

Un cas de maladie inhabituelle en Suisse

Etat fébrile, thrombopénie, transaminases élevées

Dr méd. Ilona Kronig^{a,b}, Dr méd. Natalia Enriquez^a, Dr méd. Truong-Thanh Pham^{a,c}, Dr méd. Manuel Schibler^a, Dr méd. Dionysios Neofytos^a

Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève: ^aService des maladies infectieuses, Département de Médecine; ^bService de médecine interne générale, Département de Médecine; ^cService de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, Département de Chirurgie

Présentation de cas

Il s'agit d'un patient de 85 ans, connu pour une fibrillation auriculaire anticoagulée par rivaroxaban, une hypertension artérielle, un diabète de type 2 non-insulinoréquant et une sténose aortique modérée et une insuffisance mitrale modérée avec une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) conservée, qui développe 4 jours avant son admission une symptomatologie urinaire avec urgences mictionnelles ainsi qu'une dyspnée progressive de stade IV sans toux associée, mais avec présence nouvelle de nycturie et d'orthopnée suivies par 24 heures avant son admission d'un état hautement fébrile avec frissons solennels. Son médecin traitant introduit 24 heures avant son admission un traitement de co-amoxicilline per os pour une suspicion d'infection urinaire basé sur la symptomatologie clinique et la présence de leucocytes au sédiment urinaire. A l'admission, le patient est fébrile à 39 °C, tachypnéique avec une fréquence respiratoire à 27/min, une saturation d'oxygène (SaO₂) à 87% à l'air ambiant, répondant à l'administration d'O₂ et d'un diurétique avec une SaO₂ à 97% sous une fraction inspirée en O₂ (FiO₂) 36%, hémodynamiquement compensé. L'examen physique révèle un état général légèrement diminué, sans présence de marbrures et une bonne perfusion périphérique. Du point de vue cardiologique, l'auscultation met en évidence aux urgences un rythme cardiaque irrégulier sans bruits surajoutés, de discrets œdèmes des membres inférieurs prenant le godet au niveau périmalleolaire. Du point de vue respiratoire, l'auscultation met en évidence une hypoventilation globale sans bruits surajoutés. Les examens cliniques abdominal, urinaire (loges rénales et loge prostatique indolores) et neurologique sont dans les limites de la norme. Les examens de laboratoire mettent en évidence une thrombocytopénie modérée à 95 G/l, des transaminases discrètement élevées avec des aminotransférases alanines (ALAT) à 75 U/l et des aminotransférases aspartates (ASAT) à 56 U/l. Le sédiment urinaire à l'admission est

négatif pour les leucocytes et les nitrites et une culture d'urine effectuée en ambulatoire 24 heures au préalable en cours (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). La radiographie du thorax montre une cardiomégalie avec des signes de redistribution vasculaire, sans épanchement pleural ni présence de foyer infectieux. Un FAST US («focused assessment with sonography in trauma») effectué par l'urgentiste confirme la présence de cette redistribution vasculaire avec la mise en évidence de lignes B diffuses sur les deux plages pulmonaires. Le bilan est complété par deux paires d'hémocultures et une nouvelle culture d'urine.

Le patient est admis dans ce contexte pour une suspicion d'urosepsis et l'antibiothérapie par co-amoxicilline est poursuivie par voie intraveineuse à 1200 mg 4x/jour combinée à une dose unique d'amikacine à raison de 15 mg/kg iv. A J2 de son hospitalisation, la culture d'urine effectuée en ambulatoire avant son admission revient négative et le diagnostic d'une possible endocardite bactérienne est évoqué en raison de la découverte d'un souffle systolique nouveau.

