

LEPTOSPIROSE SÉVÈRE CHEZ UN MIGRANT SANS-PAPIER RÉSIDANT À BRUXELLES

PEERBOOM S (1), SENTERRE JM (2), POTIER JP (3)

RÉSUMÉ : Nous rapportons l'histoire clinique d'un sans-papier séjournant en Belgique atteint de maladie de Weil. Ce terme historique désigne la forme sévère de la leptospirose, une maladie tropicale dont l'incidence augmente en Europe, sur fond de mondialisation en essor. La leptospirose reste toutefois sous-diagnostiquée. En effet, les formes cliniques courantes sont négligées en médecine ambulatoire et la performance des tests diagnostiques disponibles est limitée, lorsqu'ils sont demandés face aux formes sévères, potentiellement mortelles. Dans ces cas de sepsis, voire de choc septique, le traitement antibiotique est donc le plus souvent empirique, tout en demeurant, heureusement, adapté de par la multisensibilité du spirochète.

MOTS-CLÉS : *Leptospirose - Maladie de Weil - Test d'agglutination microscopique*

LEPTOSPIROSIS IN A PAPERLESS MIGRANT LIVING IN BRUSSELS

SUMMARY : We report the clinical history of a paperless migrant living in Belgium who contracted Weil's disease. This historical term refers to the severe form of leptospirosis, an ever more frequent tropical disease in Europe due to the growing globalization background. However, leptospirosis remains underdiagnosed. Actually, common clinical forms are neglected in outpatient medicine and the performance of available diagnostic tests is limited, especially when they are performed in severe, potentially life-threatening forms. In these cases of sepsis or even septic shock, the antibiotic treatment is most often empirical although fortunately adapted thanks to the large sensitivity of the spirochete.

KEYWORDS : *Leptospirosis - Weil's disease - Microscopic Agglutination Test*

INTRODUCTION

La leptospirose est une anthropozoonose dont l'incidence est en majoration dans les pays occidentaux, particulièrement au sein de populations à risque de contact avec les urines de rats et de mammifères porteurs. Le cas clinique présenté est celui d'un patient travaillant en milieu insalubre qui a contracté une forme sévère de la maladie et qui a reçu, à temps, une antibiothérapie empirique adaptée. La confirmation diagnostique par méthode sérologique, techniquement difficile, a été obtenue, une fois la maladie guérie.

PRÉSENTATION DU CAS CLINIQUE

Un patient de 27 ans présente depuis 5 jours un syndrome pseudo-grippal en aggravation :

asthénie, anorexie, myalgies diffuses et frissons. Il est d'origine marocaine, vit en couple dans un appartement et travaille sur les marchés et dans la construction, bien qu'il ne dispose pas de papiers l'autorisant à vivre et à travailler en Europe. Par son activité, il est fréquemment en contact avec des déchets alimentaires et avec des eaux usées, en dehors de tout contrôle sanitaire. Il n'a aucun antécédent médical. Il fume quelques cigarettes et ne consomme pas d'alcool en excès.

A l'examen clinique, le patient est icterique, mais le reste de l'examen est normal, notamment sans organomégalie abdominale. Les paramètres mesurés sont : pression artérielle 122/70 mmHg, fréquence cardiaque 122/min, température corporelle 37,6°C.

La biologie sanguine renseigne un syndrome inflammatoire hyperneutrophilique (fibrinogène 7,79 g/l, CRP 200 mg/l, globules blancs 8.440/mm³, neutrophiles 85 %), avec une procalcitonine à 1,15 ng/ml. Une anémie à tendance macrocytaire est présente ainsi qu'une thrombopénie franche (hémoglobine 11,7 g/dl, plaquettes 31.000/mm³). Les tests hépatiques sont en faveur d'une cholestase mixte avec cytolysé modérée (bilirubine totale 3,8 mg/dl, bilirubine directe 2,7 mg/dl, LDH 346 U/l, TGO 67 U/l, TGP 26 U/l, gamma GT 35 U/l, phosphatases alcalines normales). L'haptoglobine est dans les normes. L'ionogramme est rassurant, de même

(1) Assistant en Médecine interne, Clinique Reine Astrid, Malmédy, Belgique.

(2) Microbiologiste, Laboratoire, Clinique Reine Astrid, Malmédy, Belgique.

(3) Néphrologue, Service de Néphrologie, Clinique Reine Astrid, Malmédy, Belgique.

que la fonction rénale. Une hématurie microscopique et une protéinurie modérée sont présentes.

