

Leptospirose, le défi diagnostique d'un cas autochtone

Dre FEDERICA MARTELLI^a, Dre PAULINE GAY DES COMBES GLIVEN^a, Dr SERGE DE VALLIÈRE^{a,b},
Pr BERNARD FAVRAT^a, Pr GILBERT GREUB^{b,c} et Dr IOANNIS KOKKINAKIS^a

Rev Med Suisse 2023; 19: 916-9 | DOI: 10.53738/REVMED.2022.19.826.916

La leptospirose est une zoonose causée par une bactérie Gram négatif du genre *Leptospira*, appartenant au phylum des Spirochaetes. Elle est répandue dans le monde entier, favorisée par des conditions de vie insalubres et certaines activités professionnelles et récréatives en milieu aquatique. Son diagnostic peut s'avérer difficile en raison de sa présentation clinique et de ses anomalies biologiques peu spécifiques et communes à d'autres maladies. Évoquer ce diagnostic et effectuer le test diagnostique approprié demeure, donc, fondamental. Nous présentons l'histoire d'une patiente sans facteurs de risque classiques de leptospirose, présentant des céphalées fébriles et une détérioration rapide de son état avec une évolution vers une septicémie.

Leptospirosis, the diagnostic challenge of an indigenous case

Leptospirosis is a global widespread zoonosis caused by a Gram-negative bacterium of the genus Leptospira, belonging to the Spirochaetes phylum, favored by unhealthy living conditions and some professional and recreational aquatic activities. Its diagnosis could be very difficult due to the presence of non-specific clinical presentation and biological anomalies common to other infectious diseases. To detect it, the choice of the right diagnostic method is fundamental. We hereby introduce the case of a patient with no classic risk factors for leptospirosis, showing febrile headaches and rapid deterioration of her general conditions with evolution towards septicemia.

INTRODUCTION

La leptospirose est une zoonose provoquée par des spirochètes pathogènes appartenant au genre *Leptospira*, dont on connaît actuellement 64 espèces. Ces bactéries sont ubiquitaires, pouvant se retrouver dans plusieurs types d'environnements, comme l'eau et le sol, et également héberger par plusieurs classes d'animaux (mammifères, oiseaux, reptiles et amphibiens). Chez l'homme, l'infection survient suite à l'exposition au sol ou à l'eau contaminés par les urines d'animaux, qui représentent le réservoir de ce genre bactérien.¹

Les manifestations cliniques sont protéiformes, l'infection pouvant se manifester par des symptômes généraux tels

que fièvre, frissons, myalgies et céphalée ainsi que par une atteinte digestive, pulmonaire et rénale.^{2,3} Les résultats de laboratoire sont peu spécifiques. Lorsque ce diagnostic est évoqué, le choix du test microbiologique est crucial et le médecin doit se baser sur plusieurs aspects cliniques (phase de la maladie, symptômes) pour choisir quel est le type de test (PCR ou sérologie) le plus adéquat à effectuer, et pour la PCR sur quel échantillon.

Nous présentons le cas d'une patiente sans facteurs de risque classiques pour une leptospirose se manifestant par une céphalée fébrile et une détérioration très rapide de son état général avec une évolution en sepsis.

VIGNETTE CLINIQUE

Une patiente de 28 ans consulte les urgences durant la période automnale en pleine pandémie de Covid-19 (octobre 2020) pour des céphalées et un état fébrile à > 39 °C depuis la veille. Elle est connue pour une fausse couche en 2008 et une thrombose veineuse profonde du membre inférieur gauche avec embolie pulmonaire en 2011, actuellement sans traitement anticoagulant. Elle décrit des céphalées fronto-temporales droites apparues au réveil, pulsatiles, d'apparition rapidement progressive à 9/10, accompagnées d'un état fébrile mesuré à 39 °C, d'une photophobie, de cervicalgies et de lombalgies. Elle mentionne un contact avec une personne positive pour le SARS-CoV-2 une semaine avant.

