

Un cas qui colle à la peau

Ictère fébrile avec un «rat-de-marée» de complications

Aurelia Rusch^{a*}, médecin diplômée; Dr méd. univ. (AT) Sofia Letrari^{a*}; Manuel Frischknecht^b, médecin diplômé; Dr méd. Simon Ritter^a

^a Klinik für Innere Medizin, Spital Herisau, Herisau; ^b Klinik für Infektiologie/Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen

* Co-premiers auteurs

Contexte

Le cas impressionnant décrit ci-après, qui concerne un homme de 40 ans souffrant d'un ictère fébrile aigu dû à une maladie rarement diagnostiquée en Suisse, nous apprend une nouvelle fois qu'une anamnèse approfondie peut souvent être la clé du diagnostic. Sir William Osler (1849–1919) est l'auteur de la maxime suivante: «Just listen to your patient, he is telling you the diagnosis.»

Présentation du cas

Anamnèse

Un patient de 40 ans a été adressé à l'hôpital régional par son médecin de famille en raison de courbatures et de douleurs articulaires, d'une faiblesse musculaire généralisée, de nausées, de diarrhées, d'une coloration foncée des urines et d'une fièvre atteignant jusqu'à 39,6 °C, qui duraient depuis cinq jours.

Les antécédents médicaux du patient comprenaient plusieurs troubles psychiatriques (prise de fluoxétine et de clozapine), un syndrome d'Asperger et une forme sévère de dermatite atopique. Il a affirmé ne pas avoir été en contact avec des personnes atteintes du COVID-19, ne pas avoir récemment voyagé à l'étranger et ne pas avoir pris d'autres médicaments ni de drogues.

Le patient vivait seul et retiré à la campagne et n'a pas mentionné d'activités de loisirs particulières.



Figure 1: Excoriations multiples au niveau de l'avant-bras dans le cadre d'une dermatite atopique.

Examen clinique

À son admission, le patient s'est présenté dans un état général fortement réduit, éveillé et bien orienté, avec les paramètres vitaux suivants: pression artérielle 130/78 mm Hg, fréquence cardiaque 112/minute, fréquence respiratoire 20/

minute, température auriculaire 38,0 °C. La peau et les sclères étaient fortement ictériques. Les extrémités présentaient de multiples excoriations dans le cadre de la dermatite atopique (fig. 1). L'examen clinique n'a au demeurant pas fait apparaître d'indices évocateurs d'un foyer infectieux.

Tableau 1: Résultats de laboratoire à l'admission

Analyse	Valeur actuelle	Valeur normale
pH	7,51*	7,35–7,45
pO ₂	9,0 kPa*	11,0–14,4 kPa
pCO ₂	4,1 kPa*	4,5–6,0 kPa
Bicarbonate	24 mmol/l*	22–28 mmol/l
Lactate	1,1 mmol/l*	0,5–1,6 mmol/l
Hémoglobine	115 g/l	137–175 g/l
Leucocytes	11,6 G/l	4,0–10,0 G/l
Granulocytes à noyau en bâtonnet	9%	0–16%
Granulocytes à noyau segmenté	76%	25–62%
Lymphocytes	3%	20–52%
Thrombocytes	52 G/l	150–340 G/l
INR	1,23	0,9–1,1
CRP	311 mg/l	<5,0 mg/l
Procalcitonine	71,6 µg/l	<0,5 µg/l
Sodium	128 mmol/l	136–146 mmol/l
Potassium	3,4 mmol/l	3,5–5,1 mmol/l
Créatinine	123 µmol/l	<105 µmol/l
DFG selon CKD-EPI	63 ml/min/1,73 m ²	>90 ml/min/1,73 m ²
Bilirubine	133 µmol/l	<20 µmol/l
Phosphatase alcaline	88 U/l	<120 U/l
ASAT	414 U/l	<50 U/l
ALAT	178 U/l	<50 U/l
LDH	427 U/l	<248 U/l
CK	8088 U/l	<170 U/l
Glucose	5,3 mmol/l	4,1–5,9 mmol/l
Haptoglobine	1,88 g/l	0,3–2,0 g/l

* Paramètres issus de la gazométrie artérielle.

