

*Cas clinique***Hépatite à CMV associée à un syndrome d'activation macrophagique chez un jeune immunocompétent**

CMV hepatitis associated with macrophage activation syndrome in a young immunocompetent

O Elghallab*¹, S Nadif¹, JC Bucumi¹, H Badi¹, L Marih¹, M Sodqi¹, F Ihibbane¹,
A Ouladlahsen¹, K Elfilali Marhoum¹**Résumé**

La primo-infection ou la réactivation de l'infection à cytomégalovirus (CMV) peut induire chez les patients immunodéprimés des atteintes sévères, et peut toucher de multiples organes. Par contre, l'infection est bénigne et le plus souvent asymptomatique chez les individus immunocompétents, ne nécessitant pas de traitement antiviral. De rares cas graves de primo-infection ont été documentés.

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un syndrome potentiellement mortel qui résulte d'une activation inappropriée du système immunitaire. De nombreux virus peuvent déclencher le SAM, mais le SAM associée au CMV est rarement décrite.

Dans cet article, nous rapportons le cas d'un jeune patient immunocompétent, âgé de 16 ans, qui présente un ictère cholestatique à CMV compliqué d'un SAM, avec une bonne évolution clinico-biologique sous ganciclovir et dexaméthasone injectable. Ce cas souligne l'intérêt de rechercher du CMV en tant qu'agent causal, indépendamment du statut immunitaire, chez un patient atteint d'hépatite, ainsi, il faut savoir évoquer le diagnostic de SAM, devant une aggravation du tableau clinique malgré un traitement bien conduit.

Abstract

Primary infection or reactivation of cytomegalovirus (CMV) can induce in immunocompromised patients a severe disease and can affect multiple organs. On the other hand, the infection is benign and mostly asymptomatic in immunocompetent individuals who do not require antiviral treatment. Rare cases of primary infection have been documented.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a potentially fatal syndrome that results from inappropriate activation of the immune system. Many viral agents are known to trigger HLH but CMV associated HLH is rarely described. In this article, we report the case of a 16-year-old immunocompetent male patient with CMV cholestatic jaundice complicated by HLH, with a good clinical and biological evolution under the ganciclovir and dexamethasone injection. This case report the interest to search for CMV as a causal agent, independently of the immunological status, in a patient having hepatitis. Thus, it is necessary to know how to evoke the diagnosis of HLH, in front of a aggravation of the clinical in spite of a well conducted treatment.

Introduction

Le cytomégalo virus (CMV) est un virus humain ubiquitaire qui appartient à la famille des Herpesviridae et dont la séroprévalence mondiale varie entre 45 % et 100 %. [1] Il s'agit d'un virus latent avec réactivation possible tout au long de la vie. En raison de son tropisme général, le CMV est capable d'infecter la majorité des cellules et d'organes, [2] ses modes de transmission sont variés et divers à savoir, la transmission intra utérine, périnatale et postnatale, la transmission salivaire, sexuelle et sanguine, ainsi qu'une transmission post-transplantation d'organe.

La plupart des primo-infections chez l'enfant et l'adulte immunocompétents sont asymptomatiques ou associées à un syndrome mononucléosique modéré défini par une lymphocytose absolue ou relative avec la présence de lymphocytes atypiques hyperactivés. Chez les patients immunodéprimés ou transplantés, l'infection à CMV est plus fréquente et volontiers plus sévère aussi bien dans les primo-infections que dans les réactivations. [3]

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un désordre histiocytaire rare dont la fréquence est sous-estimée. [4] Elle est caractérisée par une inflammation sévère associée à un orage cytokinique dus à une réponse immunitaire massive mais inefficace à différents antigènes. C'est une maladie dont les caractéristiques cliniques et biologiques sont communes à d'autres syndromes. Le pronostic vital est souvent engagé justifiant une prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide et adéquate. [5]

Méthodologie

Nous rapportons un cas d'hépatite aiguë à CMV associée à un SAM chez un sujet jeune immunocompétent dont le diagnostic a été retenu après avoir exclu les autres causes potentielles, plus fréquentes, d'hépatites aiguës notamment les hépatites virales alphabétiques, médicamenteuses et auto-immunes.

Cas clinique

Il s'agit d'un patient âgé de 16 ans, sans antécédents pathologiques particuliers et ne rapportant pas de prise de médicaments ni de plantes toxiques, admis pour un ictère cutanéomuqueux, un prurit intense et une gingivorragie évoluant depuis 2 mois dans un contexte de fièvre non chiffrée et d'altération de l'état général faite d'asthénie, d'anorexie et d'amaigrissement, associés à une hépatomégalie à l'examen clinique.

