

## Anémie sévère et lymphadénopathie

# Un malheur ne vient jamais seul

Tudor Cosma<sup>a\*</sup>; Kamilla Kilanowski<sup>a\*</sup>; Tilo Niemann<sup>b</sup>; Maria Wertli<sup>a</sup>; Michael Greiner<sup>a</sup><sup>a</sup> Département für Innere Medizin, Kantonsspital Baden, Baden; <sup>b</sup> Institut für Radiologie, Kantonsspital Baden, Baden

\* Co-premiers auteurs

## Motif de présentation

Une patiente de 43 ans, récemment immigrée d'Europe de l'Est, a été adressée en urgence à notre clinique par son médecin de famille en raison d'une anémie sévère (34 g/L). Pour des raisons financières, elle n'avait pas bénéficié d'un suivi médical pendant des années. Elle a signalé une fatigue, une dyspnée d'effort, des sueurs nocturnes et une perte de poids de 74 à 58 kg en un an. Depuis six mois, elle présentait également des saignements vaginaux tous les deux jours, un écoulement verdâtre des deux mamelons et un gonflement indolore des ganglions lymphatiques au niveau du cou et de l'aîne. À l'exception d'un antécédent d'hépatite B, la patiente avait toujours été en bonne santé et ne prenait aucun médicament. Elle a fait état d'un tabagisme continu de 45 paquets-années, de rapports sexuels non protégés et d'une anamnèse positive d'exposition à la tuberculose.

À l'examen clinique, la patiente, dans un état général nettement diminué, présentait une tachycardie limite (100/minute), une pression artérielle normale (107/51 mm Hg) et une saturation en oxygène en air ambiant adéquate, et elle était afebrile. Le tégument pâle présentait des plaies de grattage au dos et au menton. L'auscultation cardiopulmonaire était sans particularité. L'abdomen était souple et indolore, la loge rénale droite était légèrement douloureuse à la percussion. Le foie et la rate n'étaient pas hypertrophiés à la palpation. Une lymphadénopathie cervicale, sous-mandibulaire, axillaire et inguinale indolore était présente. Les seins ne présentaient aucune anomalie à la palpation, la stimulation entraînait l'écoulement d'une petite quantité de sécrétions verdâtres des deux côtés.

Les analyses de laboratoire ont révélé une anémie ferriprive prononcée, avec une hémoglobine de 34 g/L et une ferritine de 3,87 ng/ml. Les thrombocytes étaient légèrement augmentés (479 000/ $\mu$ l), tandis que les leucocytes (7430/ $\mu$ l), la différenciation leucocytaire et la CRP (1,1 mg/l) étaient normaux. La créatinine (65  $\mu$ mol/l) et les transaminases (ASAT 10 U/l, ALAT 6 U/l) étaient également sans particularité (tab. 1).

## Commentaire

En résumé, il s'agit d'une patiente de 43 ans, jusque-là en bonne santé, qui présente des sueurs nocturnes, une perte de poids et une lymphadénopathie généralisée depuis plusieurs mois, ainsi qu'une anémie ferriprive sévère avec saignements vaginaux. Le diagnostic différentiel de cette présentation clinique est vaste. Les principales catégories sont les maladies malignes, infectieuses et auto-immunes. La catégorie des maladies malignes comprend d'une part les lymphomes et les leucémies, et d'autre part les tumeurs métastatiques. Il convient ici d'envisager en premier lieu un cancer du col de l'utérus en raison des saignements utérins ou un cancer du sein en raison des sécrétions mammaires. Parmi les diagnostics différentiels infectieux figurent en priorité le VIH, la syphilis ou la tuberculose sur la base des antécédents de la patiente (rapports sexuels non protégés, hépatite B, antécédents familiaux positifs de tuberculose). Cepen-

dant, en présence d'une lymphadénopathie généralisée avec des symptômes systémiques, un spectre plus large d'agents pathogènes entre en ligne de compte: bactéries (mycobactéries non tuberculeuses, brucellose, tularémie, bartonellose, typhus), champignons (histoplasmose, cryptococcose), parasites (toxoplasmose) ou virus (virus d'Epstein-Barr, cytomegalovirus). Des maladies auto-immunes ou inflammatoires – comme le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde ou la sarcoïdose – peuvent également provoquer des symptômes similaires [1, 2]. Une lymphadénopathie généralisée peut en outre être provoquée par des médicaments (aspirine, allopurinol, antibiotiques, anticonvulsivants) ou des vaccins, mais la patiente a nié toute prise de médicaments. Enfin, en cas d'écoulement mamelonnaire, il faut aussi envisager des causes endocriniennes, comme une hyperprolactinémie. Toutefois, au vu des autres symptômes et résultats, les causes endocriniennes primaires sont moins probables.