Cette hypothèse motive initialement un changement de l'antibiothérapie (voir fig. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne), mais est par la suite infirmée par une échocardiographie transthoracique et transoesophagienne ne montrant pas d'éléments en faveur d'une endocardite. De plus, les hémocultures sériées mais prélevées sous traitement antibiotique et effectuées de manière quotidienne durant les 7 premiers jours d'hospitalisation restent stériles. A J3, l'état fébrile à 40 °C persiste et est associé à des frissons solennels. Les examens biologiques révèlent une nouvelle lymphopénie (nombre absolu de lymphocytes à 0,2 G/l), une majoration de la thrombocytopénie (compte plaquettaire: 19 G/l), une protéine réactive C de 329 mg/l, et une élévation des transaminases (ALAT 80 U/l et ASAT 149 U/l) (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). Dans ce contexte, l'antibiothérapie est modifiée pour piperacilline-tazobactam 4,5 g toutes les 6 heures iv afin d'élargir le spectre antibiotique.



Ilona Kronig

Question 1: A ce stade quelle proposition ne fait pas partie de votre hypothèse diagnostique face à une thrombocytopénie et une hépatite fébrile?

- a) Une hépatite aiguë d'origine virale
- b) Secondaire à une origine septique
- c) Un purpura thrombopénique idiopathique
- d) Secondaire à une origine médicamenteuse (syndrome de DRESS [«drug rash with eosinophilia and systemic symptoms»])
- e) Secondaire à une origine tumorale hématologique

Le diagnostic différentiel à ce stade reste large. Néanmoins un purpura thrombopénique idiopathique reste l'hypothèse la moins probable au vu de l'ensemble du tableau clinique et biologique. Malgré cette modification de traitement, le patient reste toujours hautement fébrile à J4. Les examens biologiques complémentaires montrent une ferritine élevée à 14 319 µg/l, des triglycérides à 2,54 mmol/l et un fibrinogène à 6,3 g/l. Les hémocultures effectuées quotidiennement, sous antibiothérapie, restent toutes négatives (2/2 paires à J0, J1, J2, J3, J4, J5, J6). Dans le contexte, un syndrome d'hémophagocytose est suspecté, basé sur un H-score élevé à 196 points, ce qui correspond à une probabilité de 80–88%.

Question 2: Quel examen diagnostique ne vous semble pas indiqué à ce stade-là?

- a) Test VIH
- b) Sérologie hépatites virales: les virus de l'hépatite A (HAV), B (HBV), C (HCV), E (HEV)
- c) Virus d'Epstein Barr (EBV), Cytomégalo virus (CMV)
- d) Toxoplasmose
- e) Goutte épaisse et test rapide pour la malaria

Des examens complémentaires microbiologiques sont effectués (voir tab. S2 dans l'annexe joint à l'article en ligne). En raison d'une absence de voyages dans zone à risque, un dépistage de malaria n'est pas effectué. A J4, l'état clinique du patient se détériore et le patient est transféré aux soins intensifs en raison d'une insuffisance respiratoire aiguë avec infiltrats diffus bilatéraux sur la radiographie du thorax compatible avec un début de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).

Question 3: Quel est votre diagnostic différentiel microbiologique de cette triade en cas de suspicion d'infection: état hautement fébrile, thrombopénie sévère, élévation des transaminases?

- a) Rickettsiose
- b) Leptospirose
- c) Mononucléose aiguë à EBV
- d) Anaplasmose
- e) *Coxiella burnetii* (fièvre Q)

L'ensemble des pathogènes mentionnés ci-dessus peuvent être responsables de cette triade clinique. La présentation clinique de ces quatre pathogènes est très similaire avec une présentation clinique d'état hautement fébrile et d'un état général diminué associé à des anomalies biologiques

semblables telles que thrombopénie sévère et hépatite aiguë. Les rickettsioses et l'anaplasmose sont essentiellement transmises par des tiques, la leptospirose par contact avec de l'urine de rongeurs et l'EBV par contact salivaire interhumain. La fièvre Q est acquise lors de consommation d'aliments non pasteurisés contaminés. Le diagnostic se fait au moyen d'une sérologie pour les rickettsioses, la mononucléose aiguë par EBV et la fièvre Q, une sérologie ou une PCR dans le sang ou les urines selon les stades de la maladie pour la leptospirose et l'anaplasmose. Néanmoins, concernant notre patient, l'absence de réponse clinique et biologique sous traitement large spectre de bêta-lactamines évoque la présence d'un pathogène non affecté par cette classe d'antibiotique.