L'électrocardiogramme est sans particularité, la radiographie thoracique montre un infiltrat interstitiel bilatéral aux bases. L'échographie cardiaque transthoracique montre des cavités cardiaques droites dilatées avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) de 52 %.

Les sérologies EBV, CMV, HIV, HAV, HBV, HCV, *Brucella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia* et *Influenza* sont négatives. Les antigènes urinaires de *Legionella pneumophila* et de *Streptococcus pneumoniae* sont également négatifs. Les hémocultures sont stériles.

Dès le lendemain, la clinique et la biologie s'aggravent : insuffisance rénale (créatinine 42 mg/l), insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation non invasive, ictere de plus en plus prononcé avec une bilirubine totale culminant à 38 mg/dl sans augmentation des transaminases, anémie sévère et chute des plaquettes jusque 16.000/mm³. La recherche de malaria est négative. La radiographie thoracique prend un aspect de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et un scanner précise des images de «tree in bud» diffuses, sans aucune anomalie abdominale visible par cette modalité. L'échographie hépatique est également rassurante. Une endocardite infectieuse est exclue à l'échographie cardiaque transoesophagienne.

Devant ce tableau de fièvre icterique avec défaillance organique multiple (Multiple Organ Failure = MOF), une sérologie anti-*Leptospira* est demandée, laquelle revient positive en IgM, mais avec un test d'agglutination microscopique (Microscopic Agglutination Test = MAT) négatif. Le contrôle, 6 jours plus tard, montre une très importante montée du MAT : *L. Javanica Poi* (1/400), *L. Canicola Canicola* (1/800), *L. Ict. Icterohaemorragiae* (1/6.400), *L. Ict. Copenhageni* (1/12.800).

L'évolution est favorable sous amoxicilline, commencée au 1^{er} jour d'hospitalisation, en raison de l'infiltrat pulmonaire, puis sous pénicilline du 8^{ème} au 10^{ème} jour, une fois la positivité des IgM *Leptospira* objectivée. Le patient est libéré au 12^{ème} jour, avec une fonction respiratoire et rénale normalisée.

DISCUSSION

EPIDÉMIOLOGIE ET CONTAMINATION

La leptospirose est une anthropozoonose décrite, en 1886, par Adolf Weil (1), dont le principal réservoir et vecteur est le rat. Le rongeur est colonisé au niveau de ses tubes contournés proximaux et excrète le leptospire dans ses urines. De ce fait, la contamination humaine est, le plus souvent, indirecte, par contact d'une peau (*a fortiori* endommagée) ou d'une muqueuse avec un environnement contaminé par des urines de rat ou d'un autre mammifère porteur ou malade, qu'il soit sauvage ou domestique (2-4).

Le leptospire est un spirochète Gram négatif aérobio qui compte 22 espèces, dont 10 sont pathogéniques. Ces dernières sont sous-classifiées en 250 sérovars, groupés en 24 séro-groupes (5). Par convention, une souche isolée est donc dénommée par son espèce et son sérovar (par exemple *L. interrogans*, sérovar *Copenhageni*) (3).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'incidence mondiale annuelle est de 10/100.000 habitants (2). La maladie serait 10 fois plus fréquente dans les pays (sub-) tropicaux (6, 7), en raison des conditions géographiques (zones rurales insalubres, bidonvilles) et climatiques (chaleur, humidité due aux inondations, à la pluie) propices à la multiplication du spirochète (7). Néanmoins, il semble que cette maladie soit en recrudescence en France (8) (et par extension dans les pays occidentaux), ce qui peut aisément être compris dans le contexte actuel de mondialisation et de bouleversement climatique.

Trois groupes de patients sont principalement concernés : les personnes à risque d'exposition professionnelle (fermiers, vétérinaires, militaires, etc.), les personnes à risque d'exposition récréationnelle (nage en eau libre, kayak, trails, etc.) et celles à risque d'exposition ménagère (animaux domestiques, infestations de rats contaminés, systèmes de récupération d'eau de pluie, etc.) (4, 9).

Les différentes mesures d'incidence rapportées dans la littérature sont, probablement, des sous-estimations, en raison d'une négligence clinique menant à l'absence de réalisation des tests diagnostiques, ainsi que des lacunes intrinsèques de ceux-ci, comme nous le détaillerons ci-dessous.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Après une incubation moyenne de 7 à 12 jours, vient une première phase, septicémique, durant laquelle le spirochète se réplique dans la circulation sanguine. Il est alors possible de l'isoler dans le plasma et le patient présente un syndrome pseudo-grippal brutal dans 75 à 100 % des cas, parfois accompagné de douleurs abdominales, de toux sèche, d'un rare rash cutané ou d'une «suffusion» des conjonctives, relativement spécifique (4, 5, 10).