## Examens diagnostiques initiaux

Face à une dynamique indéterminée de l'anémie symptomatique, sa clarification était prioritaire. Après l'administration d'un concentré érythrocytaire et d'1 g de fer par voie intraveineuse, un examen gynécologique a été réalisé, révélant la présence d'un fibrome utérin de 20×16 mm, considéré comme la cause des saignements.

## Commentaire

En cas d'anémie ferriprive avérée, une supplémentation en fer peut être instaurée avant même d'en avoir déterminé l'étiologie. En cas d'anémie symptomatique sévère, une transfusion de concentrés érythrocytaires peut en outre être indiquée [3]. En raison du manque de preuves, il n'existe pas de limites de transfusion universellement acceptées pour l'anémie ferriprive chronique. Certaines instances ne recommandent la transfusion qu'en cas d'instabilité hémodynamique ou de symptômes d'hypoxie (angine de poitrine, syncope) [4]. En l'absence de suspicion d'hémorragie aiguë, l'administration d'un seul concentré érythrocytaire suffit souvent à corriger les symptômes. La correction ultérieure de l'anémie passe principalement par la supplémentation en fer et par le traitement causal respectif de la carence en fer [4].

## Examens diagnostiques complémentaires

La lymphadénopathie a ensuite été évaluée. Une tomodensitométrie (TDM) thoracique et abdominale avec produit de contraste a révélé une lymphadénopathie axillaire, hilare, médiastinale, para-aortique et inguinale (fig. 1). Une tumeur primaire n'a pas été détectée. Au niveau pulmonaire, il y avait des signes clairs de bronchite chronique exacerbée, notamment dans le lobe moyen et la lingula, ainsi que dans le lobe inférieur gauche.

Une biopsie des ganglions lymphatiques axillaires a été programmée. Dans le sang (tab. 2), suite à un test de dépistage du VIH positif, le test de confirmation a mis en évidence des anticorps anti-VIH-1 et une charge virale de 33 400 copies/ml, avec un nombre de cellules CD4 de 374/ $\mu$ l. La sérologie de la syphilis était positive (TPHA 1:40 960, RPR 1:32). De plus, une hépatite B sous contrôle immunitaire ainsi que d'anciennes infections par le cytomégalovirus et par *Toxoplasma gondii* ont été constatées. Le test de libération d'interféron  $\gamma$  et la recherche de *M. tuberculosis* par PCR dans les crachats étaient négatifs. Les cultures de prélèvements répétés de crachats n'ont pas montré de croissance de mycobactéries. En raison de l'anémie avec une infection par le VIH, une infection par le parvovirus B19 a également été exclue par PCR. Les cultures des sécrétions mamelonnaires ont montré une croissance de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). La

Tableau 1: Valeurs de laboratoire à l'admission

	Valeur à l'admission	Plage de référence
Érythrocytes	2,34 mio./ $\mu$ l	3,88–4,99 mio./ $\mu$ l
Hémoglobine	34 g/L	123–158 g/L
Hématocrite	15%	34–47%
MCV	65 fl	80–100 fl
MCH	15 pg	28–33 pg
Leucocytes	7430/ $\mu$ l	3700–11 200/ $\mu$ l
Thrombocytes	479 000/ $\mu$ l	150 000–450 000/ $\mu$ l
Ferritine	3,87 ng/ml	13–150 ng/ml
CRP	1,1 mg/l	<5 mg/l
Créatinine	65 $\mu$ mol/l	44–80 $\mu$ mol/l
Sodium	133 mmol/l	135–145 mmol/l
Potassium	4,1 mmol/l	3,5–4,8 mmol/l
Calcium	2,18 mmol/l	2,15–2,50 mmol/l
ASAT	14 U/l	10–35 U/l
ALAT	6 U/l	10–35 U/l
$\gamma$ GT	10 U/l	6–42 U/l
Phosphatase alc.	125 U/l	35–105 U/l
Bilirubine	3 $\mu$ mol/l	3–20 $\mu$ mol/l



Figure 1: Tomodensitométrie: lymphadénopathie A) et B) hilare, C) axillaire et D) inguinale.