L'examen clinique est sans particularité mis à part une tachycardie sinusale à 130/min. Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire avec CRP à 47 mg/l (norme: < 10 mg/l) sans leucocytose, une fonction rénale normale sans trouble électrolytique. La PCR SARS-CoV-2 revient négative. Le stix urinaire et l'IRM cérébrale sont sans particularité. L'analyse du liquide céphalorachidien est également dans la norme (aspect eau de roche, érythrocytes $45 \times 10^6/l$, leucocytes $< 1 \times 10^6/l$, protéines 226 mg/l), avec des PCR négatives (PCR *Neisseria meningitidis*/*Listeria monocytogenes*/*Streptococcus pneumoniae*/*Haemophilus influenzae*/*Escherichia coli*/*Streptococcus agalactiae*/*Entérovirus*/*Herpes virus type 1*/*Herpes virus type 2*/*Varicelle-zoster*/*Cytomegalovirus*/*Human herpesvirus 6*/*Cryptococcus neoformans*/*Parechovirus*/*Leptospira*). Suite à l'amélioration des céphalées après antalgie simple et vu des examens complémentaires rassurants, la patiente rentre à domicile.

Deux jours plus tard, elle consulte à nouveau les urgences en raison de céphalées persistantes et d'un état fébrile avec

^aUnisanté, Centre universitaire de médecine générale et de santé publique, 1011 Lausanne,

^bService des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne,

^cService de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne

federica.martelli@chuv.ch | pauline.gay-des-combes@unisanté.ch

serge.de-valliere@chuv.ch | bernard.favrat@unisanté.ch | gilbert.greub@chuv.ch

ioannis.kokkinakis@unisanté.ch

apparition de nausées, de douleurs abdominales, d'un rash cutané aux membres inférieurs et d'urines foncées. Elle présente un état général diminué, avec une fièvre à 39 °C; elle est normotendue à 127/84 mmHg, tachycarde à 120/min, eupnéique avec une SpO₂ de 98% à l'air ambiant. L'examen cardio-respiratoire est sans particularité. L'abdomen est diffusément douloureux avec un signe de Murphy positif. Nous observons un rash maculopapulaire non prurigineux bilatéral au niveau des membres inférieurs, s'effaçant à la vitropression et légèrement douloureux à la palpation.

Le bilan biologique montre une CRP à 190 mg/l (< 10 mg/l) sans leucocytose, une thrombopénie à 82 G/l (150-350 G/l), une insuffisance rénale aiguë de classification AKIN I d'origine prérénale (FENa 0,1%) avec créatinine à 158 µmol/l (DFG 38 ml/min/1,73m²) (44-80 µmol/l) et une légère hyponatremie à 133 mmol/l (135-145 mmol/l). Il y a également une perturbation des tests hépatiques avec ASAT 105 U/l (9-32 U/l), ALAT 213 U/l (9-36 U/l), phosphatase alcaline 219 U/l (36-108 U/l), GGT 168 U/l (6-42 U/l), bilirubine totale 26 mmol/l (0-21 mmol/l), bilirubine directe 21 mmol/l (0-10 mmol/l). Le sédiment urinaire montre une hématurie et une protéinurie. En raison de D-dimères augmentés à 6878 ng/ml (< 500 ng/ml), un angio-CT thoracique est effectué permettant d'exclure une embolie pulmonaire ainsi qu'un foyer pulmonaire. L'ultrason abdominal montre une hépatomégalie mesurée à 18,8 cm sans autre anomalie décelée. Un bilan infectiologique très large est effectué, incluant une PCR sur le sang pour les leptospires et les rickettsies, une PCR urinaire pour leptospires, des sérologies pour toxoplasmose, CMV, EBV, Parvovirus B19, *Borrelia*, *Brucella*, *Coxiella*, *Treponema pallidum*, VIH, ainsi qu'un dépistage des hépatites virales.

Au vu du sepsis score Sofa (Sequential Organ Failure Assessment) à 4 (plaquettes 82 G/l, bilirubine totale 26 mmol/l, créatinine 158 µmol/l), la patiente est hospitalisée dans le service de médecine interne. En raison d'une forte suspicion d'infection bactérienne, une antibiothérapie empirique par ceftriaxone 2 g/jour en IV et doxycycline 200 mg/jour IV est débutée. Les PCR pour la leptospirose effectuées sur le sang et les urines reviennent alors positives. La doxycycline 100 mg 2 x/jour PO est poursuivie en monothérapie pour un total de 7 jours.

