

Etude clinique et microbiologique à propos de onze cas de leptospirose observés au C.H.U de Nancy entre 1996 et 2003

Stéphanie Obertin

▶ **To cite this version:**

Stéphanie Obertin. Etude clinique et microbiologique à propos de onze cas de leptospirose observés au C.H.U de Nancy entre 1996 et 2003. Sciences du Vivant [q-bio]. 2006. hal-01731718

HAL Id: hal-01731718
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731718

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1 FACULTE DE MÉDECINE DE NANCY

2006 N°

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Stéphanie OBERTIN

le 25 janvier 2006

ÉTUDE CLINIQUE ET MICROBIOLOGIQUE À PROPOS DE ONZE CAS DE LEPTOSPIROSE OBSERVÉS AU C.H.U DE NANCY ENTRE 1996 ET 2003

Examinateurs de la thèse :

M. RABAUD	Professeur		Président
M. CANTON	Professeur	}	
M. MAY	Professeur	}	Juges
Mme LION	Docteur en Médecine	}	
Mlle BEVILACQUA	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT – Colette VIDAILHET – Alain BERTRAND – Jean-Pierre NICOLAS –
Francis PENIN – Michel STRICKER – Daniel BURNEL – Michel VIDAILHET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARC..AL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO – Professeur Bruno DEVAL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur François ALLA
4ère sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Anne KENNEL
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET –
Professeur Jean FLOQUET – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain BERTRAND – Professeur Daniel BURNEL – Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Michel VIDAILHET

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Christian RABAUD
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Vous nous avez fait le grand honneur d'être le Président de cette thèse.
Vous nous avez accueilli dans votre service au cours de nos études et nous avez fait profiter de vos connaissances.
Nous vous remercions pour la confiance que vous nous avez témoignée tout au long de ce travail.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Philippe CANTON
Professeur Emérite de Maladies Infectieuses et Tropicales
Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez fait le grand honneur d'être de nos juges.
Nous vous exprimons nos sincères remerciements et notre respectueuse reconnaissance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Thierry MAY
Professeur de Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous vous remercions d'avoir honoré de votre attention ce travail en acceptant d'être juge.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Christine LION
Docteur en Médecine et Médecin Biologiste

Nous vous remercions d'avoir accepter d'assister comme juge à ma soutenance de thèse.

A notre Maître et Juge

Madame le Docteur Sibylle BEVILACQUA
Docteur en Médecine, DES en Médecine Interne, DESC en Maladies Infectieuses et Tropicales

Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de diriger cette thèse.
Vous nous avez guidé tout au long de notre travail.
Nous vous remercions pour votre aide précieuse, votre dévouement et votre disponibilité tout au long de ce travail.
Qu'il nous soit permis de vous exprimer nos plus vifs remerciements.

A mes parents,

Pour leur soutien et leur patience qu'ils m'ont apportés tout au long de mes études.

A ma sœur,

Pour son soutien tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Au personnel du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy,

Pour leur aide précieuse et leur compréhension lors du recueil des données.

A toute ma famille

A tous mes amis

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

TABLE DES MATIERES :

1 INTRODUCTION..... -18-

2 LA LEPTOSPIROSE..... -20-

2.1 Historique..... -21-

2.2 Taxonomie.....-22-

2.2.1 Classification reposant sur caractères phénotypiques.....-22-

2.2.2 Classification selon une analyse phylogénétique.....-25-

2.3 Caractères morphologiques et composition chimique.....-29-

2.4 Caractère génomique.....-32-

2.5 Structure antigénique.....-32-

2.6 Physiologie et caractères métaboliques.....-35-

2.6.1 Culture.....-35-

2.6.2 Métabolisme.....-35-

2.6.3 Résistance aux agents chimiques et physiques.....-36-

2.7 Epidémiologie.....-37-

2.7.1 Situation épidémique.....-37-

2.7.2 Situation en France métropolitaine.....-37-

2.7.3 Situation hors métropole.....-41-

2.8 Pouvoir pathogène et virulence.....-44-

2.9 Mécanismes et mode d'action .....-47-

2.9.1 Voies de transmissions.....-47-

2.9.2 Habitats et réservoir.....-48-

2.9.3 Activités à risque.....-49-

2.10 Manifestations cliniques..... -50-

2.10.1 Incubation.....-51-

2.10.2 Phase initiale.....-51-

2.10.3 Phase d'état.....-51-

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

2.11 Signes biologiques....-60-
2.11.1 Signes biologiques non spécifiques.... -60-
2.11.2 Diagnostic biologique spécifique....-61-
2.12 Le traitement.... -69-
2.13 Les mesures de prévention et de protection....-71-
2.13.1 Mesures collectives et individuelles .... -71-
2.13.2 Mesures de sécurité au laboratoire .... -72-
2.14 Pronostic....-73-