## Case Report

prolactine et la TSH étaient normales. La mammographie et l'échographie mammaire étaient sans particularité. L'examen cytologique des frottis mammaires et cervicaux n'a révélé aucun signe de malignité. Le frottis vaginal a montré une croissance de *Gardnerella vaginalis*. Le dépistage des maladies sexuellement transmissibles par PCR était positif pour *Trichomonas vaginalis* et négatif pour *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

## Commentaire

D'une part, une infection par le VIH avérée explique la lymphadénopathie; d'autre part, la probabilité d'autres maladies pouvant provoquer ce tableau clinique augmente dans ce contexte. La majorité (>90%) des cas de certaines maladies opportunistes comme la cryptococcose, l'histoplasmose ou les infections à *Mycobacterium avium* surviennent lorsque le nombre de CD4 est inférieur à 200/μl; en cas de lymphadénopathie avec un nombre de CD4 plus élevé, les lymphomes, les sarcomes de Kaposi, la maladie de Castleman et la tuberculose ainsi que l'infection par le VIH elle-même sont au premier plan [5, 6].

La lymphadénopathie généralisée est une manifestation caractéristique de l'infection par le VIH. Le VIH – un virus lymphotrope – peut être détecté dans les ganglions lymphatiques régionaux très rapidement après l'infection. Après quelques jours, il se produit une virémie et une colonisation durable des autres groupes de ganglions lymphatiques. Le VIH peut entraîner des symptômes constitutionnels (fièvre, diarrhée, perte de poids) à tous les stades de la maladie: de l'infection aiguë au syndrome cachectique à un stade avancé de la maladie [7, 8]. Une perte de poids significative est souvent observée relativement tôt dans l'évolution de la maladie, avant l'apparition d'une immunosuppression pertinente [8].

Un traitement antirétroviral est recommandé dès lors qu'une infection par le VIH est diagnostiquée, quel que soit le stade de la maladie, plusieurs études ayant démontré au cours de la dernière décennie un avantage en termes de morbidité et de mortalité ainsi qu'une réduction de la transmission [9].

## Traitement

Un traitement antirétroviral par bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Biktarvy®) a été instauré. Étant donné que l'état général s'est entre-temps amélioré, il a été décidé, conformément au souhait de la patiente, de renoncer dans un premier temps à la biopsie des ganglions lymphatiques et de surveiller étroitement l'évolution sous traitement antirétroviral. Une lymphadénopathie généralisée en cas de syphilis – correspondant à une syphilis secondaire – est traitée par une dose unique de benzathine benzylpénicilline. Le VIH ayant été considéré comme la cause la plus probable de la lymphadénopathie en l'absence d'autres symptômes de syphilis, le traitement a été pro-

longé pour une syphilis latente de durée indéterminée (benzathine benzylpénicilline intramusculaire hebdomadaire pendant trois semaines). En raison de l'écoulement vaginal, la trichomonase et la vaginose bactérienne ont été traitées par métronidazole oral. En l'absence de signes cliniques de mastite et après un examen radiologique, cytologique et endocrinologique normal, les sécrétions mamelonnaires verdâtres bilatérales correspondaient le plus vraisemblablement à une sécrétion mamelonnaire physiologique.

En résumé, la fatigue, la dyspnée d'effort, la perte de poids, les sueurs nocturnes et la lymphadénopathie généralisée nous ont amenés à diagnostiquer une infection par le VIH, une

Tableau 2: Analyses infectiologiques

	Résultat	Plage de référence (si applicable)
Anti-VIH (IgG) + antigène p24	Positif	
Anticorps VIH-1 (immunoblot)	Positif	
Anticorps VIH-2 (immunoblot)	Négatif	
ARN du VIH-1 (sang)	33 400 copies/ml	
Test de résistance VIH	Pas de résistance	
Lymphocytes T auxiliaires CD4	374/μl	
TPHA*	1:40 960	<1:80
RPR*	1:32	<1:1
PCR <i>M. tuberculosis</i> dans les crachats	Négatif	
Culture de mycobactéries dans les crachats	Négatif	
Test sanguin IFNγ Quantiferon	<0,4 U/l	<0,4 U/l
Anti-HBc (IgG/IgM)	Positif	
Antigène anti-HBs	187 U/l	<10 U/l
Antigène HBs	Négatif	
Dépistage anti-VHC	Négatif	
CMV-IgG	176 U/ml	<12 U/ml
CMV-IgM	6,6 U/ml	<18 U/ml
Toxoplasmose-IgG	40,7 U/ml	<7 U/ml
Toxoplasmose-IgM	<3 U/ml	<6 U/ml
Parvovirus B19, PCR quantitative	Sous le seuil de détectabilité	