Ensuite, dans un délai de 4 à 30 jours, apparaît une phase immune : les spirochètes sont, cette fois, excrétés dans les urines et les anticorps peuvent être détectés dans le sang. Après une possible interruption transitoire de la fièvre, le tableau clinique est majoritairement identique à celui de la phase septicémique. Cependant, cette phase tardive comprend également la forme sévère de la maladie, ictérique (aussi appelée maladie de Weil ou fièvre ictéro-hémorragique) (5, 11). Peuvent alors apparaître, à tout moment, des atteintes viscérales à fréquence variable, en particulier : hépatite (avec prépondérance de la cholestase sur la cytolysé dans la biologie), néphropathie tubulo-interstitielle, thrombopénie avec hémorragies alvéolaires et conjonctivales (conjonctives «en suffusion»), myocardite arythmogène, pancréatite, rash cutané, méningisme (4, 12).

La physiopathologie de ces atteintes viscérales est toujours en cours d'étude et comporte des mécanismes directs et secondaires à une réaction immune de l'hôte, avec implication d'un «storm» de cytokines. Il semble que la virulence varie en fonction des souches, dépendant notamment de leur motilité et de leurs propriétés chémotaxiques, de la présence de lipopolysaccharides et de protéines de surface ou sécrétées (3, 4, 12-14).

La mortalité intra-hospitalière de la leptospirose varie de 4 à plus de 52 % pour les patients admis aux soins intensifs (11) et peut excéder 40 % en ce qui concerne les formes sévères au sens large (15). Les séquelles sont courantes. Néanmoins, ce sont les formes asymptomatiques, voire légères ou modérées, qui sont les plus fréquemment rencontrées. Le diagnostic est alors souvent négligé ou confondu avec celui de pathologies endémiques à manifestations similaires, pouvant inclure la grippe, la malaria, la dengue, l'hantavirose, la primo-infection VIH, la rickettsiose, etc. (3).

CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Les techniques de diagnostic biologique de la leptospirose (Figure 1) s'effectuent, en général, dans des centres de référence (en Belgique, l'Institut de Médecine Tropicale). En principe, la mise en évidence des leptospires à l'examen direct est possible au microscope à fond noir dans le plasma ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) durant les 7-10 premiers jours de la maladie et dans les urines durant les deuxièmes et troisième semaines à partir du début de la fièvre. Cette recherche n'est pas effectuée en pratique car elle souffre d'un manque de sensibilité et de la présence de nombreux artefacts. La recherche de l'ADN bactérien par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans le sang du 1^{er} au 10^{ème} jour suivant le début de la fièvre, est la technique de choix pour un diagnostic précoce.

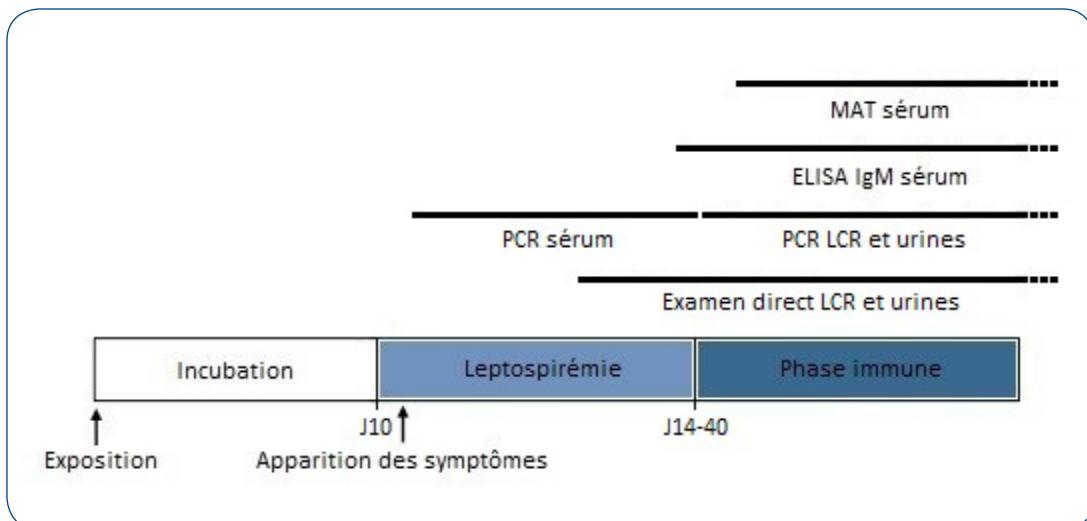
La PCR peut également être réalisée à partir de la deuxième semaine suivant le début de la fièvre, dans le LCR ou les urines (16). La PCR, qui cible généralement une séquence du gène rrs (codant l'ARN ribosomal 16S), ne permet pas l'identification directe du sérovar. Le diagnostic bactériologique est rarement pratiqué car il nécessite un milieu de culture spécifique et le résultat n'est obtenu qu'après 6 à 8 semaines de culture.

