

Anaplasmose granulocytaire humaine compliquée d'un syndrome hémophagocytaire et d'une coinfection

Danyal Ladha MD, Roy Khalife MD MEd (sc. santé), Brian Hummel MD, Andrew Pursell MD PhD

■ Citation : *CMAJ* 2022 December 19;194:E1685-8. doi : 10.1503/cmaj.220638-f

Voir la version anglaise de l'article ici : www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.220638

Un homme de 74 ans atteint d'insuffisance rénale terminale a été hospitalisé au printemps après une syncope survenue durant une séance d'hémodialyse; il était revenu la veille de sa maison de campagne de l'est de l'Ontario. Dans les 24 heures suivant son admission, il a fait de la fièvre (38,6 °C) et de la tachycardie (101 battements/min). À l'examen, il était confus et il n'avait pas de raideur de la nuque, ni d'ictère, ni de troubles cardiorespiratoires, ni de lymphadénopathie, ni d'hépatosplénomégalie, ni de douleur abdominale. Les premières analyses de laboratoire étaient normales (tableau 1), à l'exception d'une légère anémie et d'une faible élévation du taux d'aspartate aminotransférase; les tomogrammes de la tête, du thorax, de l'abdomen et du bassin étaient également normaux. Un diagnostic provisoire de septicémie a été posé et le patient a commencé à recevoir de la pipéracilline-tazobactam et de la vancomycine, par voie intraveineuse (i.v.).

L'état clinique du patient s'est dégradé au cours des 4 jours suivants; il a présenté des épisodes de fièvre forte (jusqu'à 40,1 °C) et une détérioration de l'état de conscience. Il est devenu hypotendu, et on l'a transféré à l'unité des soins intensifs pour lui administrer des vasopresseurs et l'intuber. L'antibiothérapie a été modifiée et est passée à une association d'acyclovir, d'ampicilline, de ceftriaxone et de vancomycine, i.v., comme traitement empirique d'une possible méningoencéphalite. Les analyses de laboratoire ont révélé de l'anémie, une thrombocytopenie, une transaminite et une hyperferritinémie marquée, ce qui a éveillé les soupçons d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH). L'imagerie par résonance magnétique du cerveau était normale. Une tique, qui s'est avérée plus tard être *Ixodes scapularis*, a été découverte, fixée au mollet gauche (figure 1). Le frottis de sang périphérique a montré la présence de morulas intragranulocytaires (figure 2), signe évocateur de l'anaplasmose ou de l'ehrlichiose. De la doxycycline orale en traitement empirique a donc été ajoutée pour une possible infection transmise par la tique. Compte tenu des craintes de LHH, nous avons effectué une ponction et une biopsie de la moelle osseuse, qui a révélé une hémophagocytose.

Une recherche approfondie a été entreprise sur l'étiologie infectieuse, compte tenu de l'hémophagocytose et de la fièvre persistante. Les hémocultures, la culture d'urine et les analyses

Points clés

- La tique *Ixodes scapularis* est un vecteur de plusieurs maladies, dont la maladie de Lyme, l'anaplasmose granulocytaire humaine, la babésiose et la maladie à virus Powassan.
- Au Canada, l'aire de distribution géographique d'*I. scapularis* et le fardeau des agents pathogènes associés continuent de prendre de l'ampleur. On observe donc à présent ces infections dans de nouvelles régions.
- Il est rare que des tiques hébergent plus d'un agent pathogène (< 1%), mais le phénomène s'observe de plus en plus.
- Les maladies transmises par les tiques peuvent causer des complications gravissimes, y compris la lymphohistiocytose hémophagocytaire, et il faudrait les prendre en considération dans le diagnostic différentiel chez tout malade qui consulte pour de la fièvre, particulièrement en présence de signes pluriorganiques.

sérologiques à la recherche des virus de l'hépatite B et de l'hépatite C, du VIH, du virus Epstein-Barr et du cytomégalo-virus étaient toutes négatives. Les tests PCR (amplification en chaîne par polymérase) du liquide céphalorachidien (LCR) à l'égard des virus herpès simplex et varicelle-zona, des entérovirus et des adénovirus étaient aussi négatifs. Une numération cellulaire, une glycémie et un dosage des protéines du LCR ont également été demandés, mais ces analyses n'ont pas été réalisées par le laboratoire en raison d'une erreur de traitement.

