

ITEM 217

Syndrome mononucléosique

- I. Définition
- II. Démarche diagnostique
- III. Étiologie

Situations de départ

- 16 Adénopathies unique ou multiples.
- 21 Asthénie.
- 44 Hyperthermie/fièvre.
- 58 Splénomégalie.
- 85 Érythème.
- 145 Douleur pharyngée.
- 216 Anomalie leucocytes.
- 220 Hyperlymphocytose.
- 222 Prescription et analyse du frottis sanguin.
- 223 Interprétation de l'hémogramme.
- 236 Interprétation d'un résultat de sérologie.

Item, hiérarchisation des connaissances

ITEM 217 – Syndrome mononucléosique

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Définition du syndrome mononucléosique
B	Diagnostic positif	Connaître les caractéristiques du frottis sanguin
B	Contenu multimédia	Photographie de frottis
A	Diagnostic positif	Conduire un interrogatoire chez un patient présentant un syndrome mononucléosique
A	Étiologie	Connaître les principales étiologies infectieuses d'un syndrome mononucléosique et leurs moyens diagnostiques (EBV, CMV, VIH, toxoplasme)
B	Étiologie	Connaître les principales étiologies non infectieuses de syndrome mononucléosique

I. Définition

- A** Le syndrome mononucléosique est une définition cytologique, associant sur l'hémogramme :
- une proportion de cellules mononucléées supérieure à 50 % ;
 - la présence de lymphocytes activés généralement supérieurs à 10 %.

B Le niveau d'activation variable des cellules se traduit par un grand polymorphisme cellulaire comme en témoignent les différents aspects cytologiques que l'on peut observer au cours d'un syndrome mononucléosique : taille des cellules, basophilie et aspect du noyau très variables : lymphocyte mature « activé », lymphocyte à grains, lymphocyte basophile, cellules mononucléées hyperbasophiles (figure 19.1).

Il n'existe pas véritablement de diagnostic différentiel au syndrome mononucléosique. Les leucémies aiguës ou la leucémie lymphoïde chronique peuvent s'accompagner d'une augmentation très importante du nombre des cellules mononucléées circulantes, mais l'examen du frottis sanguin permet rapidement de différencier les lymphocytes activés — présence de cellules de différentes tailles, petite, moyenne et grande — des cellules leucémiques dont l'aspect est beaucoup plus monomorphe. La définition n'inclut pas d'autres anomalies sur le frottis sanguin même si une anémie ou une diminution du chiffre des plaquettes peuvent être associées au syndrome mononucléosique en fonction de l'étiologie.

- A** Le syndrome mononucléosique est un signe biologique retrouvé lors de primo-infections par différents pathogènes, mais ne se reproduit pas lors de la réponse anamnestic successive à un nouveau contact avec le même pathogène.

II. Démarche diagnostique

La démarche diagnostique devant la découverte d'un syndrome mononucléosique ne peut se faire qu'en regard du contexte clinique. Même s'il reste rare au regard des autres causes, le diagnostic de primo-infection par le VIH doit être systématiquement évoqué car il conduit à une sanction thérapeutique rapide. Quel que soit le contexte, le syndrome mononucléosique en soi ne conduit à aucune prise en charge spécifique et se résout spontanément.