3. ETUDE CLINIQUE....-74-
3.1 Matériel et Méthodes....-75-
3.1.1 Objectifs de l'étude....-75-
3.1.2 Matériel....-75-
3.1.3 Méthodes....-76-
3.1.3.1 Méthodes de recueil des données....-76-
3.2 Résultats ....-79-
3.2.1 Signes cliniques et biologiques....-82-
3.2.2 Données microbiologiques....-85-
3.2.3 Traitement....-86-

4. DISCUSSION....-91-

5. CONCLUSION.... ....-99-

6. ANNEXE....-101-

7. BIBLIOGRAPHIE.... -104-

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

ABREVIATIONS :

ADN	Acide désoxyribonucléique
ALAT	Alanine aminotransférase
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
C.H.U	Centre Hospitalier Universitaire
CPK	Créatine-phospho-kinase
CRP	C Réactive Protéine
CNR	Centre National de Référence
DAP	Acide diamino-pimélique
DOM	Département outre-mer
ECG	Electrocardiogramme
EDTA	Ethylène-diamine-tétra-acétique
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
EMJH	Milieu de Ellinghausen McCullough modifié par Jonson et Harris
INVS	Institut de Veille Sanitaire
IV	Intraveineux
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LLS	Lipopolyoside like substance
MAT	Test de microagglutination
mmol	Millimole
MU	Million d'unités
OMS	Organisation Mondiale de Santé
PCR	Polymérase chain reaction
TNF	Tumor necrosis factor
TOM	Territoire outre-mer
TP	Taux de prothrombine
VS	Vitesse de sédimentation
5FU	5-Fluoro-uracile

1 INTRODUCTION

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

La leptospirose est une maladie infectieuse provoquée par un spirochète du genre Leptospira : les leptospires pathogènes.
Ubiquitaire, la leptospirose est une anthropozoonose à répartition mondiale.
Les manifestations cliniques peuvent être très variées allant d'un aspect pseudo-grippal bénin à une forme fulminante mortelle.
La leptospirose est une infection peu fréquente dans sa forme ictéro-hémorragique, forme la plus sévère, et souvent non diagnostiquer dans sa bénigne.
Notre travail consiste d'identifier une population à risque, de préciser les facteurs de risque lors d'une exposition à un environnement infecté par des leptospires. On analyse les signes cliniques et biologiques évocateurs d'une leptospirose afin de pouvoir poser le diagnostic de leptospirose plus précocement.

Notre étude est présentée en 4 parties :

1. Définition de la leptospirose ainsi que les spécificités cliniques et biologiques.
2. Présentation de notre étude concernant les patients hospitalisés pour une leptospirose dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales et le service de Réanimation Médicale du CHU de Nancy.
3. Analyse des résultats clinques, biologiques et microbiologiques.
4. Comparaison des résultats obtenus aux données bibliographiques et discussion.

2 LA LEPTOSPIROSE

2.1 Historique

La leptospirose[1] [2] a été décrite pour la première fois au début des années 1880 puis en 1886, MATHIEU et WEIL différencient l'ictère à recrudescence fébrile des autres maladies infectieuses ictérogènes, et décrivent l'essentiel du tableau clinique.

En 1907, STIMSON découvre des spirochètes interrogans dans les reins d'un patient chez lequel on pensait qu'il était atteint de la fièvre jaune.

En 1915 INADA et COLL[3] isolent d'un malade une bactérie qui est initialement nommée *Spirochaeta ictérohemorragique*, puis montrent que le sérum de convalescent possède des propriétés protectrices et que le rat est l'hôte privilégié.

D'autres souches ont pu être isolées chez des malades lorsque lors de la première guerre mondiale, entre 1914-1918, des tranchées creusées dans les Ardennes fera émerger la leptospirose.

En 1916, Uhlenhuth et en 1917, Martin et Pettit isolent les premières souches.

En1918, Martin et Pettit démontrent la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades et décrivent la réaction d'agglutination-lyse, toujours la méthode de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie.

En 1960, mise en évidence de la nature unicellulaire et bactérienne des Leptospires.

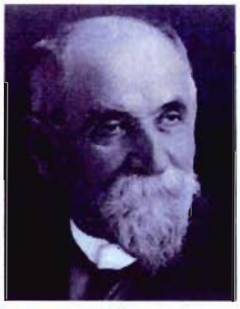


Photo du Dr. Louis Martin[4]

2.2 Taxonomie

La taxonomie des leptospires[5] a été précisée dans les années 1960, suite à la mise en évidence de leur nature unicellulaire et bactérienne.
Le genre *Leptospira* appartient à la famille des *Leptospiraceae* qui jointe à la famille des *Spirochaetaceae* forme la famille des *Spirochaetales*.
La famille des *Leptospiraceae* regroupent deux genres non pathogènes avec une espèce chacun, le *Turneria parva* et *Leptonema illini* et un genre pathogène le Leptospire.