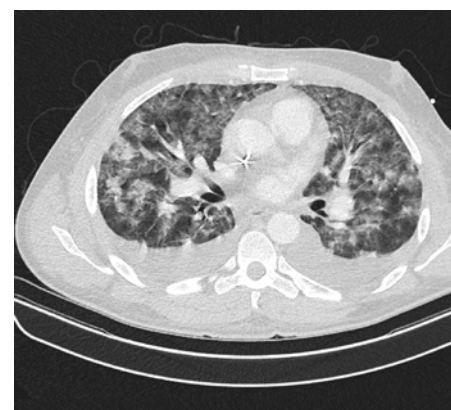
pO₂: pression partielle d'oxygène; pCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone; INR: «International Normalized Ratio»; CRP: protéine C réactive; DFG selon CKD-EPI: débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»; ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; LDH: lactate déshydrogénase; CK: créatine kinase.

Figure 2: Tomodensitométrie du thorax (coupe axiale) montrant des infiltrats pulmonaires étendus, bilatéraux, confluents en forme de taches et en partie en verre dépoli, ainsi que des épanchements pleuraux bilatéraux.

situait dans la fourchette thérapeutique. Face à un diagnostic de suspicion d'infection bactérienne sans foyer, une thérapie liquidienne intraveineuse (i.v.) par Ringerfundin® et une antibiothérapie empirique par amoxicilline/acide clavulanique i.v. ont été initiées.

Le lendemain, l'état clinique du patient s'est détérioré, avec une baisse de la vigilance, une instabilité circulatoire, une hypoxémie et un ictère progressif (bilirubine 522 µmol/l [norme <20]). La tomodensitométrie (TDM) du thorax a montré des infiltrats pulmonaires étendus, multifocaux, confluents sur une grande surface, en partie en verre dépoli, des deux côtés (fig. 2).

Un choc septique avec défaillance multiviscérale et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a été diagnostiqué. Le traitement aux soins intensifs a englobé une stabilisation circulatoire avec substitution liquidienne, l'administration de noradrénaline et une hémodialyse en présence d'une insuffisance rénale anurique (créatinine 444 µmol/l [norme <105], DFG selon la formule CKD-EPI 13 ml/min/1,73 m² [norme >90, débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule «Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration»]). Le patient a dû être intubé et ventilé mécaniquement le quatrième jour d'hospitalisation en raison d'un épuisement pulmonaire avec insuffisance respiratoire globale. Sur la base de l'anamnèse approfondie recueillie ultérieurement, qui a révélé que le patient possédait des rats (quatre animaux, dont deux acquis récemment dans un refuge), le traitement antibiotique a été complété de manière empirique par de la doxycycline par voie orale, afin de couvrir une éventuelle zoonose.

Diagnostic

L'anamnèse avec exposition à des rongeurs et la triade clinique avec ictère fébrile, SDRA et insuffisance rénale aiguë ont amené à suspecter

Résultats et prise en charge initiale

Le tableau 1 présente les principaux résultats de laboratoire. Le sédiment urinaire était sans particularité.

L'échographie abdominale a révélé une splénomégalie (diamètre longitudinal de 14 cm), avec une morphologie hépatique normale sans perturbation de l'écoulement biliaire.

Les tests diagnostiques approfondis initiaux à la recherche d'une infection (frottis nasopharyngé pour l'ARN du SARS-CoV-2, sérologies pour le VIH, le cytomégalovirus [CMV], le virus d'Epstein-Barr [EBV], les hépatites A, B, C et E, *Treponema pallidum*) étaient négatifs. Les cultures urinaires et plusieurs hémocultures n'ont pas permis de détecter d'agent pathogène. La concentration de clozapine se