DISCUSSION

La leptospirose est une zoonose répandue dans le monde entier survenant tant dans les régions tropicales que dans celles tempérées. Elle constitue un problème de santé publique avec une incidence estimée à 1,03 million de cas par an, dont 58 900 décès et 2,9 millions de «Disability Adjusted Life Years».⁴ L'incidence annuelle est estimée à 95,5 par 100 000 habitants en Afrique, 66,6 dans la région du Pacifique occidental et 4,8 en Asie. En 2016, en Europe, l'incidence de cas confirmés s'élevait à 0,17/100 000 habitants, soit 783 cas. Les pays avec le plus haut nombre de cas confirmés étaient le Portugal, les Pays-Bas et l'Allemagne avec, respectivement 101, 95 et 91 cas.⁵ En Suisse, l'incidence n'est pas connue car la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1998 et il n'existe malheureusement pas de système national de surveillance.

Facteurs de risque

Certains facteurs de risque ont été identifiés au niveau mondial, comme les catastrophes naturelles, notamment les inondations et les cyclones, le réchauffement climatique ainsi que l'urbanisation croissante avec des conditions d'hygiène précaire.^{6,7} D'autres facteurs de risque sont d'origine occupationnelle (agriculteurs, employés des abattoirs, pisciculteurs, personnel militaire) ou récréatives avec contact avec de l'eau douce (baignade, rafting, canyoning, kayak, pêche).^{8,9} Chez l'être humain, la spirochète pénètre à travers une plaie cutanée ou une muqueuse (oculaire, digestive ou aérienne) suite au contact avec les urines, l'eau ou le sol contaminés par la bactérie. Plus rarement, l'infection peut survenir par ingestion de nourriture contaminée, par inhalation ou à l'occasion d'une morsure.

Infection et manifestations cliniques

Il s'agit en général d'une infection sporadique chez l'homme, néanmoins des épidémies ont été observées, notamment parmi les participants à des triathlons (Illinois, Malaisie, Allemagne et Autriche).¹⁰ Le réservoir est constitué surtout par les rongeurs, mais d'autres mammifères peuvent être infectés (chiens, chevaux, porcs, bovins, moutons, hérissons, et rarement les chats). La bactérie est libérée dans l'urine en grandes quantités avec une contamination de l'environnement, en particulier de l'eau.³

Les manifestations cliniques sont multiples et souvent aspécifiques, elles sont résumées dans le **tableau 1**. Classiquement, la leptospirose a été décrite comme une maladie biphasique, avec une première phase bactériémique caractérisée par des symptômes généraux, suivie d'une deuxième phase, dite immune, corrélée à l'apparition des IgM et des complications. Dans une étude, la suffusion (extravasation de sang) conjonctivale a été retrouvée chez plus de la moitié des patients.² Sa présence chez un patient avec une fièvre inexplicée doit faire évoquer le diagnostic de leptospirose.

Diagnostic

Face à ce caractère protéiforme, le diagnostic différentiel est très large, incluant par exemple les rickettsioses, la malaria, la fièvre dengue, la brucellose, la fièvre Q, les hépatites virales, les infections à CMV, EBV, Parvovirus B19 et VIH. Le bilan

	TABLEAU 1	Manifestations cliniques de la leptospirose
Incubation	2-26 jours (en moyenne 10 jours)	
Symptômes fréquents	Fièvre, frissons, myalgies et céphalée (75-100% des cas), suffusion conjonctivale (55% des cas) ² , toux sèche (25-35% des cas), symptômes digestifs, hépatosplénomégalie, adénopathies et éruption cutanée (7-40% des cas) ^{3,14,15}	
Complications	Ictère et insuffisance rénale (maladie de Weil), hémorragie pulmonaire, SDRA, myocardite, neuropathie périphérique ³	
Évolution	Résolution spontanée dans 90% des cas	
Mortalité	4-52% parmi les patients hospitalisés	

