

LA MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE : UNE CAUSE ATYPIQUE DE CHOLÉCYSTITE AIGUË ALITHIASIQUE

DIOP C (1), PIRONET M (2), DESCY J (1), MISTRETTA V (1), PERUGINI P (3)

RÉSUMÉ : Le virus d'Epstein-Barr (aussi appelé EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, est un virus qui infecte la majorité de la population mondiale. L'infection se présente sous plusieurs formes, soit, le plus souvent, asymptomatique, soit avec une fièvre accompagnée d'une pharyngite et de lymphadénopathies. Une des rares complications de la mononucléose infectieuse est la cholécystite aiguë alithiasique, une inflammation de la vésicule biliaire, caractérisée par une ischémie et une cholestase importante. Le diagnostic de cette pathologie est réalisé par imagerie et la détermination de la cause peut s'avérer compliquée. Nous présentons ici le cas clinique d'une cholécystite aiguë alithiasique chez une jeune femme de 21 ans. Ce cas nous permet de mettre en lumière une complication rare de l'infection par l'EBV, probablement sous-diagnostiquée, et démontre l'utilité d'interpréter les tests hépatiques ainsi que la formule leucocytaire en relation avec les résultats d'une imagerie.

MOTS-CLÉS : *Cholécystite alithiasique - EBV - Infection - Cholécystectomie*

INFECTIOUS MONONUCLEOSIS : AN ATYPICAL CAUSE OF ACUTE ALITHIASIC CHOLECYSTITIS

SUMMARY : The Epstein-Barr virus (also known as EBV), responsible for infectious mononucleosis, is a virus that infects the majority of the world's population. Infection occurs in several forms, most often asymptomatic, or as a fever accompanied by pharyngitis and lymphadenopathies. A rare complication of infectious mononucleosis is acute acalculous cholecystitis, an inflammation of the gallbladder characterized by ischaemia and severe cholestasis. The diagnosis of this pathology is made by imaging, but determining the cause may be tricky. We present here the case of acute acalculous cholecystitis in a 21-year-old woman. This case highlights a rare complication of EBV infection that is probably under-diagnosed, and demonstrates the usefulness of interpreting liver tests and leukocyte count in association with imaging findings.

KEYWORDS : *Acalculous cholecystitis - EBV - Infection - Cholecystectomy*

INTRODUCTION

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un virus à ADN appartenant à la famille des *Herpesviridae*. Environ 90 % de la population mondiale est infectée par ce virus et sa manifestation la plus courante est la mononucléose infectieuse (1, 2). Cette infection est le plus souvent asymptomatique, mais elle peut également se présenter sous la forme d'une fièvre, de lymphadénopathies et d'une pharyngite, tous symptômes auto-résolutifs (1, 2). Dans de rares cas, d'importantes complications peuvent survenir, tels qu'une hépatite, une rupture de la rate ou encore une obstruction des voies aériennes supérieures (1, 2). La cholécystite aiguë alithiasique (CAA) due à l'EBV est une complication rare, surtout chez les adultes, mais le plus souvent bénigne avec une résolution rapide (3, 4).

Dans cet article, nous rapportons un cas d'hépatite associée à une CAA causée par une mononucléose infectieuse chez une jeune femme.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Une femme de 21 ans se présente aux urgences pour des douleurs abdominales qui durent depuis 2 semaines, majorées 10 jours auparavant et réfractaires aux antidouleurs. Elle souffre également de nausées sans vomissements ni diarrhées et présente une pyrexie depuis 3 jours, avec un maximum à 38°C. À l'examen clinique, la patiente est bien éveillée et orientée, elle ne présente pas d'adénopathies; cependant, elle a un abdomen sensible avec un signe de Murphy. La prise de sang révèle un syndrome inflammatoire avec une CRP à 18,2 mg/L (N : < 5mg/L) et une leucocytose à 17.300 globules blancs/mm³ (N : 3.800 - 11.000 globules blancs/mm³), avec une prédominance de lymphocytes, dont 12 % des lymphocytes sont activés (Figure 1). Une importante cholestase avec cytolyse hépatique est également observée : TGO à 425 U/L (N : 10 - 35 U/L), TGP à 510 U/L (N : 10 - 35 U/L), gamma-GT à 113 U/L (N : 5 - 39 U/L), bilirubine totale à 3,1 mg/dL (N : 0 - 1.2 mg/dL), bilirubine directe à 2,5 mg/dL (N : 0 - 0.3 mg/dL), phosphatases alcalines à 324 U/L (N : 35 - 104 U/L) et LDH à 632 U/L (N : 135 - 250 U/L). Un scanner abdomino-pelvien est immédiatement réalisé et met en évidence une stéatose hépatique diffuse, qui pourrait être un signe scanographique d'hépatite, ainsi qu'une petite vésicule biliaire alithiasique présentant néanmoins un épaississement pariétal avec rehaussement intense et

(1) Laboratoire de Biologie Clinique, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

(2) Service des Urgences, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

(3) Service de Chirurgie abdominale, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.