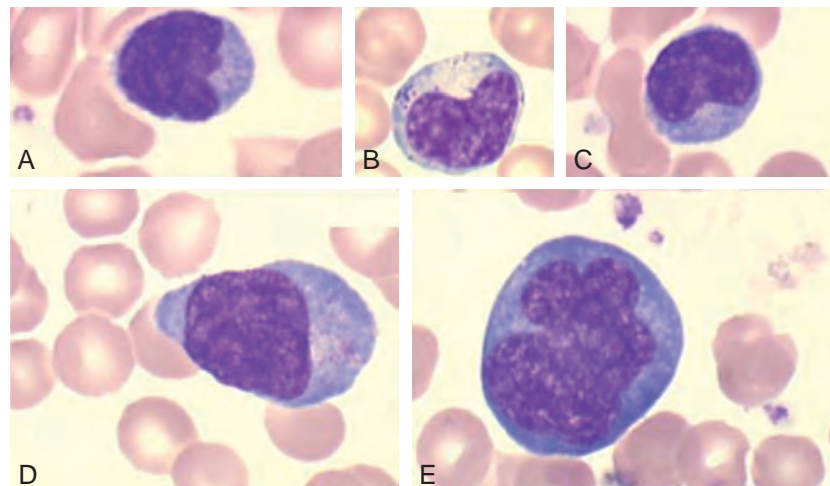


Fig. 19.1. **A** Polymorphisme cellulaire au cours d'un syndrome mononucléosique : taille des cellules, basophilie et aspect du noyau très variables.

A. Lymphocyte mature « activé ». B. Lymphocyte à grains. C. Lymphocyte basophile. D et E. Cellules mononucléées hyperbasophiles. (Source : Dr C Lafont, service d'hématologie, CHU de Reims.).

Les éléments à rechercher à l'interrogatoire et l'examen sont les suivants :

- contact avec de jeunes enfants ou nouvelle relation ;
- notion de rapports sexuels à risque ou d'une toxicomanie intraveineuse (VIH, hépatites virales) ;
- contact avec un chat ou consommation d'aliments souillés par un chat ou consommation de viande crue (toxoplasmose) ;
- introduction récente de nouveaux médicaments ;
- présence de signes généraux : fièvre, asthénie ;
- odynophagie, dysphagie ou douleur pharyngée ;
- douleurs articulaires, myalgies ;
- douleurs abdominales ;
- éruption cutanée (érythème).

III. Étiologie

Le problème du diagnostic d'un syndrome mononucléosique est celui du diagnostic étiologique (figure 19.2). La grande majorité des cas de syndromes mononucléosiques est secondaire à une infection par un herpesvirus, au premier rang desquels figure l'EBV, ou à une