Question 4: Quel traitement antibiotique proposeriez-vous d'ajouter?

- a) Vancomycine
- b) Gentamicine
- c) Clarithromycine
- d) Doxycycline
- e) Quinine

Considérant la persistance d'un état fébrile associé à une thrombopénie, une élévation des transaminases et la saison de survenue de la clinique avec un contexte épidémiologique plausible, un traitement de doxycycline 100 mg aux 12 heures per os est ajouté au traitement antibiotique en cours pour traiter un pathogène intracellulaire tel qu'une éventuelle rickettsiose. L'évolution à 24 heures de son transfert aux soins intensifs est favorable avec résolution de la fièvre 24 heures après l'introduction de la doxycycline et une amélioration des tests biologiques (voir tab. S1 dans l'annexe joint à l'article en ligne).

Finalement, le diagnostic d'anaplasmose est confirmé par une PCR positive dans le sang pour *Anaplasma (A.) phagocytophilum*, effectuée à l'institut de microbiologie médicale de l'Université de Zurich. Le traitement de doxycycline est donc poursuivi pour 10 jours au total avec une résolution complète des paramètres infectieux et biologiques (voir fig. 1 dans l'annexe joint à l'article en ligne). L'anamnèse détaillée par la suite ayant révélé de nombreuses heures de jardinage à son chalet en Valais, Suisse, une infection transmise par une tique est retenu.

Question 5: Lequel des pathogènes ci-dessous n'est pas transmis en Suisse?

- a) Virus de la encéphalite à tiques ou méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE/FSME)
- b) *Borrelia burgdorferi* sp. (maladie de Lyme)
- c) *Francisella tularensis* (tularémie)
- d) *Anaplasma phagocytophilum* (anaplasmose)
- e) *Rickettsia africae* (fièvre à tique Africaine)

Tous ces pathogènes peuvent être transmis par les tiques en Suisse sauf *Rickettsia africae* (transmise par la tique du genre *Amblyomma variegatum* non endémique en Suisse) et être responsables de symptômes cliniques plus ou moins sévères selon les personnes concernées.

Discussion

Les maladies transmises par les tiques, comme la maladie de Lyme ou l'encéphalite à tiques, sont fréquentes en Suisse et leur incidence a nettement augmenté ces dernières décennies (tab. 1) [1]. Bien que ces deux pathogènes soient les plus fréquemment transmis par les tiques en Suisse, d'autres, comme l'anaplasmose, la babesiose, des rickettsioses ou encore la tularémie, sont également à considérer.

Nous décrivons ici le premier cas, à notre connaissance, d'anaplasmose granulocytaire humaine aiguë (HGA) confirmée par PCR en Suisse, chez un patient de 85 ans ayant séjourné en Valais, Suisse, et ayant présenté un état fébrile associé à une thrombopénie et une élévation des transaminases sériques. Cette maladie infectieuse est probablement sous-diagnostiquée

dans notre pays et que devant un contexte épidémiologique possible, une HGA devrait faire partie du diagnostic différentiel lorsque des patients présentent cette triade (état fébrile, thrombocytopénie, et élévation des transaminases).

L'anaplasmose est une infection transmise par les tiques causée par une petite bactérie (environ 0,4–1,5 mm) intracellulaire obligatoire Gram-négatif du genre *Anaplasma*. Sa répartition est mondiale avec une endémicité dans certaines régions, notamment aux Etats-Unis, en Europe et en Asie [2, 3]. En effet, la présence du pathogène dans ces régions correspond aux territoires où les tiques *Ixodes* piquent les humains. *Ixodes ricinus* est le principal vecteur en Europe de l'Ouest [4] et *Ixodes persulcatus* en Europe de l'Est tandis que *Ixodes scapularis* et *pacificus* sont les principales en Amérique du Nord. En 2017, Oechslin et collègues ont récolté, sur 18 lieux suburbains à travers la Suisse, 1078 échantillons de tiques *Ixodes ricinus* et ont démontré que 20% des tiques étaient porteuses de deux ou trois différents agents pathogènes pouvant être responsables de maladies chez l'humain avec une prévalence de 1,4% pour *A. phagocytophilum* et 18% pour *Borrelia burgdoferi sensu lato* [5]. Ces résultats ont été reproduits

Tableau 1: Maladies transmises par les tiques en Suisse: fréquence, réservoir, transmission, clinique et traitement [1, 15–18].