Tableau 2: Résultats de laboratoire spécifiques aux leptospires

Examen	Valeur de laboratoire (valeur normale)
PCR urinaire	Positive (négative)
IgG <i>L. interrogans</i> • lors du diagnostic • après 4 semaines	• 4 U/ml (<10 U/ml) • 54 U/ml
IgM <i>L. interrogans</i> • lors du diagnostic • après 4 semaines	• 52 U/ml (<15 U/ml) • >100 U/ml
Typage des leptospires	Titre (valeur normale)
<i>L. canicola</i>	1:2560 (<1:20)
<i>L. copenhageni</i>	1:1280 (<1:20)
<i>L. icterohaemorrhagiae</i>	1:640 (<1:20)
<i>L. australis</i>	1:640 (<1:20)

Analyse sérologique par ELISA («enzyme-linked Immunosorbent assay»), entreprise Virion/Serion; typage par test de microagglutination (MAT) à partir de sérum sanguin, Institut de bactériologie vétérinaire, Berne.
L.: *Leptospira*. PCR: polymérisation en chaîne.

une leptospirose. Le diagnostic sérologique a été étendu à *Francisella tularensis* ainsi qu'à *Leptospira (L.) interrogans*. Les anticorps IgM dirigés contre *L. interrogans* étaient positifs, avec une augmentation du titre et une séroconversion IgG après quatre semaines (tab. 2).

Des leptospires ont été mis en évidence dans l'urine par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Une PCR à partir du sérum n'a pas été réalisée. Le typage sérologique par test de microagglutination (MAT) a révélé les titres les plus élevés pour les quatre sérovars suivants: *L. canicola*, *L. copenhageni*, *L. icterohaemorrhagiae* et *L. australis* (tab. 2).

La sérologie pour les franciselles s'est révélée négative. De même, *Streptobacillus moniliformis*, l'agent pathogène de la fièvre par morsure de rat, n'a pu être mis en évidence dans les cultures.

En conjonction avec les résultats cliniques, le diagnostic de maladie de Weil, une complication rare de la leptospirose, a pu être posé.

Traitement et évolution

L'antibiothérapie a été modifiée et remplacée par de la pénicilline i.v. Le patient a été transféré à l'hôpital central en raison d'un besoin maximal en oxygène sous respirateur, avec des pressions de ventilation élevées. Une bronchoscopie y a été réalisée, avec extraction d'un bouchon de sécrétion sanglant de la bronche lobaire supérieure. Par la suite, la noradrénaline a pu être progressivement arrêtée. Après sept jours, le patient a été extubé avec succès et finalement retransféré à l'hôpital régional. En raison d'une insuffisance rénale persistante avec hypervolémie,

le traitement de substitution rénale a dû être poursuivi par intermittence pendant quatre semaines au total. Après 31 jours d'hospitalisation, le patient a pu quitter l'hôpital pour suivre une rééducation. En raison de la relation étroite du patient avec ses rats, les animaux n'ont pas été euthanasiés comme c'est habituellement le cas, mais ont été traités par pénicilline par une vétérinaire. Une analyse préalable pour le sérotypage des leptospires dans l'urine des rats aurait été intéressante, mais elle n'a pas été réalisée.

Discussion

La leptospirose est une zoonose majeure à l'échelle mondiale, causée par des spirochètes spiralés aérobies à Gram négatif. La classification des leptospires évolue, avec 64 espèces décrites actuellement, *L. interrogans* et *L. kirschneri* étant notamment considérés comme les plus pathogènes pour l'homme. *L. interrogans* se subdivise à son tour en plusieurs sérovars [1]. Selon les estimations, plus d'un million de cas et près de 60 000 décès surviennent chaque année dans le monde, l'incidence étant dix fois plus élevée dans les régions tropicales que dans les régions au climat tempéré [2]. Les leptospires sont largement répandus chez les animaux sauvages et de rente; des réservoirs majeurs sont entre autres les moutons, les bovins, les chiens et surtout les rongeurs [3]. Ces animaux sont souvent des porteurs asymptomatiques des spirochètes qui résident dans les tubules rénaux proximaux et les excrètent dans l'urine [4]. La transmission à l'homme se fait le plus souvent par contact direct ou indirect avec

l'urine d'animaux infectés, par exemple par de petites lésions cutanées ou par l'ingestion orale d'eau contaminée ou d'aliments contaminés [3]. Les facteurs de risque de contracter la leptospirose sont le contact direct avec les animaux ou leurs excréments (dans les travaux de canalisation, l'agriculture, les sports nautiques ou l'élevage) et une barrière cutanée endommagée.