\* Le diagnostic de la syphilis repose sur deux types de tests sérologiques: un procédé spécifique (ici le test d'hémagglutination *Treponema Pallidum*), qui reste généralement positif à vie même après le traitement de la maladie, et un procédé non spécifique (ici le Rapid Plasma Reagin Test), qui quantifie grossièrement l'activité de la maladie.  
CMV = cytomegalovirus, antigène HBc = antigène de la capsid de l'hépatite B, antigène HBs = antigène de surface de l'hépatite B

anémie sévère avec des saignements utérins anormaux dus à un fibrome utérin ainsi qu'une syphilis, et nous avons pu exclure d'autres causes de ces troubles. Un contrôle par TDM deux mois après le début du traitement a montré une nette régression de la lymphadénopathie. La patiente a signalé une absence presque totale de symptômes. Après plusieurs suppléments en fer et sous traitement par désogestrel oral et acide tranexamique, une augmentation adéquate de l'hémoglobine a été observée initialement, mais en raison de la persistance partielle de saignements utérins anormaux avec des valeurs d'hémoglobine fluctuantes, une hystérectomie est toutefois prévue comme traitement définitif.

### Conclusion

L'incidence du VIH en Suisse a nettement diminué depuis les années 1990. En 2021, 318 nouveaux cas ont été déclarés, dont un quart chez des femmes – dans la grande majorité des cas après des contacts hétérosexuels. Alors que les cas sont souvent découverts à un stade précoce chez les personnes originaires de Suisse grâce au dépistage, des stades avancés de la maladie sont plus souvent détectés chez les personnes immigrées [10]. Avec les multiples manifestations de l'infection virale et un risque accru d'un large éventail d'autres maladies infectieuses et néoplasiques, mais aussi auto-immunes et cardiovasculaires, le dépistage du VIH fait toujours partie des examens à effectuer pour clarifier la plupart des troubles systémiques inexplicables.

### Take-Home Message

- Une anémie ferriprive est traitée en premier lieu par une supplémentation en fer; la transfusion de concentrés érythrocytaires doit se baser principalement sur les symptômes et pas seulement sur les valeurs limites.
- Une lymphadénopathie généralisée avec des symptômes systémiques présente un large diagnostic différentiel avec des maladies néoplasiques, infectieuses et auto-immunes.
- La lymphadénopathie généralisée est une manifestation très fréquente de l'infection par le VIH. D'autres causes favorisées par le VIH doivent également être envisagées.

### Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

### Conflict of Interest Statement

TN: Grant from UZH sustainability funding and Guerbet AG research support, speaker for Siemens Healthineers. Les autres auteures et auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

### Author Contribution

Concept: TC, KK, MW, MG; visualisation: TC, TN; rédaction/révision/édition: TC, KK, TN, MW, MG; supervision: MG. Tous les auteurs et auteures ont lu le manuscrit soumis et sont coresponsables de tous les aspects du travail.

### Références

- 1 Gaddey HL, Riegel AM. Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016 Dec;94(11):896–903.
- 2 Brown JR, Skarin AT. Clinical mimics of lymphoma. *Oncologist*. 2004;9(4):406–16.
- 3 Snook J, Bhala N, Beales IL, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults. *Gut*. 2021 Nov;70(11):2030–51.
- 4 Callum JL, Waters JH, Shaz BH, Sloan SR, Murphy MF. The AABB recommendations for the Choosing Wisely campaign of the American Board of Internal Medicine. *Transfusion*. 2014;54(9):2344–52.
- 5 Clinicalinfo.HIV.gov [Internet]. Rockville: Panel on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, HIV Medicine Association, and Infectious Diseases Society of America [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-opportunistic-infections/whats-new>. [Pages H-1, K-1, O-1, P-1, W-1, X-1, Y-1, CC-1].
- 6 Meister A, Hentrich M, Wyen C, Hübel K. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018 Jul;101(1):119–26.
- 7 Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med*. 1998 Jul;339(1):33–9.
- 8 Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA, Mayer KH. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis*. 2006 Mar;42(6):836–42.
- 9 EACS Society [Internet]. Brussels: EACS Guidelines version 11.1, October 2022 [cited 2023 Sep 19]. Available from: [https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1\\_final\\_09-10.pdf](https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf).
- 10 OFSP-Bulletin 45 du 7 novembre 2022. Infections sexuellement transmissibles et hépatites B/C en Suisse en 2021: survol épidémiologique. ISSN 1420-4266.

### Correspondance

Tudor Cosma  
Kantonsspital Baden,  
Im Ergel 1,  
CH-5404 Baden  
[tudor.cosma\[at\]ksb.ch](mailto:tudor.cosma[at]ksb.ch)