	Fréquence	Réservoir	Transmission	Tableau clinique	Traitement
Maladie de Lyme (<i>Borrelia burgdoferi sensu lato</i>)	25400 cas de consultations médicales pour une piqûre de tique 15500 cas de borreliose aiguë de janvier–octobre 2020	Mammifères sauvages (rongeur)	Morsure de tique	3 stades différents : 1. forme localisée précoce 2. forme disséminée précoce 3. forme disséminée tardive	Selon stade de la maladie
Méningo-encéphalite verno-estivale (MEVE)	435 cas de janvier–octobre 2020	Mammifères sauvages (rongeur)	Morsure de tique	Large spectre: asymptomatique, état grippal ou méningo-encéphalite aiguë	Aucun, traitement de support
Babésiose (<i>Babesia microti</i> et <i>Babesia divergens</i>)	Pas de chiffres officiels	Mammifères sauvages (rongeur)	Morsure de tique / transfusion	Large spectre: asymptomatique, état pseudo-grippal ou tableau clinique sévère avec SDRA	Clindamycine et quinine
Ehrlichiose (<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>) / Anaplasmose (<i>Anaplasma phagocytophilum</i>)	Pas de chiffres officiels	Mammifères sauvages (rongeur, cerf)	Morsure de tique/ Transfusion	Large spectre: asymptomatique, Etat pseudo-grippal ou tableau clinique sévère avec SDMO et SDRA	Doxycycline
Tularémie (<i>Francisella tularensis</i>)	59% des cas transmis par une tique, 45 cas janvier–octobre 2020	Mammifères sauvages >100 espèces (rongeur, lapin, cervidé)	Piqûre/morsure d'insectes ou tique ou par un contact direct avec des mammifères infectés, consommation viande ou eau contaminée, inhalation, morsure/griffure animaux	Syndrome pseudo-grippal associé à 6 manifestations cliniques: ulcéro-glandulaire, glandulaire, oculo-glandulaire, pharyngée, typhoïde et pulmonaire	Doxycycline, fluoroquinolone aminoglycoside (selon gravité)
Rickettsiose (<i>Rickettsia</i> [R.] <i>helvetica</i> , <i>R. sibirica</i> , <i>R. monacensis</i> , <i>R. sanguineus</i> , <i>R. slovaca</i>)	Pas de chiffres officiels	Mammifères sauvages	Morsure de tique	Tableau clinique variable avec état grippal, céphalées, éruptions cutanées	Doxycycline

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë ; SDMO: syndrome de défaillance multi-organique.

dans une large étude épidémiologique ayant investigué 62 889 *Ixodes ricinus* récoltés en 2008 de manière homogène à travers toute la Suisse [6]. L'extraction d'ADN de ces tiques a également révélé une prévalence estimée d'*A. phagocytophilum* de 1,71% des tiques [6]. Au vu de ces résultats, il est donc important de savoir qu'une morsure d'une même espèce de tique peut transmettre plusieurs pathogènes à la fois puisque qu'elle peut être porteuse de plusieurs pathogènes à la fois (notamment *Borrelia burgdorferi* sp, FSME, *Babesia microti* et *A. phagocytophilum*). De ce fait, des co-infections sont par conséquent possibles. Actuellement, nous manquons de données précises concernant l'épidémiologie de HGA chez les êtres humains en Suisse. Des données anciennes avaient suggéré une séro-prévalence de 5–6% pour *Ehrlichia phagocytophila* (ancienne appellation), bien que aucune étude additionnelle n'ait permis de confirmer ces résultats [7]. Les mammifères sauvages, surtout les cerfs et les rongeurs sont le réservoir principal, l'être humain étant un hôte accidentel. La pathogénèse exacte n'est pas bien connue à l'heure actuelle. Dans notre cas, une piqûre de tique n'a pas été rapportée par le patient. Ce dernier a néanmoins décrit des activités d'exposition à haut risque, telles que du jardinage dans son jardin en Valais, environ 10–14 jours avant le début de ses symptômes.