Figure 1. Image d'un lymphocyte activé observé au niveau de la prise de sang effectuée aux urgences

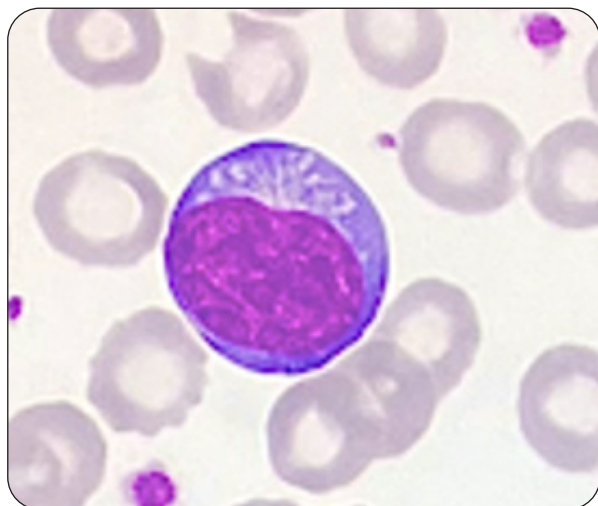


Figure 2. Tomodensitométrie abdomino-pelvienne réalisée aux Urgences chez la patiente (flèche)



une infiltration de la graisse avoisinante plaçant pour une cholécystite aiguë (Figure 2).

La patiente est hospitalisée dans le service de chirurgie pour le suivi de sa prise en charge : traitement par antibiothérapie (amoxicilline-acide clavulanique) et prise en charge chirurgicale si déstabilisation hémodynamique. Au vu de la perturbation de ses tests hépatiques et de la cholestase, une écho-endoscopie associée à une cholangio-pancréatographie endoscopique (CPRE) au besoin est programmée le lendemain.

L'écho-endoscopie réalisée confirme l'absence de lithiases cholédociennes. Cependant, l'aspect fortement inflammatoire de la vésicule qui présente une paroi feuilletée et pré-perforative motive l'indication opératoire. En raison de la formule leucocytaire et de la perturbation des tests hépatiques, une étiologie virale est suspectée et plusieurs sérologies sont également réalisées : Cytomégalovirus (CMV), hépatite A/B/C et une recherche d'anticorps hétérophiles (Monospot) ainsi qu'une sérologie EBV. Seuls le Monospot et la sérologie EBV sont revenus positifs, pour les IgM et les IgG, témoignant très probablement d'une infection récente à EBV et suggérant que la CAA soit une complication de cette infection.

Au vu de la présentation clinique, des douleurs abdominales, des résultats de l'écho-endoscopie, de la cholestase importante et sans amélioration clinique, il a été décidé de procéder à une cholécystectomie laparoscopique sous anesthésie générale le 3^{ème} jour d'hospitalisation. En post-opératoire, la patiente a présenté

une évolution favorable avec une résolution de la fièvre. Elle a néanmoins gardé des douleurs assez importantes mises sur le compte de l'hépatite associée à la cholécystite, comme le suggère une résolution lente des tests hépatiques. L'évolution biologique montre une régression du syndrome inflammatoire se traduisant par une diminution du taux de globules blancs ainsi qu'une normalisation de la CRP, une normalisation de la formule leucocytaire et une disparition des lymphocytes activés. Cependant, les tests hépatiques montrent toujours une cytolyse et une cholestase lentement résolutive. Le traitement antibiotique est stoppé 4 jours après la cholécystectomie et la patiente est autorisée à quitter l'hôpital pour poursuivre sa convalescence à domicile, avec une consultation de suivi la semaine suivante. Lors de ses bilans de suivi, on constate toujours une cholestase et une cytolyse, qui ne se normaliseront que 4 semaines après la chirurgie et l'hospitalisation.

DISCUSSION

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un virus qui infecte 90 % de la population mondiale. Dans les pays en voie de développement, l'EBV touche principalement les enfants, à un âge où l'infection est le plus souvent asymptomatique, mais dans les pays développés, il touche surtout les adolescents qui vont développer une mononucléose (5). La prévalence de la maladie est légèrement plus importante chez les femmes que les hommes (2).