SDRA: syndrome de détresse respiratoire aiguë.

biologique peut montrer une hyperleucocytose, une thrombopénie, une perturbation des tests hépatiques de type mixte, une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée avec des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie). Le stix urinaire est parfois pathologique avec protéinurie, hématurie et leucocyturie.³

Pour établir le diagnostic le médecin doit choisir le test le plus adéquat selon la phase de la maladie et les manifestations cliniques. En phase aiguë (dès le 1^{er} jour et jusqu'au 10^e), la PCR en temps réel sur le sang et les urines est le test à utiliser. Sur les urines, elle est souvent plus sensible que celle sur le sang, et les deux doivent être effectuées en parallèle. Celle sur le liquide céphalorachidien doit être réservée seulement aux patients présentant une méningite, mais sa faible sensibilité sur le LCR ne permet pas d'infirmier le diagnostic. Au-delà du 10^e jour, la PCR sur l'urine peut encore être utile, mais dans ces stades plus tardifs, la PCR doit être couplée à la sérologie.¹¹ Actuellement, les ELISA IgM et IgG disponibles se révèlent aussi sensibles et spécifiques que les tests d'agglutination,¹² avec une apparition plus précoce des IgM (dès le 10^e jour). Le test d'agglutination considéré encore récemment comme celui de référence représente une bonne alternative dans les laboratoires ne proposant pas l'ELISA.

Traitement

Le traitement repose sur l'antibiothérapie. Pour les patients ambulatoires un traitement par doxycycline PO 100 mg 2 x/jour pendant 7 jours ou azithromycine PO 500 mg 1 x/jour pendant 3 jours est indiqué. Pour les patients hospitalisés avec une maladie sévère, le traitement consiste en pénicilline IV 1,5 MioU toutes les 6 heures ou doxycycline IV 100 mg 2 x/jour ou ceftriaxone IV 2 g/jour pour une durée de 7 jours.

Prévention

Concernant la prévention, plusieurs vaccins ont été développés. Il s'agit de vaccins entiers inactivés (qui contiennent la totalité du virus rendu inactif). Leur utilisation reste limitée en raison de plusieurs facteurs, notamment une protection limitée seulement aux sérovats contenus dans le vaccin et donc utilisables dans des situations épidémiologiques spécifiques. Le Spirolept, par exemple, utilisé en France pour les professions à risque, est efficace seulement contre l'espèce *Leptospira icterohaemorrhagiae*. De plus, l'immunité conférée par ce type de vaccin est à court terme nécessitant des rappels annuels. Actuellement, des vaccins à ADN sont en cours d'études.¹³ La mesure préventive la plus importante est d'éviter le contact avec les sources potentielles d'infection et ainsi la contamination de la nourriture.

INTERPRÉTATION DE LA VIGNETTE ET CATAMNÈSE

Lors de sa première consultation aux urgences, cette patiente rapportait aucun facteur de risque pour la leptospirose. C'est seulement a posteriori qu'elle a relaté avoir eu une plaie au membre inférieur gauche et marché dans la terre au Portugal environ un mois avant le début des symptômes. Comme observé dans une étude, les plaies cutanées représentent une variable indépendante associée à l'infection à leptospires et

65,5% de cas seraient liés à des lésions cutanées.⁸ Les manifestations cliniques étaient très aspécifiques (fièvre, céphalées, douleurs abdominales et éruption cutanée). Le bilan biologique montrait un syndrome inflammatoire accompagné, dans un deuxième temps, d'une thrombopénie, une atteinte rénale qu'hépatique. L'hyponatrémie observée chez cette patiente est un élément fréquemment retrouvé dans les formes sévères. Les leptospires sont capables d'inhiber l'activité du cotransporteur Na⁺K⁺Cl⁻ dans la branche ascendante de l'anse de Henle, ainsi que de provoquer une néphrite tubulo-interstitielle focale, entraînant une perte de sodium ainsi qu'une hypokaliémie.³ Cependant, cette hyponatrémie s'observe avec d'autres germes fastidieux causant des maladies systémiques et diverses bactéries intracellulaires (dont la légionelle) et n'est donc pas spécifique.