La présentation clinique de HGA est variable, allant de l'absence de symptômes à une clinique d'état fébrile léger à sévère associée à des céphalées, myalgies et sensation de malaise. La période d'incubation est de 5–21 jours après la piqûre de tique [8]. Comme décrit dans notre cas, l'état fébrile est fréquemment associé à une profonde lymphopénie (chez 60–70% des cas suivi d'une lymphocytose réactionnelle avec présence de lymphocytes atypiques durant la phase de convalescence), une thrombocytopénie (70%) et une élévation des aminotransférases sériques (70%) [8]. Dans la majorité des cas, l'HGA est une maladie de résolution spontanée et tous les symptômes se résolvent dans les 30 jours, sans traitement antibiotique. Les complications de HGA sont rares et surviennent dans 3% des cas sous formes d'hépatite, de pneumonie, de SDRA, d'instabilité hémodynamique, de syndrome d'hémophagocytose, d'infections opportunistes sévères, d'atteinte du système nerveux central et de décès dans <1% des cas [2, 3, 9–12]. Plusieurs méthodes diagnostiques sont disponibles afin de poser le diagnostic d'anaplasmose et le choix de ces examens dépend du timing depuis le début des symptômes. Le gold-standard reste la mise en évidence

d'une séroconversion ou l'augmentation de 4 fois du titre d'anticorps durant la phase de convalescence. Il s'agit du test le plus sensible pour la confirmation diagnostique. Durant la première semaine de symptômes, l'examen d'une goutte épaisse de sang périphérique est la méthode diagnostique la plus rapide et permet de visualiser dans les neutrophiles des inclusions cytoplasmiques «morulae» (dérivé du Latin «morus» signifiant mûre). Ces dernières correspondent à la multiplication des anaplasmes au sein de vacuoles; cet examen a une haute sensibilité uniquement lors de la première semaine de l'infection et permet, de par sa méthode, de poser le diagnostic le plus rapidement possible. En effet, les «morulae» sont décrites dans 25–75% des cas rapportés [8]. Néanmoins la sensibilité de ce test dépend grandement de la suspicion clinique et de l'expertise du personnel technicien de laboratoire. Par ailleurs, un test moléculaire est disponible et a une sensibilité de quasi 100% la première semaine de l'infection et diminue à 67% lors de la seconde semaine [11, 13, 14]. A noter que le traitement antibiotique par doxycycline peut diminuer la performance du test moléculaire. C'est pourquoi les échantillons de sang devraient être prélevés avant l'initiation d'un traitement, si possible. Le traitement recommandé est en général la doxycycline 100 mg aux 12 heures per os pour une durée totale de 5–14 jours. Une amélioration clinique et biologique dans les 24–48 heures après l'introduction du traitement devrait être attendue. En cas d'allergie aux tetracyclines ou de grossesse, un traitement alternatif par rifampicine peut être utilisé. A noter également qu'aucun traitement prophylactique n'est recommandé suite à la morsure d'une tique [8].

Conclusion

En se basant sur la prévalence des tiques *Ixodes ricinus* porteuses d'*A. phagocytophilum* en Suisse, les praticiens doivent être informés de la possibilité de cette maladie transmise par les tiques dans notre pays. La présence de la triade fièvre, thrombocytopénie et élévation des transaminases dans un contexte épidémiologique plausible devrait alerter les cliniciens, qui peuvent alors demander les analyses microbiologiques appropriées et initier, sans attendre les résultats de laboratoire, un traitement de doxycycline.

Disclosure Statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08872>.

L'annexe est disponible en tant que document séparé sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.08872>.

Correspondance:
Dr méd. Ilona Kronig
Service de maladies
infectieuses
Département de Médecine
Hôpitaux Universitaires
de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Genève 14
Ilona.Kronig[at]hcuge.ch

Réponses:

Question 1: c. Question 2: e. Question 3: a, b, c, d, e. Question 4: d. Question 5: e.