Ce virus infecte les cellules épithéliales et les lymphocytes B de l'oropharynx puis se réplique et prolifère dans le reste du corps (1, 2). Il est présent dans la salive et va donc se transmettre par la toux, le partage de nourriture et l'échange de baisers, d'où son surnom la «maladie du baiser» (1). L'infection est le plus souvent asymptomatique, mais peut se présenter, après une période d'incubation allant de 4 à 7 semaines, sous la forme d'une mononucléose infectieuse. Celle-ci est caractérisée par une triade symptomatique : fièvre, pharyngite et lymphadénopathies. La mononucléose est une infection auto-résolutive; cependant, dans de rares cas, on peut observer des complications précoces telles qu'une hépatite, une rupture de la rate et une obstruction des voies aériennes supérieures, ou tardives telles que des syndromes lymphoprolifératifs, une sclérose en plaque, une infection chronique à EBV ou encore une CAA (1-3, 5-9).

La CAA est une maladie sévère inflammatoire et nécrotique de la vésicule biliaire qui représente 3 à 10 % des cholécystites aiguës. Elle est observée, principalement, chez les patients gravement malades, suite à un traumatisme, une intervention chirurgicale, une septicémie ou encore des brûlures importantes (10, 11). Une CAA causée par une infection virale (EBV, CMV, hépatite A, Dengue ou encore Zika virus) est fréquente chez les enfants, mais rare chez les adultes (4). En 2015, Agergaard et Larsen (5) ont réalisé une revue de la littérature sur tous les cas de CAA chez les patients souffrant d'une mononucléose infectieuse : sur les 26 cas rapportés chez des adultes, tous sauf un concernaient des jeunes femmes, tout comme la majorité des cas rapportés depuis, évoquant ainsi une prédominance de cette complication chez les femmes.

L'étiologie de la CAA est complexe et multifactorielle, mais inclut surtout des anomalies fonctionnelles et structurelles entraînant une stase biliaire et une ischémie de la vésicule biliaire. Dans les cas causés par l'EBV, la physiopathologie n'est pas entièrement comprise. Certains mécanismes identifiés sont considérés comme les causes les plus probables de la CAA : la cholestase résultante de l'infection virale qui va provoquer la libération de cytokines virales pro-inflammatoires et l'invasion de la muqueuse biliaire par l'EBV (7, 10-12).

D'un point de vue clinique, on ne peut distinguer la CAA d'une cholécystite aiguë lithiasique, les symptômes n'étant pas spécifiques. Ainsi, le patient peut présenter des douleurs abdominales au niveau du quadrant supérieur droit (signe de Murphy), de la fièvre, une leucocy-

tose et une augmentation du taux des enzymes hépatiques (3, 4, 10-13). Une imagerie est donc nécessaire pour poser le diagnostic de la CAA. On va y déterminer l'épaisseur de la paroi, la présence de liquide péri-hépatique ou encore des œdèmes sous-séreux. L'échographie est la méthode de choix, mais un CT-scan peut également permettre de poser le diagnostic (10, 11). Il est cependant moins sensible dans la détection des lithiases.

Dans les différents cas rapportés de patients souffrant de CAA causée par l'EBV, la majorité présentaient des douleurs abdominales intenses, une fièvre, une altération des tests hépatiques avec une élévation des transaminases, de la bilirubine et de la phosphatase alcaline, ainsi qu'une sérologie EBV positive, évoquant une infection récente (3, 5).

La CAA est associée à une mortalité élevée, pouvant aller de 10 % en cas de diagnostic précoce jusqu'à 90 % en cas de diagnostic tardif, d'où l'importance de poser le diagnostic et d'intervenir rapidement. Les traitements de la CAA sont le drainage de la vésicule biliaire ou la cholécystectomie par laparoscopie (10, 11). Cependant, les CAA dues à l'EBV sont majoritairement bénignes et auto-résolutives, ne nécessitant pas toujours une intervention chirurgicale. En effet, Kottanattu et coll. (3) ont réalisé une revue de leurs cas entre 1966 et 2016 et les 37 cas rapportés ont guéri sans intervention chirurgicale. Il en va de même pour la revue d'Agergaard et Larsen (5) dans laquelle, sur les 26 cas rapportés, un seul a été traité par cholécystectomie. La chirurgie peut tout de même être envisagée en cas de douleurs abdominales insoutenables et sans amélioration de l'état clinique après plusieurs jours de traitement symptomatique (4, 13). Un traitement antibiotique n'est également pas indispensable au vu de l'étiologie virale, mais doit être envisagé en cas de perforation de la vésicule et risque d'infections bactériennes secondaires. Un traitement antiviral ne montre pas d'amélioration et n'est donc pas utilisé. Le traitement le plus commun est donc simplement symptomatique, comprenant des antidouleurs, des antipyrétiques et une hydratation du patient (3-5, 7-9, 14).

Le cas que nous rapportons ici concerne une jeune femme, confirmant le caractère prédominant de la CAA causée par l'EBV dans cette tranche de la population. Elle présentait également les symptômes cliniques et biologiques caractéristiques de cette maladie, bien que du point de vue de la mononucléose, un seul des symptômes de la triade classique a été mis en évidence (fièvre). La particularité de sa prise en charge a été la cholécystectomie, justifiée par

les importantes douleurs et la cholestase, ainsi que l'aspect en écho-endoscopie. Par la suite, tout comme dans les cas rapportés dans la littérature, on a observé une guérison complète de la patiente. Cependant, celle-ci va prendre plusieurs semaines, en raison de l'importante hépatite causée par le virus de l'EBV, ralentissant ainsi un rétablissement complet.