En pratique, le diagnostic est basé sur la sérologie. La recherche des anticorps s'effectue à partir de la deuxième semaine après l'apparition des symptômes par un ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) IgM et/ou le MAT. L'ELISA IgM se positive habituellement de façon plus précoce, mais un résultat positif ne donnera aucune indication sur le sérovar/sérogroupe (17). Cette technique utilise un antigène non purifié de *L. Biflexa* souche Patoc (saprophyte) qui réagit généralement avec les anticorps produits par les patients infectés par des leptospires. De ce fait, des faux négatifs sont possibles, particulièrement avec les sérogroupe *Grippotyphosa* (relativement fréquents) ou *Australis*. Un test rapide unitaire sur bandelette, basé sur le même principe, existe également, mais ses performances sont moindres que l'ELISA IgM (18). Il est donc recommandé de confirmer l'ELISA par le MAT.

Le MAT est la réaction de référence permettant la mise en évidence quantitative des anticorps agglutinants totaux (IgG + IgM) de souches caractérisées de leptospires. Le principe de cette technique consiste à incuber le sérum du patient

Figure 1. Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection et sensibilité des tests diagnostiques.

L'infection entraîne une bactériémie durant les premiers jours après exposition. Suite à l'augmentation du titre des anticorps agglutinants (phase immune), les leptospires sont éliminés de la circulation sanguine. Les leptospires sont aussi retrouvés dans le LCR et, de manière transitoire, dans les urines.



avec différentes souches de leptospires. L'agglutination est visualisée au microscope à fond noir avec différentes dilutions. Elle permet non seulement un diagnostic sensible et spécifique, mais aussi la détermination du sérogroupue : elle a donc un intérêt à la fois diagnostique et épidémiologique. Ce test nécessite l'entretien d'un grand nombre de souches vivantes (parfois plus de 20) correspondant aux sérogroupues attendus en pathologie humaine.

Au début de la maladie, la présence d'anticorps pour plusieurs sérogroupues est fréquente (coagglutinines) et seul un sérum tardif permet de préciser le sérogroupue en cause. Le premier prélèvement est négatif une fois sur deux et le test peut rester négatif en cas de traitement précoce par antibiotique : une sérologie négative n'exclut donc pas le diagnostic et doit être impérativement répétée 15 jours à 3 semaines plus tard (16). En cas de sérologie positive, l'interprétation du test dépend également de l'épidémiologie de la leptospirose dans la zone où le test est réalisé. Pour le MAT, une séroconversion, une augmentation du titre des anticorps d'au moins quatre fois ou un titre supérieur à 100 sont significatifs en zone géographique à faible incidence comme la Belgique. L'interprétation de la sérologie est donc difficile et requiert une expérience importante.

TRAITEMENT

Le leptospire est multisensible (Tableau I). Pour les formes cliniques légères, on recommande l'emploi de doxycycline, d'ampicilline, d'amoxicilline ou d'azithromycine. Pour les formes modérées et sévères, on préfère utiliser, en première intention, la pénicilline G, bien que l'ampicilline, la doxycycline et la ceftriaxone soient aussi efficaces (14). L'utilisation concomitante de corticostéroïdes, en prévention de réactions de Jarisch-Herxheimer, pouvant compliquer plus de 21 % des formes sévères sous pénicilline ou tétracycline (19), reste encore peu documentée.

Une chimioprophylaxie par doxycycline est proposée chez les patients exposés et à risque d'exposition (4, 11). Des avancées sont actuellement en cours dans la recherche de vaccins anti-ADN de *Leptospira* (4, 20).

La vulnérabilité étendue du spirochète est une aubaine car il est presque toujours couvert, notamment lorsque les tests sérologiques demeurent négatifs et même en cas de négligence diagnostique complète, où le médecin utilise un antibiotique en croyant cibler un germe différent. C'est particulièrement le cas des patients en défaillance multiviscérale avec choc septique qui reçoivent précocement une antibiothérapie probabiliste à large spectre.