Une fois la tique identifiée, nous avons demandé des tests sérologiques et moléculaires à la recherche d'agents pathogènes susceptibles d'être transmis par celle-ci, soit *Borrelia*, *Anaplasma*, *Ehrlichia* et *Babesia*, et le virus Powassan. Ces analyses se sont révélées positives à l'égard d'*Anaplasma phagocytophilum* (au test PCR), de *Borrelia burgdorferi* (par transfert Western et ELISA [essai immuno-enzymatique] pour les immunoglobulines IgM et IgG) et du virus Powassan (sur les échantillons sérologiques de phases aiguë et convalescente; le titre initial était de 1/10 et, 2 semaines plus tard, de 1/80).

Un diagnostic d'anaplasmose granulocytaire humaine grave accompagnée d'une LHH secondaire, et de coinfection par la

Tableau 1 : Analyses de laboratoire chez un homme de 74 ans souffrant d'anaplasmose

Analyse	À l'admission	À l'admission à l'USI (5 ^e jour d'hospitalisation)	Plage de référence
Hémoglobine, g/L	111	80	125–170
Plaquettes, × 10 ⁹ /L	210	48	150–400
Alanine aminotransférase, U/L	36	304	12–49
Aspartate aminotransférase, U/L	58	769	12–29
Protéine C réactive, mg/L	–	503	< 10
Ferritine, µg/L	–	17 079	30–400
Triglycérides, mmol/L	–	3,20	< 1,70

Remarque : USI = unité de soins intensifs.



Figure 1 : Tique *Ixodes scapularis* fixée au mollet gauche d'un homme de 74 ans souffrant d'anaplasmose granulocytaire humaine, accompagnée d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire.

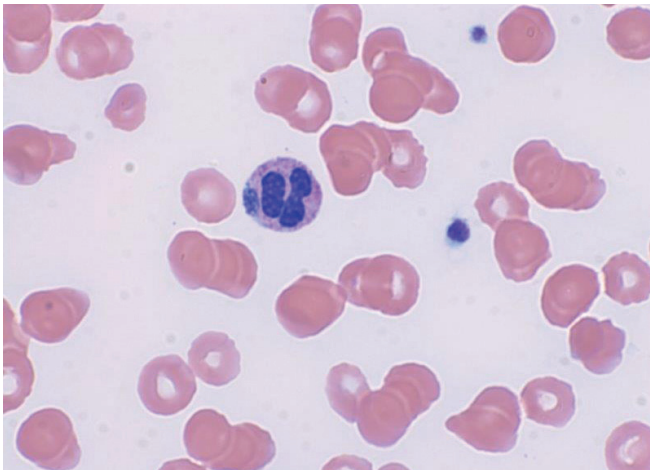


Figure 2 : Frottis de sang périphérique d'un homme de 74 ans souffrant d'anaplasmose granulocytaire humaine, accompagnée d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire, qui montre des morulas intragranulocytaires.

maladie de Lyme et le virus Powassan a alors été posé. Le patient a reçu de la doxycycline, durant 10 jours, pour l'anaplasmose et de la ceftriaxone, durant 3 semaines, pour une encéphalite de Lyme présumée, dont il s'est complètement remis. Compte tenu de l'amélioration clinique produite par les antimicrobiens, nous n'avons pas entrepris d'autres traitements pour la LHH. Le patient est retourné chez lui après 55 jours d'hospitalisation, et a été revu 3 mois après la consultation initiale : il était bien sur le plan clinique et il ne restait aucune trace de troubles hématologiques.

Discussion

Épidémiologie des maladies transmises par les tiques au Canada

Avant 1998, la seule population connue de la tique *I. scapularis* au Canada s'observait à Long Point, en Ontario. En raison des changements climatiques et de la migration des oiseaux et des petits mammifères, sa distribution géographique s'est considérablement étendue et elle comprend désormais de grandes régions du Centre et de l'Est du Canada. Selon des études de modélisation, l'expansion de son aire de distribution est appelée à continuer aux États-Unis et au Canada¹.

Lorsqu'on donne des soins à des malades possiblement atteints d'une maladie transmise par les tiques au Canada, il faut envisager divers agents pathogènes potentiels (tableau 2)². La maladie de Lyme est la maladie la plus fréquemment transmise par les tiques au Canada. Elle est causée principalement par *B. burgdorferi* et *Borrelia mayonii*, hébergés par *Ixodes pacificus* en Colombie-Britannique et par *I. scapularis* dans toutes les autres provinces². En Europe et en Asie, la maladie de Lyme est causée par *Borrelia afzelii* et *Borrelia garinii*. Récemment, *B. garinii* a été découverte dans des tiques *Ixodes uriae* à Terre-Neuve-et-Labrador³. *Ixodes scapularis* est aussi un vecteur de plusieurs autres agents pathogènes, notamment *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia miyamotoi*, *Ehrlichia muris eauclairensis*, *Babesia microti*, *Babesia duncani* et le virus Powassan. *Anaplasma phagocytophilum*, *B. miyamotoi* et *B. duncani* sont répandus au Canada^{4,5}. *Babesia microti* demeure limité aux provinces de l'Est². Le virus Powassan est très rare : seulement 39 cas cliniques ont été documentés aux États-Unis, en 2019. Toutefois, son aire de distribution géographique est en