IMPLICATIONS CLINIQUES

- Le cas présenté ici met en lumière de rares mais importantes, et probablement sous-diagnostiquées, complications de la mononucléose infectieuse : la cholécystite aiguë alithia-sique et l'hépatite.

- Leur mise en évidence doit allier une recherche par imagerie ainsi qu'une prise de sang complète, incluant un hémogramme complet, des tests hépatiques et des sérologies infectieuses, chez toute personne présentant une clinique atypique de mononucléose, des douleurs abdominales et plus particulièrement chez les jeunes femmes.

- Contrairement à la CAA observée chez les patients sévèrement atteints, la CAA suite à une infection par l'EBV présente une gravité moindre dans la majorité des cas et la prise en charge clinique peut se limiter à un simple traitement symptomatique des douleurs et de la fièvre. Une opération n'est à envisager qu'en cas de douleurs insoutenables et/ou risque de perforation de la vésicule biliaire.

- Un suivi de l'état clinique et des tests hépatiques du patient est nécessaire, car selon le caractère plus ou moins important de l'hépatite, les tests peuvent prendre un certain temps avant de se normaliser.

CONCLUSION

Ce cas clinique permet de mettre en lumière un cas de CAA causée par le virus d'Epstein-Barr, une affection rare mais de mieux en mieux documentée. Comme l'EBV est probablement une cause sous-diagnostiquée, il est nécessaire pour les patients souffrant de mononucléose avec une présentation clinique atypique et avec une altération importante des tests hépatiques, d'avoir une recherche complète de complications incluant une imagerie, surtout les jeunes femmes avec des douleurs abdominales. Cependant, comme la sévérité de cette maladie est moindre en comparaison aux cas de CAA classiques, la prise en charge peut consister

simplement en un traitement symptomatique et ne requiert pas, dans la majorité des cas, une prise en charge chirurgicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract* 2019;**20**:62.
2. Hoover K, Higginbotham K. Epstein-Barr Virus. [Updated 2023 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559285/>
3. Kottanattu L, Lava SAG, Helbling R, et al. Pancreatitis and cholecystitis in primary acute symptomatic Epstein-Barr virus infection – systematic review of the literature. *J Clin Virol* 2016;**82**:51-55.
4. Young C, Lampe R. Primary Epstein-Barr virus infection in an adolescent female complicated by acute acalculous cholecystitis. *Cureus* 2019;**11**:e5044.
5. Agergaard J, Larsen CS. Acute acalculous cholecystitis in a patient with primary Epstein-Barr virus infection: a case report and literature review. *Int J Infect Dis* 2015;**35**:67-72.
6. Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. *Clin Microbiol Rev* 2011;**24**:193-209.
7. Bolis V, Karadedos C, Chiotis I, et al. Atypical manifestations of Epstein-Barr virus in children: a diagnostic challenge. *J Pediatr (Rio J)* 2016;**92**:113-21.
8. Gagneux-Brunon A, Suy F, Pouvaret A, et al. Acute acalculous cholecystitis, a rare complication of Epstein-Barr virus primary infection: Report of two cases and review. *J Clin Virol* 2014;**61**:173-5.
9. Yesilbag Z, Karadeniz A, Kaya FO. Acute acalculous cholecystitis: a rare presentation of primary Epstein-Barr virus infection in adults—case report and review of the literature. *Case Rep Infect Dis* 2017;**2017**:1-5.
10. Huffman JL, Schenker S. Acute acalculous cholecystitis: a review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;**8**:15-22.
11. Fu Y, Pang L, Dai W, et al. Advances in the study of acute acalculous cholecystitis: a comprehensive review. *Dig Dis* 2022;**40**:468-78.
12. Cameron A, Akilan K, Carr D. Infectious mononucleosis - not always a benign condition: a case report of infectious mononucleosis-associated acute acalculous cholecystitis. *CJEM* 2019;**21**:154-6.
13. Rezkallah KN, Barakat K, Farrah A, et al. Acute acalculous cholecystitis due to primary acute Epstein-Barr virus infection treated with laparoscopic cholecystectomy; a case report. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;**35**:189-191.
14. Ono S, Kobayashi T, Nishio K. A case of acute acalculous cholecystitis during infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus in a young woman. *Kansenshogaku Zasshi* 2016;**90**:330-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Diop C, Laboratoire de Biologie Clinique, Clinique André Renard, Herstal, Belgique.
Email : coumba.diop@andrerenard.be