalacetic transaminases*) et des SGPT (*serum glutamic pyruvic transaminases*). 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.

Seule la mise en évidence de la primo-infection par le virus EB 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 (immunoglobuline M) 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 EB 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.

3. Cas particuliers du patient immunodéprimé

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 le virus EB ou sa réactivation peut être difficile à faire par les seuls examens sérologiques et nécessiter des techniques moléculaires ou d'hybridation in situ.

4. Évolution et traitement

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

Infection à cytomégalo virus (CMV)

La primo-infection par le CMV est la seconde cause des syndromes mononucléosiques. Le CMV est un virus à ADN de la famille des *Herpesvirus*. La transmission peut se faire par contact direct cutané ou muqueux, intime avec des excréta de patients infectés (urine, salive, lait maternel, sécrétions cervicales, sperme). Le CMV est excrété dans l'urine et la salive pendant des mois

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Un dossier complet sur le syndrome mononucléosique est difficile à imaginer. Par contre, une question de cas clinique sur le syndrome mononucléosique pourrait être en rapport avec plusieurs questions du programme :

Q 77 – Angines et pharyngites de l'enfant et de l'adulte
Q 85 – Infection à VIH

Q 94 – Maladies éruptives de l'enfant
Q 127 – Transplantation d'organes
Q 291 – Adénopathies superficielles

Q 178 – Transfusions de sang et de produits dérivés du sang
Q 332 – Splénomégalie

après une 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 : in utero, par voie transplacentaire hématogène (1 % des nouveau-nés), périnatale, lors du passage dans la filière génitale, lors de l'allaitement, du maternage et surtout par le sang au cours d'une transfusion.

1. Signes 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 2 semaines avec splénomégalie, ictère ou cytolysse biologique, et parfois des signes pulmonaires dont une toux souvent sèche et quinteuse. Il n'y a ni angine ni adénopathie.

2. Signes 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.

Il convient alors d'affirmer la primo-infection à cytomégalo-virus. Certains examens ne font que suggérer le diagnostic, en particulier l'augmentation des transaminases sériques.

D'autres examens vont affirmer la primo-infection à cytomé-galovirus. Les sérologies mettent en évidence la présence d'IgM anti-cytomégalo-virus ou une ascension du taux d'IgG à 2 examens successifs. La recherche du virus par PCR (*polymerase chain reaction*) 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 VIH (virus de l'immunodéficience humaine).

3. Cas particuliers

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, micro-céphalie, chorioretinite et surdité. La séroconversion maternelle impose une prise en charge médicale spécialisée.

POINTS FORTS

à retenir

- **Le syndrome mononucléosique a une définition biologique. L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin sont suffisants pour affirmer le diagnostic. Il importe d'identifier dans tous les cas la cause exacte du syndrome mononucléosique, dominée en réalité par la mononucléose infectieuse, l'infection à cytomégalovirus et la toxoplasmose. L'évolution habituellement spontanément régressive sans traitement finit de caractériser habituellement les syndromes mononucléosiques dans cette forme non compliquée.**
- **Il importe de savoir reconnaître certaines formes rares mais graves de syndromes mononucléosiques survenant en particulier chez les patients avec un terrain d'immunodépression. Les infections à cytomégalovirus et la toxoplasmose peuvent être sévères sur ce terrain et responsables d'une pneumopathie interstitielle bilatérale extensive hypox miant et d saturante, et d'encéphalite.**
- **Chez la femme enceinte, il faut savoir rechercher systématiquement une toxoplasmose et, à un moindre degré, une rubéole du fait du risque de fœtopathie. Ces formes graves justifient une prise en charge en milieu spécialisé et un traitement précoce et adapté.**

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 d saturante 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.  volution et traitement

Dans la forme habituelle, l'évolution 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.

Toxoplasmose

La toxoplasmose est une zoonose et une maladie parasitaire due à un protozoaire intracellulaire : *Toxoplasma gondii*. La majorité des sujets adultes ont rencontré le parasite. La primo-infection à *T. gondii* représente la 3^e 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.

Pour en savoir plus

► **Manifestations hémato-logiques et immunologiques de la primo-infection à CMV chez l'adulte hospitalisé non immunodéprimé**
Bonnet F, Morlat P, Neau D, *et al.* (Rev Med Interne

2000;21[7]: 586-94)
► **Sérologie EBV et contrôle de qualité 2000**
Lindecker V, Burg E, Maisonneuve P, Seigneurin JM (Ann Biol Clin [Paris] 2001;59[Spec]:n 34-6).

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, 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 un 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. Signes cliniques

Dans les formes typiques, la primo-infection à *T. Gondii* est 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.

Chez l'immunodéprimé, la symptomatologie peut être bruyante. Le parasite se reproduit dans tous ses organes de prédilection avec des lésions cérébrales, oculaires, cardiaques, voire une atteinte généralisée d'emblée à tous les organes : foie, poumon, rein, moelle osseuse (fig. 2).