Tableau 2 : Aire de distribution géographique des agents pathogènes transmis par les tiques et leurs vecteurs au Canada²

Agent pathogène (maladie transmise par les tiques)	Principal vecteur (tique)	Distribution géographique au Canada
<i>Anaplasma phagocytophilum</i> (anaplasmose)	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	C.-B., Alb., Sask., Man., Ont., Qc, N.-B., T.-N.-L., N.-É., Î.-P.-É.
<i>Babesia microti</i> (babésiose)	<i>Ixodes scapularis</i>	Man., Ont., Qc, N.-B., N.-É.
<i>Borrelia burgdorferi</i> (maladie de Lyme)	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	C.-B., Alb., Sask., Man., Ont., Qc, N.-B., N.-É., T.-N.-L., Î.-P.-É.
<i>Borrelia hermsii</i> (fièvre récurrente à tiques)	<i>Ornithodoros hermsi</i>	C.-B.
<i>Borrelia mayonii</i> (maladie de Lyme)	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes angustus</i>	Ont., C.-B.
<i>Borrelia miyamotoi</i> (fièvre récurrente à tiques)	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes pacificus</i>	C.-B., Alb., Man., Ont., Qc, N.-B., N.-É., T.-N.-L., Î.-P.-É.
Virus de la fièvre à tiques du Colorado	<i>Dermacentor andersoni</i>	Sask., Alb.
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> ou <i>Ehrlichia ewingii</i> (ehrlichiose)	<i>Amblyomma americanum</i>	Non signalée au Canada
<i>Francisella tularensis</i> (tularémie)	<i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Amblyomma americana</i>	C.-B., Alb., Sask., Man., Ont., Qc, N.-B., N.-É., T.-N.-L., Î.-P.-É.
Virus Powassan (encéphalite de Powassan)	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>Ixodes marxi</i> , <i>Ixodes cookie</i> , <i>Ixodes spinipalpis</i> , <i>Dermacentor andersoni</i>	Ont., Qc, N.-B., Î.-P.-É., Man., N.-É.
<i>Rickettsia rickettsii</i> (fièvre pourprée des montagnes Rocheuses)	<i>Dermacentor variabilis</i> , <i>Dermacentor andersoni</i> , <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	C.-B., Alb., Sask., Ont., N.-É.

Remarque : Alb. = Alberta, C.-B. = Colombie-Britannique, Î.-P.-É. = Île-du-Prince-Édouard, Man. = Manitoba, N.-B. = Nouveau-Brunswick, N.-É. = Nouvelle-Écosse, Ont. = Ontario, Qc = Québec, Sask. = Saskatchewan, T.-N.-L. = Terre-Neuve-et-Labrador.

expansion et, selon des études de séroprévalence, l'exposition humaine au virus Powassan devient plus courante et la plupart des cas sont légers ou asymptomatiques⁶.

Le nombre de tiques hébergeant plus d'un agent pathogène est en hausse, mais le phénomène est encore rare, observé chez moins de 1 % des tiques examinées⁴. La coinfection par plusieurs agents pathogènes transmis par des tiques demeure possible, soit par la morsure d'une seule tique ou, plus probablement, par la morsure de plusieurs tiques hébergeant différents agents pathogènes.

Tableau clinique, diagnostic et traitement des infections transmises par les tiques

L'anaplasmose se développe après l'inoculation de l'agent pathogène par une morsure de tique hébergeant *A. phagocytophilum*. L'organisme infecte les neutrophiles de l'hôte et se disperse dans le sang, la rate et la moelle osseuse, sur une période d'incubation de 1–2 semaines. Les premières manifestations comprennent fièvre, malaise, céphalées et myalgie. L'infection des cellules progénitrices myéloïdes de la moelle osseuse entraîne une cytopénie. Il est relativement fréquent d'observer une maladie modérée ou grave; selon des données de surveillance américaines, environ le tiers des malades doivent être hospitalisés et 1%–7% présentent une maladie gravissime, telle que de l'insuffisance respiratoire et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, un choc septique ou une coagulation intravasculaire disséminée⁷.