Chez notre patient, il semble probable que les rats recueillis peu de temps auparavant dans un refuge étaient porteurs de leptospires avec, par la suite, une inoculation cutanée par les lésions cutanées de la dermatite atopique. La détection de plusieurs sérovars dans le MAT (tab. 2) s'explique peut-être par le fait que lors du sérotypage, il peut souvent se produire des réactions croisées entre les anticorps et d'autres sérovars. Les rats sont le plus souvent porteurs des sérovars *L. icterohaemorrhagiae* et *L. copenhageni*, qui se sont révélés positifs chez notre patient.

Le diagnostic d'une leptospirose est posé sur la base d'une suspicion dans l'anamnèse, de la clinique et des analyses de laboratoire (culture, sérologie, biologie moléculaire). Une augmentation du titre de quatre fois ou un titre unique compris entre ≥1:400 et 1:800 dans le MAT, un isolement direct de l'agent pathogène à partir de matériel stérile ou une PCR positive pour une espèce pathogène sont traditionnellement considérés comme la référence diagnostique. Lors du MAT, la méthode sérologique standard, du sérum de patient est exposé à des souches vivantes de leptospires. En présence d'anticorps spécifiques, des agglutinations visibles au microscope se forment. Le MAT étant peu disponible et difficile à réaliser, d'autres méthodes sérologiques, telles que le test ELISA («enzyme-linked immunosorbent assay»), sont utilisées dans la pratique clinique quotidienne. L'inconvénient du diagnostic sérologique est le délai entre le début des symptômes et la séroconversion, qui ne peut être attendue qu'au bout de 5–10 jours. Le diagnostic par PCR gagne donc en importance, car il permet de détecter les agents pathogènes plus tôt dans l'évolution de la maladie. La PCR peut être effectuée à partir du sang (dans la phase précoce, jusqu'à 10 jours après le début des symptômes), du liquide céphalo-rachidien (5–15 jours après le début des symptômes) ou de l'urine (15–25 jours après le début des symptômes) [5, 6]. Dans la pratique clinique, une approche diagnostique combinant sérologie et biologie moléculaire est la plus pertinente, dépendant du moment depuis le début des symptômes et des systèmes d'organes atteints. Les autres paramètres de laboratoire ne sont pas spécifiques; on constate souvent une leucocytose, une thrombocytopénie, ainsi qu'une augmentation de la protéine

C réactive (CRP), de la bilirubine et des transaminases.

Les manifestations de la leptospirose sont variables et l'évolution est le plus souvent légère et auto-limitante. Après une période d'incubation de 5-14 jours, des symptômes pseudo-grippaux apparaissent dans une première phase bactériémique de la maladie. Les suffusions conjonctivales sont un signe typique, mais qui peut facilement passer inaperçu [3]. Après un intervalle de 2-9 jours, la deuxième phase, à médiation immunitaire, prend le relais. Dans 5-10% des cas, les personnes atteintes développent une forme sévère appelée «maladie de Weil», du nom de celui qui l'a décrite pour la première fois en 1886, Adolf Weil [7]; celle-ci se caractérise par une insuffisance hépatique aiguë avec ictère, une insuffisance rénale aiguë, une hémorragie pulmonaire ainsi qu'un SDRA [3, 8]. Cette forme est très rare en Suisse et présente une mortalité élevée pouvant dépasser 50% [3], notamment en présence d'un syndrome hémorragique pulmonaire associé à la leptospirose, qui peut entraîner des hémorragies pulmonaires massives [3]. La maladie de Weil s'accompagne souvent d'une insuffisance rénale aiguë, caractéristiquement due à une néphrite interstitielle aiguë. Dans le cadre du sepsis, une nécrose tubulaire s'y ajoute, ce qui peut finalement conduire à la nécessité d'une hémodyalyse [3]. L'ictère est causé par un trouble de la sécrétion de la bilirubine conjuguée et/ou une anémie hémolytique. La vasodilatation expose à un risque d'hémorragies légères (ecchymoses, suffusions conjonctivales, épistaxis); les hémorragies pulmonaires sévères sont plus rares [3]. La détérioration respiratoire chez notre patient, avec des altérations en verre dépoli à la TDM et un caillot de sang visible à la bronchoscopie, pourrait être due à une hémorragie pulmonaire diffuse.