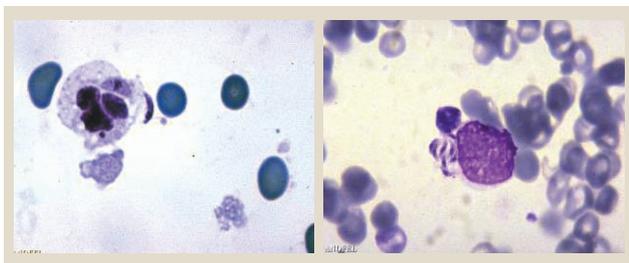


Figure 2 Toxoplasmose médullaire.

Cette forme est grave et met en jeu le pronostic vital sauf si un traitement précoce adapté antibiotique et antiparasitaire est prescrit de façon précoce.

La forme congénitale correspond à l'infection du fœtus pendant la grossesse. En tout début de grossesse, la toxoplasmose peut se manifester par un avortement spontané. Chez le fœtus, les risques sont : une hydrocéphalie, un retard mental, des convulsions, des troubles visuels pouvant aller jusqu'à la cécité.

Les atteintes oculaires (fig. 3) 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 fond d'œil, 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

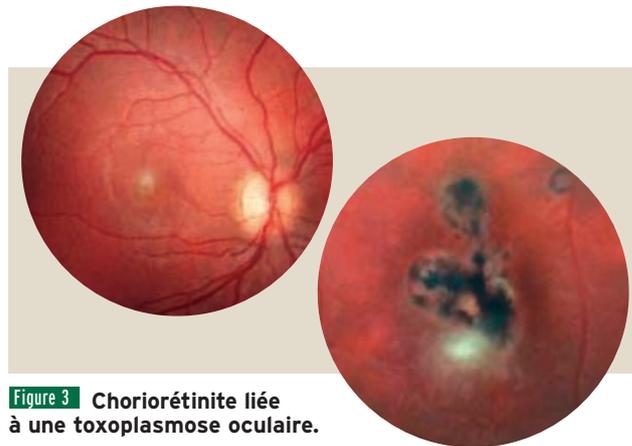


Figure 3 Chorioretinite liée à une toxoplasmose oculaire.

à côté de la papille, il s'agit d'une chorioretinite juxtapapillaire de Jensen, responsable d'une baisse de la 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 néovaisseaux pré- ou sous-rétiniens. L'évolution se fait 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 voit des images déformées (métamorphopsies). Seul un traitement chirurgical permet l'ablation de ces membranes très invalidantes.

2. Signes 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.

La présence d'IgG sans IgM à un taux faible rend 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.

3. Évolution et traitement

Le traitement est indiqué dans les formes sévères et chez la femme enceinte.

Autres causes virales de syndromes mononucléosiques

Elles sont moins fréquentes.

✓ **La primo-infection par le VIH** peut donner un syndrome mononucléosique, 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 se positive en moyenne 15 jours après le contact, 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 contact. 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.

✓ **D'autres infections virales** peuvent se présenter avec un syndrome mononucléosique : hépatites A essentiellement ou autres hépatites, rubéole avec souvent présence de cellules lymphoïdes ayant une différenciation plasmocytaire.

Citons encore les infections bactériennes (rickettsiose, brucellose, listériose) et les infections parasitaires comme le paludisme, certaines prises médicamenteuses, la maladie du greffon contre l'hôte, la maladie sérique. ■

Remerciements

Nous tenons à remercier l'Association française des enseignants et praticiens hospitaliers titulaires de parasitologie et mycologie médicale pour les photographies de toxoplasmose, le Dr C. Duhamel pour ses conseils, le Dr M. Malet pour les aspects iconographiques des syndromes mononucléosiques.

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Une lymphocytose est présente dans un syndrome mononucléosique typique non compliqué.
- 2 Une monocytose est présente dans un syndrome mononucléosique typique non compliqué.
- 3 Une anémie macrocytaire est présente dans un syndrome mononucléosique typique non compliqué.
- 4 Une thrombocytose est présente dans un syndrome mononucléosique typique non compliqué.
- 5 Une basophilie est présente dans un syndrome mononucléosique typique non compliqué.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 L'infection à *Trichomonas* est une cause fréquente de syndrome mononucléosique.
- 2 L'infection à *Chlamydia* est une cause fréquente de syndrome mononucléosique.
- 3 L'infection à salmonelle est une cause fréquente de syndrome mononucléosique.
- 4 L'infection à cytomégalovirus est une cause fréquente de syndrome mononucléosique.
- 5 La consommation d'alcool éthylique est une cause fréquente de syndrome mononucléosique.

C / QCM

Le diagnostic de certitude de mononucléose infectieuse repose sur :

- 1 La présence d'un syndrome mononucléosique.
- 2 La présence d'une anémie hémolytique auto-immune.
- 3 La présence de facteurs antinucléaires positifs.
- 4 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.
- 5 La présence de facteurs rhumatoïdes.

Réponses : A : V / V F F F / B : F F F V F / C : 4.

Abonnez-vous ou réabonnez-vous
en ligne* à La Revue du Praticien

sur son site Internet www.33docpro.com

* Paiement par carte bancaire « secteur bancaire sécurisé »