Un élément clé du diagnostic de l'anaplasmose est le frottis de sang périphérique qui, comme dans le cas présent, peut

montrer des inclusions intracellulaires (morulas) dans les granulocytes circulants. Toutefois, la sensibilité du frottis sanguin est faible et il ne permet pas, à lui seul, de distinguer de manière définitive d'autres *Anaplasmataceæ*, comme le genre *Ehrlichia*. La confirmation du diagnostic s'obtient au test PCR, qui est plus sensible et hautement spécifique⁸. Le diagnostic sérologique peut être confirmé par une élévation du quadruple du titre d'IgG entre l'échantillon plasmatique de la phase aiguë et celui de la phase convalescente.

Une coinfection est aussi possible par d'autres agents pathogènes transmis par *I. scapularis*, comme *B. burgdorferi*. Bien que les signes neurologiques ne soient pas fréquents dans l'anaplasmose, la maladie de Lyme disséminée concomitante peut s'accompagner d'une atteinte neurologique, comme la méningoencéphalite. Il en va de même pour la coinfection par le virus Powassan qui peut entraîner une encéphalite et causer des signes neurologiques focaux. Faute de numération cellulaire du LCR, nous ignorons si la détérioration de l'état de conscience du patient a été causée par une méningoencéphalite de Lyme ou une encéphalite de Powassan concomitante, ou par la maladie aiguë, très grave, et l'état hyperinflammatoire.

Le dépistage d'autres coinfections à *I. scapularis* devrait être envisagé devant des signes cliniques ou des résultats d'analyses de laboratoire probants de la présence d'un agent pathogène secondaire, ou encore en cas d'hospitalisation. La coinfection pourrait nécessiter un traitement additionnel ou la prolongation de l'antibiothérapie.

Le traitement de première intention de l'anaplasmose et de l'ehrlichiose repose sur la doxycycline orale (100 mg) toutes les

12 heures, durant 10–14 jours⁹. La réaction clinique s'observe généralement en 48 heures. Il ne faut pas retarder le traitement, mais il est important d'obtenir des prélèvements pour le frottis sanguin et les analyses moléculaires avant d'instaurer le traitement afin de maximiser la sensibilité des analyses. Un traitement de soutien est indiqué dans l'infection à virus Powassan.

Syndrome hémophagocytaire consécutif à l'anaplasmose

La lymphohistiocytose hémophagocytaire est un syndrome hyperinflammatoire gravissime et rare, caractérisé par une production excessive de cytokines inflammatoires due à une activation et à une prolifération aberrantes de lymphocytes T cytotoxiques et de macrophages tissulaires¹⁰. Les manifestations cliniques comprennent la fièvre, une pancytopenie et une défaillance pluriorganique causée par une grave inflammation générale qui évolue rapidement. Chez les adultes, la LHH est souvent provoquée par des maladies malignes (la plupart du temps, des lymphomes), des maladies autoimmunes ou des infections. Les critères diagnostiques révisés en 2004 sont couramment utilisés dans la pratique pour confirmer la LHH secondaire (c.-à-d., acquise plutôt qu'héritaire)¹⁰. La pose du diagnostic de LHH exige donc au moins 5 des critères suivants : fièvre, splénomégalie, cytopénies affectant 2 lignées ou plus (hémoglobine < 90 g/L, plaquettes < 100 × 10⁹/L, neutrophiles < 1,0 × 10⁹/L); hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie ou les deux (triglycérides ≥ 3 mmol/L, fibrinogène ≤ 1,5 g/L); hémophagocytose médullaire, nœuds lymphoïdes ou ganglions spléniques, activité faible ou nulle des lymphocytes tueurs naturels par cytométrie en flux, taux de ferritine ≥ 500 µg/L ou taux de CD25 soluble (c.-à-d., récepteur soluble de l'interleukine 2) de 2400 U/mL ou plus¹⁰.

La LHH secondaire s'accompagne d'un pronostic sombre; elle est en effet mortelle chez 50 %–75 % des malades et la mort précoce est attribuable à une atteinte pluriorganique progressive¹⁰. En identifiant et en traitant rapidement la cause sous-jacente de la LHH secondaire, il est possible de corriger le dérèglement immunitaire et d'en améliorer l'issue. Les traitements possibles de la LHH comprennent des formules axées sur la cause sous-jacente (p. ex., des antimicrobiens) ou sur la réaction hyperinflammatoire (p. ex., des corticostéroïdes, de l'étoposide, d'autres immunodépresseurs ou anticorps monoclonaux)^{10,11}.