Le traitement de la leptospirose est fonction de la sévérité de la maladie. En cas d'évolution légère, il est potentiellement possible de prévenir la progression vers une forme sévère; de plus, la durée de la maladie et la durée d'excrétion de l'agent pathogène dans l'urine sont raccourcies. Dans ces cas, il est recommandé de recourir à la doxycycline, à l'azithromycine ou à l'amoxicilline pendant sept jours. En cas d'évolution sévère, une antibiothérapie parentérale à base de pénicilline G, d'amoxicilline, de doxycycline ou de ceftriaxone est recommandée pendant au moins sept jours. L'utilisation de corticoïdes pendant la phase immune est controversée [9]. Le traitement complémentaire de la maladie de Weil comprend des mesures de soutien telles que les procédés de substitution rénale et la ventilation mécanique, comme c'était le cas pour le jeune propriétaire de rats.

L'essentiel pour la pratique

- En Europe, la leptospirose est un diagnostic différentiel rare de l'ictère fébrile.
- Une bonne anamnèse environnementale semble élémentaire et peut conduire plus rapidement au diagnostic de suspicion et donc à un traitement adéquat.
- L'infection par les leptospires peut notamment se produire par contact avec de l'urine de rat contenant l'agent pathogène.
- La maladie de Weil a une évolution sévère caractérisée par un ictère fébrile, une insuffisance rénale anurique, une hémorragie pulmonaire et un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), avec une mortalité élevée.

Correspondance

Dr méd. Simon Ritter
Departement Innere Medizin
Spitalverbund Appenzell Ausserrhoden
Spital Herisau
Spitalstrasse 6
CH-9100 Herisau
simon.ritter[at]svar.ch

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Remerciements

Les auteurs remercient le Dr méd. Philipp Lampe, spécialiste en radiologie, Radiologie Herisau AG, Hôpital d'Herisau, pour la réalisation et la mise à disposition du cliché de TDM.

Disclosure statement

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

Références

- 1 Vincent AT, Schietekat O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(5):e0007270.
- 2 Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898.
- 3 Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97.
- 4 Sterling CR, Thiermann AB. Urban rats as chronic carriers of leptospirosis: an ultrastructural investigation. *Vet Pathol*. 1981;18(5):628-37.



Aurelia Rusch, médecin diplômée
Klinik für Innere Medizin,
Spital Herisau, Herisau



Dr méd. univ. (AT) Sofia Letrari
Klinik für Innere Medizin,
Spital Herisau, Herisau

- 5 Waggoner JJ, Pinsky BA. Molecular diagnostics for human leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(5):440-5.
- 6 Bahaud O, Pastuszka A, Le Brun C, Ehrmann S, Lanotte P. Seven Years Leptospirosis Follow-Up in a Critical Care Unit of a French Metropolitan Hospital; Role of Real Time PCR for a Quick and Acute Diagnosis. *J Clin Med*. 2020;9(9):3011.
- 7 Weil A. Ueber eine eigentümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infektionskrankheit. *Dtsch Arch klin Med*. 1886;39:209-32.
- 8 Jilg N, Lau ES, Baker MA, Levy BD, Loscalzo J. A Treacherous Course. *N Engl J Med*. 2021;384:860-5.
- 9 Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasakara K, Wijesinghe I, Parthippan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108:743-50.