Tableau I. Guidelines thérapeutiques, en fonction de la sévérité clinique de la leptospirose.

INDICATION	ANTIBIOTIQUE	DOSAGE
LEPTOSPIROSE LÉGÈRE	Doxycycline	PO 100 mg 2x/jour durant 5-7 jours
		IV 100 mg 1x/j durant 7 jours
	Ampicilline	PO 500-750 mg 4x/jour
		IV 0,5-1 g 4x/jour
LEPTOSPIROSE MODÉRÉE À SÉVÈRE	Amoxicilline	PO 500 mg 4x/jour
	Azithromycine	PO 1 g 1x/j 1 jour, puis 500 mg 1x/jour durant 2 jours
	Pénicilline G	IV 1,5M d'unités 4x/jour
	Ampicilline	PO 500-750 mg 4x/jour
		IV 0,5-1 g 4x/jour
	Ceftriaxone	IV 1-2 g 1x/jour durant 7 jours
	Doxycycline	PO 100 mg 2x/jour durant 5-7 jours
		IV 100 mg 1x/j durant 7 jours

CONCLUSION

La leptospirose est de plus en plus fréquente dans nos régions. La plupart du temps, elle mime un tableau grippal d'évolution bénigne et reste négligée. En revanche, il faut absolument y penser en cas d'ictère avec défaillance organique multiple associée, au sein d'une population à risque de contact avec des animaux sauvages et leurs urines. Le manque de performance des tests sérologiques contribue également au sous-diagnostic. Le leptospire, multisensible, est alors couvert et éradiqué par une antibiothérapie souvent adaptée, choisie empiriquement en fonction de la présence d'un foyer bactérien supposé.

Les migrants sans-papier représentent un groupe à risque d'exposition, de par l'insalubrité de leur environnement, dénué de tout contrôle socio-hygiéno-médical.

BIBLIOGRAPHIE

1. Weil A.— Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit. ([Place of publication not identified], [publisher not identified], 1886).
2. WHO.— Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG). En ligne : <https://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/index2.html>, dernière consultation le 17 mars 2019.
3. Bharti AR, Nally JE, Ricardi JN, et al.— Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*, 2003, **3**, 757-771.
4. Haake DA, Levett PN.— Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2015, **387**, 65-97.
5. Levett PN.— Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*, 2001, **14**, 296-326.
6. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA.— Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect*, 2011, **17**, 494-501.

7. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al.— Global morbidity and mortality of Leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, **9**, e0003898.
8. Institut Pasteur.— (2016) Rapports d'activité du CNR de la Leptospirose. En ligne : <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>, dernière consultation le 17 mars 2019.
9. Goris MG, Boer KR, Duarte TA, et al.— Human leptospirosis trends, the Netherlands, 1925-2008. *Emerg Infect Dis*, 2013, **19**, 371-378.
10. Jesus MS, Silva LA, Lima KM, Fernandes OC.— Cases distribution of leptospirosis in City of Manaus, State of Amazonas, Brazil, 2000-2010. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2012, **45**, 713-716.
11. Jiménez JIS, Marroquin JLH, Richards GA, Amin P.— Leptospirosis: report from the task force on tropical diseases by the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care*, 2018, **43**, 361-365.
12. Rajapakse S, Rodrigo C, Balaji K, Fernando SD.— Atypical manifestations of leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2015, **109**, 294-302.
13. Cagliero J, Villanueva SYAM, Matsui M.— Leptospirosis pathophysiology: into the storm of Cytokines. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, **8**, 204.
14. Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF.— Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis*, 2007, **20**, 284-292.
15. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, et al.— Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 2008, **79**, 911-914.
16. Abgueguen P, Pichard É.— Leptospiroses. *EMC - Traité Médecine AKOS*, 2006, **1**, 1-7.
17. Bourhy P, Vray M, Picardeau M.— Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol*, 2013, **62**, 822-827.
18. Mérien F, Berlioz-Arthaud A.— La Leptospirose: une zoonose sous surveillance en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique. *Rev Francoph Lab*, 2005, **2005**, 45-50.
19. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E.— Jarisch-Herxheimer Reaction among patients with Leptospirosis: incidence and risk factors. *Am J Trop Med Hyg*, 2017, **96**, 791-794.
20. Silveira MM, Oliveira TL, Schuch RA, et al.— DNA vaccines against leptospirosis: a literature review. *Vaccine*, 2017, **35**, 5559-5567.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr. S. Peerboom, Médecine interne, Clinique Reine Astrid, 4960 Malmédy, Belgique.

Email : simonpeerboom@gmail.com