L'imagerie était peu concluante, montrant seulement une hépatomégalie à l'échographie. L'analyse du LCR était revenue normale avec une PCR pour *Leptospira* négative. Le diagnostic de leptospirose a été posé par la PCR qui s'est révélée positive à la fois sur le sang et l'urine.

La patiente a été traitée au début par une antibiothérapie intraveineuse à large spectre, puis par une antibiothérapie ciblée suite au résultat positif de la PCR (doxycycline 2 x 100 mg/jour PO pour un total de 7 jours). L'évolution a alors été favorable, permettant un retour à domicile. À presque 2 ans de l'infection, la patiente relate un rétablissement complet.

CONCLUSION

La leptospirose doit toujours être évoquée lors d'une fièvre au retour de voyage d'un pays tropical. Dans les régions tempérées, son incidence est beaucoup plus faible, elle doit néanmoins être recherchée face à un tableau clinique infectieux sans étiologie claire.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La leptospirose est une zoonose répandue dans le monde entier.
- Une fièvre au retour de voyage d'un pays tropical doit toujours faire évoquer son diagnostic; en l'absence de voyage, une recherche active des facteurs de risque connus doit être effectuée face à un tableau clinique infectieux sans étiologie.
- Le tableau clinique de la leptospirose est protéiforme.
- Au début de l'infection, la technique PCR est l'outil diagnostique le plus important, permettant une détection dès le premier jour de la maladie. À partir de 10 à 14 jours de symptômes, le diagnostic repose davantage sur la sérologie, mais une excrétion urinaire des leptospires parfois prolongée justifie aussi la PCR sur les urines pour les cas où une leptospirose n'est suspectée que tardivement.
- Le traitement repose sur l'antibiothérapie.

- 1 Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 May 23;13(5):e0007270.
- 2 Vanasco NB, Schmeling MF, Lotterberger J, et al. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop*. 2008 Sep;107(3):255-8.
- 3 **Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Oct;7(10):736-47.
- 4 Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, et al. Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Oct 2;9(10):e0004122.
- 5 Leptospirosis – Annual Epidemiological Report for 2015 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. 2018. (Consulté le 25 mars 2022). Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/leptospirosis-annual-epidemiological-report-2015
- 6 Khalil H, Santana R, de Oliveira D, et al. Poverty, sanitation, and *Leptospira* transmission pathways in residents from four Brazilian slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 31;15(3):e0009256.
- 7 Kawaguchi L, Sengkeopraseuth B, Tsuyuoka R, et al. Seroprevalence of leptospirosis and risk factor analysis in flood-prone rural areas in Lao PDR. *Am J Trop Med Hyg*. 2008 Jun;78(6):957-61.
- 8 Nardone A, Capek I, Baranton G, et al. Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: results of a national case-control study, 1999-2000. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 1;39(5):751-3.
- 9 Wasiński B, Dutkiewicz J. Leptospirosis – current risk factors connected with human activity and the environment. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(2):239-44.
- 10 Radl C, Müller M, Revilla-Fernandez S, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in Langau, Austria, 2010. *Wien Klin Wochenschr*. 2011 Dec;123(23-24):751-5.
- 11 Philip N, Affendy NB, Masri SN, et al. Combined PCR and MAT improves the early diagnosis of the biphasic illness leptospirosis. *PLoS One*. 2020 Sep 11;15(9):e0239069.
- 12 *Dreyfus A, Ruf MT, Goris M, et al. Comparison of the Serion IgM ELISA and Microscopic Agglutination Test for diagnosis of *Leptospira* spp. infections in sera from different geographical origins and estimation of *Leptospira* seroprevalence in the Wiwa indigenous population from Colombia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022 Jun 6;16(6):e0009876.
- 13 Silveira MM, Oliveira TL, Schuch RA, et al. DNA vaccines against leptospirosis: A literature review. *Vaccine*. 2017 Oct 9;35(42):5559-67.
- 14 Sanford JP. Leptospirosis – time for a booster. *N Engl J Med*. 1984 Feb 23;310(8):524-5.
- 15 Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 1;33(11):1834-41.

* à lire

** à lire absolument