Le bilan biologique a montré une cytololyse hépatique avec des transaminases à 2120 UI/mL et à 1701 UI/mL pour l'alanine amino-transférase (ALAT) et l'aspartate amino-transférase (ASAT) respectivement, associée à un syndrome de cholestase mixte avec une bilirubine totale (BT) à 250 mg/L, une bilirubine directe à 150 mg/L, une bilirubine indirecte à 100 mg/L, une augmentation de la phosphatase alcaline (PAL) à 121 UI/L et de la gamma-glutamyl transférase (gamma-GT) à 831 UI/L. Le taux de prothrombine était bas à 42 %. Le reste du bilan biologique a montré une pancytopenie associée à un syndrome inflammatoire modéré avec une ferritinémie à 5226,6 µg/l des et une protéine C réactive légèrement positive à 24 mg/L L'imagerie abdominale (échographie, scanner et bili IRM) était en faveur d'une hépatosplénomégalie homogène associée à une pancréatite stade B de Balthazar d'origine infectieuse.

Dans le cadre du bilan étiologique, les sérologies des hépatites virales A, B, C, D, E, HSV1 et 2 et L'EBV étaient toutes négatives, complétées

par une PCR CMV en temps réel positive et une charge virale plasmatique à 735 UI/ml soit 2,86 Log UI/ml.

Par ailleurs, le bilan des hépatites auto-immunes, de surcharge, le bilan des déficits immunitaires primitif et acquis était négatif.

Le SAM était confirmé au myélogramme montrant des hémophagocytes, permettant de retenir le diagnostic d'hépatite à CMV compliqué de SAM.

Le patient était mis sous 500 mg de ganciclovir en deux perfusions par jour (pendant une durée de 3 semaines) associé à des transfusions de plasma frais congelé

et des injections de dexaméthasone. L'évolution clinique et biologique était favorable avec régression de la cytolyse, de l'ictère et de la cholestase, ainsi que la normalisation des anomalies de l'hémogramme.

Discussion

Le CMV est un virus du groupe des Herpesviridae. L'infection à CMV est habituellement pauci ou asymptomatique chez les adultes immunocompétents. Elle est considérée comme grave chez les sujets immunodéprimés (co-infection HIV), les patients transplantés sous immunosuppresseur et les nouveau-nés. Chez l'hôte immunodéprimé, on peut observer des atteintes graves, pulmonaires, digestives – y compris l'atteinte hépatique –, neurologiques ou rénales. [6] Les manifestations les plus fréquemment rencontrées en cas d'infection par le CMV sont les malaises (67 %) et la fièvre (46 %), associés à des anomalies de la fonction hépatique (69 %) sur le plan biologique, [7] l'ictère est rapporté dans 9 % des cas, [8] les tableaux d'hépatite aiguë cholestatique sont exceptionnels. [9] Ces symptômes persistent jusqu'à 32 semaines, avec une durée moyenne des symptômes de 7,8 semaines. Les atteintes hépatiques d'origine virale sont essentiellement secondaires aux hépatites virales alphabétiques. L'incrimination des Herpesviridae est possible mais reste un diagnostic d'élimination. La démarche diagnostique chez ce patient a permis, dans un premier temps, d'éliminer les causes chirurgicales, infectieuses classiques et auto-immunes. La recherche d'ADN des virus herpes était positive pour le CMV, les tests de détection des IgM manquent de sensibilité et de spécificité dans le cas de primo-infections. [10] Les techniques du diagnostic direct du CMV reposent sur la recherche du virus par culture, de l'antigène pp65 et de l'ADN CMV par des techniques d'amplification génique PCR qualitatives ou quantitatives. Actuellement, la détection avec quantification de l'ADN du CMV plasmatique est largement utilisée pour le diagnostic et le suivi des infections à CMV. Elle reste une technique rapide, sensible, de plus en plus accessible et qui permet

de quantifier la charge virale. Toutefois, les tests sérologiques sont utiles pour déterminer si le patient a eu un contact antérieur avec le CMV, en recherchant les anticorps anti-CMV de type IgG par des techniques Elisa (enzyme-linked immunosorbent assay) et apparentées. Il est parfois nécessaire de recourir à un diagnostic histopathologique de l'infection à CMV.

Par ailleurs, le SAM est une complication rare de l'infection à CMV chez les personnes présentant une immunodéficience acquise ou congénitale. Huit cas de SAM induite par le CMV ont été rapportés chez des immunocompétents. [11] Le diagnostic de SAM secondaire est généralement basé sur les critères fournis dans le guide HLH-2004 de l'Histiocyte Society [12] ou dans le HScore. [13] Selon la directive HLH-2004, il faut réunir 5 des 8 critères suivants : fièvre, splénomégalie, cytopénie (2 ou 3 lignées), hypertriglycémie (triglycides ≥ 265 mg/dl), hypofibrinogénémie ($\leq 1,5$ g/l), hémophagocytose de la moelle osseuse, de la rate ou des ganglions lymphatiques, une activité faible ou nulle des cellules NK, une ferritine élevée (≥ 500 μ g/L) et un taux de CD25 soluble ≥ 2400 UI/ml. [12] Notre patient répondait à 5 des 8 critères de la ligne directrice HLH-2004 pour une SAM secondaire.