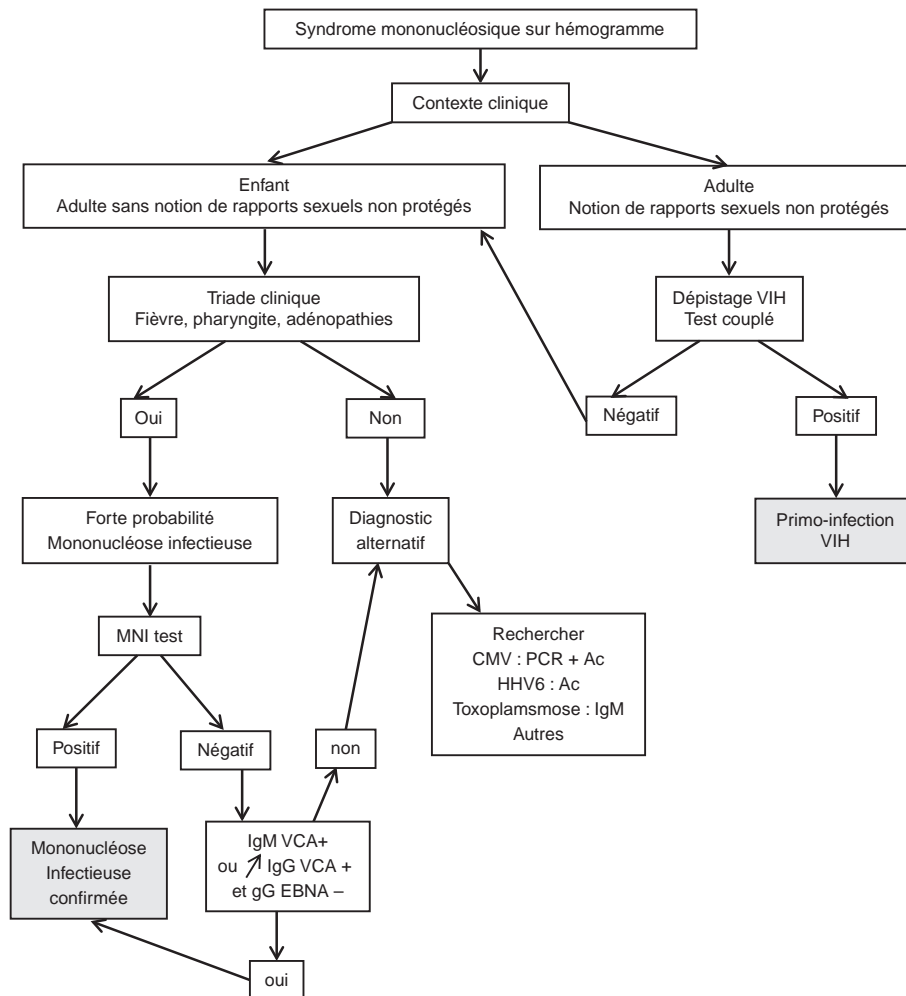


Fig. 19.2. **A** Algorithme diagnostique devant un syndrome mononucléosique.

infection par *Toxoplasma gondii*. D'autres étiologies plus rares sont toutefois à connaître du fait de leur importance en termes de prise en charge secondaire ; c'est le cas notamment de la primo-infection par le VIH.

A. Primo-infection à EBV : mononucléose infectieuse

1. Diagnostic clinique

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) survient le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune. La primo-infection associe classiquement une pharyngite, de la fièvre et des adénopathies diffuses. L'EBV est responsable de 90 % des cas de syndrome mononucléosique associé à cette triade clinique. Les adénopathies sont classiquement symétriques, de petite taille, modérément inflammatoires, de localisation diffuse et notamment cervicale. Les autres éléments cliniques sont représentés par des pétéchies du voile du palais retrouvées dans 25 % des cas, une splénomégalie (50 % des cas) et un rash maculopapulaire et urticarien survenant dans 90 % des cas après prise de bêta-lactamines, quasi pathognomonique dans le contexte. Des formes graves existent en cas de déficit immunitaire.

D'autres anomalies biologiques peuvent être retrouvées, comme une cytolysé hépatique — mais celle-ci est en général modérée, avec un taux de transaminases ne dépassant pas 5 fois la normale —, une anémie hémolytique ou une thrombopénie immunologique.

2. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique repose sur le MNI-test, qui est un test rapide d'agglutination sur lame d'hématies formolées par le sérum du patient. Ce test met en évidence des anticorps hétérophiles non spécifiques. Il est positif 7 jours après l'infection. En cas de forte suspicion clinique et de négativité du MNI-test, il faut rechercher la présence d'anticorps spécifiques de l'EBV. En cas de primo-infection, des anticorps dirigés contre les antigènes capsidiques VCA (*Virus Capsid Antigen*) apparaissent. Une augmentation du taux de ces anticorps, y compris de classe IgM, est possible après réinfection. Les anticorps contre d'autres protéines de l'EBV comme les antigènes nucléaires EBNA (*Epstein-Barr Nuclear Antigens*) sont plus lents à apparaître. Ainsi, la primo-infection peut être affirmée devant la présence d'IgM anti-VCA ou la montée du taux des IgG anti-VCA en l'absence d'anticorps anti-EBNA.

B. Primo-infection à CMV

Le cytomégalovirus (CMV) est un autre pourvoyeur de syndrome mononucléosique associé à des signes cliniques. Ce dernier est globalement le même que celui de l'infection EBV, avec toutefois une cytolysé hépatique plus marquée. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'IgM anti-CMV. Cependant, on utilise de plus en plus la mise en évidence directe du virus par PCR sanguine.

C. Primo-infection par d'autres herpèsvirus

La primo-infection par le virus HHV6 (*Human Herpes Virus 6*), responsable chez l'enfant de l'exanthème subit ou « sixième maladie », est également associée à un syndrome mononucléosique avec une fréquence légèrement supérieure à celle de la primo-infection à CMV. Le tableau clinique reste identique et est en général peu bruyant, bien que les adénopathies puissent persister plusieurs mois. Le diagnostic positif repose sur la mise en évidence d'IgM

spécifiques qui ont tendance à persister très longtemps. Chez l'adulte, il est préférable d'utiliser une recherche directe du virus par PCR.