L'anaplasmose a un taux de létalité faible, soit inférieur à 1 % mais, dans les cas graves, il peut se produire une activation des macrophages, avec cellules hémophagocytaires à l'examen anatomopathologique de la moelle osseuse, de la rate ou du foie¹². Une LHH consécutive à l'anaplasmose est très rare; sa prise en charge et son pronostic reposent sur des cas isolés.

Le patient était immunodéprimé en raison d'une insuffisance rénale terminale et a présenté une grave anaplasmose granulocytaire humaine, compliquée de la LHH et d'une coinfection à *B. burgdorferi* et à virus Powassan. Même s'il est possible que ces infections aient été transmises par la même tique, il est plus probable que le patient ait été exposé plus de 1 fois à des tiques hébergeant des agents pathogènes différents. Il est fort douteux que la tique trouvée sur le patient à l'hôpital ait été la source de

ces infections; celui-ci a peut-être plutôt subi plusieurs morsures de tiques. Les maladies transmises par les tiques devraient faire partie du diagnostic différentiel chez toute personne qui consulte pour de la fièvre, particulièrement en présence de manifestations neurologiques, rhumatologiques ou cardiaques. Les maladies transmises par les tiques provoquent des complications potentiellement gravissimes, y compris la LHH et elles peuvent s'accompagner de coinfections.

Références

- Hahn MB, Jarnevich CS, Monaghan AJ, et al. Modeling the geographic distribution of *Ixodes scapularis* and *Ixodes pacificus* (Acari: Ixodidae) in the contiguous United States. *J Med Entomol* 2016;53:1176-91.
- Bouchard C, Dibbernardo A, Koffi J, et al. Increased risk of tick-borne diseases with climate and environmental changes. *Can Commun Dis Rep* 2019;45:83-9.
- Munro HJ, Ogden NH, Mechai S, et al. Genetic diversity of *Borrelia garinii* from *Ixodes uriae* collected in seabird colonies of the northwestern Atlantic Ocean. *Ticks Tick Borne Dis* 2019;10:101255.
- Wilson CHGS, Bourgeois A-C, Badcock J, et al. Surveillance for *Ixodes scapularis* and *Ixodes pacificus* ticks and their associated pathogens in Canada, 2019. *Can Commun Dis Rep* 2022;48:208-18.
- Scott JD, Scott CM. Human Babesiosis Caused by *Babesia duncani* has widespread distribution across Canada. *Healthcare (Basel)* 2018;6:49.
- Campbell O, Krause PJ. The emergence of human Powassan virus infection in North America. *Ticks Tick Borne Dis* 2020;11:101540.
- Dahlgren FS, Heitman KN, Drexler NA, et al. Human granulocytic anaplasmosis in the United States from 2008 to 2012: a summary of national surveillance data. *Am J Trop Med Hyg* 2015;93:66-72.
- Aguero-Rosenfeld ME. Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:233-9.
- Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers. Fifth edition, 2018.* Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2018.
- Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015;125:2908-14.
- La Rosée P, Horne A, Hines M, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019;133:2465-77.
- Dumler JS. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2012;64:13-20.

Intérêts concurrents : Aucun déclaré.

Cet article a été révisé par des pairs.

Les auteurs ont obtenu le consentement du patient.

Affiliations : Département de médecine (Ladha); Division d'hématologie (Khalife), Département de médecine; Division d'infectiologie (Pursell), Département de médecine, Hôpital d'Ottawa, Université d'Ottawa, Division d'infectiologie (Hummel), Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Université d'Ottawa, Ottawa, Ont.

Collaborateurs : Tous les auteurs ont contribué à la conception du travail. Tous les auteurs ont contribué à l'ébauche du manuscrit, en ont révisé de façon critique le contenu intellectuel important, ont donné leur approbation finale à la version à publier, et assument l'entière responsabilité de tous les aspects du travail.

Propriété intellectuelle du contenu : Il s'agit d'un article en libre accès distribué conformément aux modalités de la licence Creative Commons Attribution (CC BY-NC-ND 4,0), qui permet l'utilisation, la diffusion et la reproduction dans tout médium à la condition que la publication originale soit adéquatement citée, que l'utilisation se fasse à des fins non commerciales (c.-à-d., recherche ou éducation) et qu'aucune modification ni adaptation n'y soit apportée. Voir : <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

Correspondance : Andrew Pursell, apursell@toh.ca