Le traitement de l'hépatite à CMV n'est indiqué qu'en cas de formes sévères chez le sujet immunocompétent ou en cas d'immunodépression. Lorsqu'un traitement est nécessaire, il doit être administré pendant au moins deux à trois semaines [14] et initié par voie intraveineuse. Il fait appel au Ganciclovir en première intention, le Foscarnet et l'Aciclovir. Les gammaglobulines anti-CMV peuvent également être envisagées. Le protocole de traitement HLH 2004 comprend l'utilisation de corticostéroïdes, d'étoposide et/ou d'agents immunosuppresseurs tels que la cyclosporine et les immunoglobulines IV. La transplantation de cellules souches est recommandée en cas d'une forme familiale documentée, de maladie récurrente ou progressive malgré un traitement intensif. [12,15]

Conclusion

Ce cas souligne l'intérêt de rechercher du CMV en tant qu'agent causal, indépendamment du statut immunitaire, chez un patient atteint d'hépatite lorsque les signes cliniques et le contexte le justifient, et insister sur l'importance de rechercher l'ADN du CMV par PCR en temps réel, après avoir écarté les causes habituelles.

Ainsi, devant une aggravation progressive du tableau clinique malgré un traitement bien conduit, il faut savoir évoquer le diagnostic de SAM. Ce diagnostic nécessite la mise en œuvre d'un interrogatoire et d'un examen clinique minutieux ainsi que la réalisation des examens biologiques utiles à la confirmation de ce diagnostic.

*Correspondance :

Elghallab Othmane

elghallabothmane@gmail.com

Disponible en ligne : 17 Avril 2023

1 : Service des Maladies Infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd. Université Hassan II. Casablanca. Maroc

© Journal of african clinical cases and reviews 2023

Conflit d'intérêt : Aucun

Références

- [1] Lancini D, Faddy HM, Flower R, Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults. *Med J Aust* 2014 ; 201(10) : 578-80.
- [2] Sinzger C, Digel M, Jahn G. Cytomegalovirus cell tropism. In: *Human cytomegalovirus*. Berlin : Springer, 2008 : 63-83.
- [3] Ducancelle A, Pichard E, Lunel-Fabiani F. Hépatites aiguës virales non alphabétiques. *EMC -Hépatologie*

2013;8(1):1-7 [Article 7-015-B-59].

- [4] Sefsafi Z, Hasbaoui BE, Kili A, Agadr A, Khattab M. Macrophage activation syndrome associated with griscelli syndrome type 2: case report and review of literature. *Pan Afr Med J*. 2018; 29:75.
- [5] Boussaadni YE, Benajiba N, Bousfiha AA, Ailal F. Syndrome d'activation macrophagique compliquant une lymphohistiocytose familiale. *Pan Afr Med J*. 2017; 26:93
- [6] Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Infection à cytomégalovirus pendant la grossesse.
- [7] *JOGC* 2010 ; 240 : 35562.
- [8] Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, Devi R, Rice P. Cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 (12):1603-6.
- [9] Just-Nubling G, Korn S, Ludwig B, Stephan C, Doerr HW, Preiser W. Primary cytomegalovirus infection in an outpatient setting—laboratory markers and clinical aspects. *Infection* 2003;31:318–23.
- [10] Ouandaf A, Chergui H, Seffar M, Chocho Z, Marcil S, Ouazzani H, Kabbaj H. Cholestase secondaire à une infection à cytomégalovirus chez une patiente immunocompétente. *Ann Biol Clin* 2019 ; 77(3) : 323-26 doi:10.1684/abc.2019.1434
- [11] Mazon M, Alain S, Leruez-Ville M, Schnepf N. Infections à cytomégalovirus. In : *Encycl Méd Chir, Maladies infectieuses*. Paris : Elsevier, 2015 : 18.
- [12] Ross P. Elliott, Brian P. Freeman, Jeffery L. Meier, and Rima El-Herte. Acute Cytomegalovirus Illness in an Immunocompetent Adult Causing Intravascular Hemolysis and Suspected Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Case Reports in Infectious Diseases* Vol. 2022, 7 pages
- [13] J. I. Henter, A. Horne, M. Arico et al., "HLH-2004: diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 48, no. 2, pp. 124–131, 2007.
- [14] L. Fardet, L. Galicier, O. Lambotte et al., "Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome," *Arthritis & Rheumatology*, vol. 66, no. 9, pp. 2613–2620, 2014.
- [15] Jensen KO, Angst E, Hetzer FH, Gingert C. Acute cytomegalovirus hepatitis in an immunocompetent host as a reason for upper right abdominal pain. *Case Rep Gastroenterol* 2016 ; 10 : 36-43
- [16] Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich

AH, McClain KL (2011) How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 118(15):4041–4052

Pour citer cet article

O Elghallab, S Nadif, JC Bucumi, H Badi, L Marih, M Sodqi et al. Hépatite à CMV associée à un syndrome d'activation macrophagique chez un jeune immunocompétent. *Jaccr Infectiology* 2023;5(1):9-13