La primo-infection par l'*herpes simplex virus* de type 1 (HSV-1) peut également s'accompagner d'un syndrome mononucléosique biologique. Le tableau clinique peut être très bruyant, avec une pharyngite et une gingivostomatite notables, associées à une odynophagie. La mise en évidence du virus sur un prélèvement local permet d'affirmer le diagnostic.

D. Primo-infection toxoplasmique

L'infection par *Toxoplasma gondii* est la plus fréquente des causes de syndrome mononucléosique d'origine parasitaire. La primo-infection est en général bénigne, sauf chez la femme enceinte, et la plupart du temps asymptomatique. Elle peut se révéler via un tableau identique à ceux précédemment décrits, à savoir une asthénie, des adénopathies cervicales postérieures, plus rarement généralisées, et de la fièvre.

Il est important de noter que l'hémogramme peut révéler, outre l'existence d'un syndrome mononucléosique, une hyperéosinophilie.

Le diagnostic repose sur la recherche d'anticorps anti-toxoplasme d'isotype IgM ou sur une augmentation à deux examens successifs du taux des anticorps IgG.

E. Primo-infection par le VIH

Si la primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est une cause rare de syndrome mononucléosique, son diagnostic est important à réaliser car il implique, contrairement aux infections citées précédemment, la mise en route d'un traitement antirétroviral. La primo-infection par le virus VIH est assez souvent symptomatique, mais prend la plupart du temps l'aspect d'un syndrome grippal non spécifique. Le tableau clinique peut être le même que celui de la mononucléose infectieuse (adénopathies diffuses, rash, angine, splénomégalie) et c'est le contexte clinique — notion de rapport sexuel récent non protégé — qui doit conduire à l'évoquer. Ce diagnostic doit être envisagé également devant une méningite virale, toujours dans le même contexte clinique. Les signes surviennent environ 10 à 15 jours après un rapport contaminant. À ce stade, le virus est toujours détectable dans le sang, soit par RT-PCR (charge virale) soit via la détection de l'antigène p24 dans le sang. Les anticorps peuvent être absents en raison de la fenêtre sérologique, nécessaire à la mise en place de la réponse immunitaire humorale; il est donc important de savoir que la détection des anticorps peut être prise en défaut. Il faut alors utiliser un dépistage faisant appel à des tests ELISA combinés recherchant à la fois les anticorps et l'antigène p24 (disponibles sur le marché).

Le diagnostic de primo-infection au VIH doit conduire à la mise en place d'un traitement antirétroviral, qui apporte un bénéfice à la fois individuel et collectif en diminuant le risque de transmission secondaire, fréquent en phase de primo-infection.

F. Autres causes

B Un grand nombre d'infections ou d'autres pathologies peuvent s'accompagner d'un syndrome mononucléosique. Cependant, celui-ci est souvent au second plan et le tableau clinique est plus évocateur de l'étiologie. Le but ici est plutôt de connaître ces situations pour éviter de multiplier les examens biologiques. Il faut citer :

- les autres infections virales : hépatites virales aiguës, rubéole, dengue, adénovirus ;
- les infections bactériennes : rickettsiose, brucellose, listériose ;
- les infections parasitaires : paludisme ;
- le syndrome DRESS (*Drug Reaction/Rash with hyperEosinophilia and Systemic Symptoms*).

Points
clés

- Le syndrome mononucléosique est une définition cytologique associant sur l'hémogramme : une proportion de cellules mononucléées supérieure à 50 % et la présence de lymphocytes activés généralement supérieurs à 10 %.
- La démarche diagnostique devant la découverte d'un syndrome mononucléosique ne peut se faire qu'en regard du contexte clinique.
- L'étiologie du syndrome mononucléosique est dominée par l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV).
- Le diagnostic de primo-infection par le VIH doit être systématiquement évoqué car il conduit à une sanction thérapeutique rapide.
- Quel que soit le contexte, le syndrome mononucléosique en soi ne conduit à aucune prise en charge spécifique et se résout spontanément.