Il existe deux classifications de la taxonomie du genre *Leptospira* ayant chacune leur utilité, mais ne se recouvrant pas :

2.2.1 Classification reposant sur caractères phénotypiques :

Selon cette classification ancienne, avant octobre 1987, le genre *Leptospira* comprenait trois espèces qui sont définies sur un ensemble de caractères culturaux le principal étant la pathogénicité. Les souches pathogènes pour l'homme et/ou animal sont regroupées par l'espèce *Leptospira interrogans*, *Leptospira biflexa* rassemblent les souches non pathogènes isolées de la boue, de l'eau et parfois de l'homme ou de l'animal et *Leptospira parva*, espèce non pathogène isolée de l'eau, d'un échantillon d'albumine bovine et de l'utérus d'une truie.
En plus des critères de pathogénicité, les espèces du genre *Leptospira* se distinguent par quelques caractères phénotypiques :

- *Leptospira interrogans* donne des formes sphériques en 2 heures lorsque les cellules sont placées dans une solution de NaCl à 20-30°C, ne cultive pas à 13°C et ne cultive pas en présence de 8-azaguanine.

- *Leptospira biflexa* ne donne pas des formes sphériques en 2 heures lorsque les cellules sont placées dans une solution de NaCl à 20-30°C, cultive à 13°C et en présence de 8-azaguanine.
- *Leptospira parva* cultive à 13°C mais non en présence de 8-azaguanine.[6]

Une espèce est divisée en taxons sur des critères sérologiques, des serovars. Le *L. interrogans* connaît 225 sérovars officiellement reconnus et déjà plus de 300 sérovars individualisés.

La définition du sérovar est arbitraire et relative et est fondée sur les agglutinations croisées telles qu'elles sont révélées par la réaction d'agglutinition-lyse de Martin et Pettit, utilisée dans une complexe procédure d'absorption croisée.

Les sérovars sont regroupés dans des sérogroupes selon leur proximité antigénique ; *L. interrogans* comprenant 225 sérovars sont répartis en 23 sérogroupes et *L. biflexa* regroupe en 28 sérogroupes ses 63 sérovars.

Cette taxonomie traditionnelle présente un certain nombre d'inconvénients comme par exemple une identification coûteuse, lente, lourde et complexe de sortes que seules les laboratoires de référence réalisent l'identification et nécessitent souvent plusieurs mois à affirmer le sérovars.

Numero	Serogroup
1	Australis
2	Autumnalis
3	Ballum
4	Bataviae
5	Canicola
6	Celledoni
7	Cynopteri
8	Djasiman
9	Grippotyphosa
10	Hebdomadis
11	Icterohaemorrhagiae
12	Javanica
13	Louisiana
14	Lyme
15	Manhao
16	Mini
17	Panama
18	Pomona
19	Pyrogenes
20	Ranarum
21	Sarmin
22	Sejroe
23	Shermani
24	Tarassovi
25	New or undesignated

Sérogroupes du *Leptospira interrogans*[12]

2.2.2 Classification selon une analyse phylogénétique :

En octobre 1987, des études d'hybridation ADN-ADN ont modifié de manière radicale la taxonomie et ont permis de reconnaître une douzaine d'espèces potentiellement pathogènes et un nombre indéterminé de non pathogènes.

Cette classification génomique est étayée par des caractères phénotypiques, peu nombreux et difficiles à mettre en évidence si bien que Yasuda et al.[7] proposent 7 nouvelles espèces : *Leptospira borgpetersenii, leptospira inadai, Leptospira meyeri, Leptospira noguchii, Leptospira santarosai, Leptospira weilii et Leptospira wolbachii* .

Leptospira interrogans et *Leptospira biflexa* des genomospecies sont appelés *Leptospira interrogans sensu stricto* et *Leptospira biflexa sensu stricto* pour les différencier des nomenspecies dans la description des nouvelles espèces.

En 1992, l'espèce *Leptospira kirschneri* a été décrit par Ramadass et al.[8] en 1998, Perolat et al.[9] proposent l'espèce *Leptopsira fainei* et Brenner et al.[10] valident la nomenclature *de Leptospira alexanderi*, en 1999.

Le nombre d'espèces dans le genre *Leptospira* est donc actuellement de douze auxquels s'ajoutent au moins 4 genomospecies qui n'ont pas été encore nommées.

L'analyse des séquences d'acide ribonucléique ribosomal 16S a permis de différencier les leptospires en trois groupes : saprophytes, pathogènes et intermédiaires.[1]

Cette taxonomie moderne et scientifique a également comme supports des sérovars dont environ 300 sont regroupés dans les espèces pathogènes ou intermédiaire. Par contre le sérogroupe ne trouve pas sa place dans cette taxonomie.

Les avantages de cette classification sont que l'identification se fait par des moyens modernes et performants de diagnostic telle l'amplification génique.

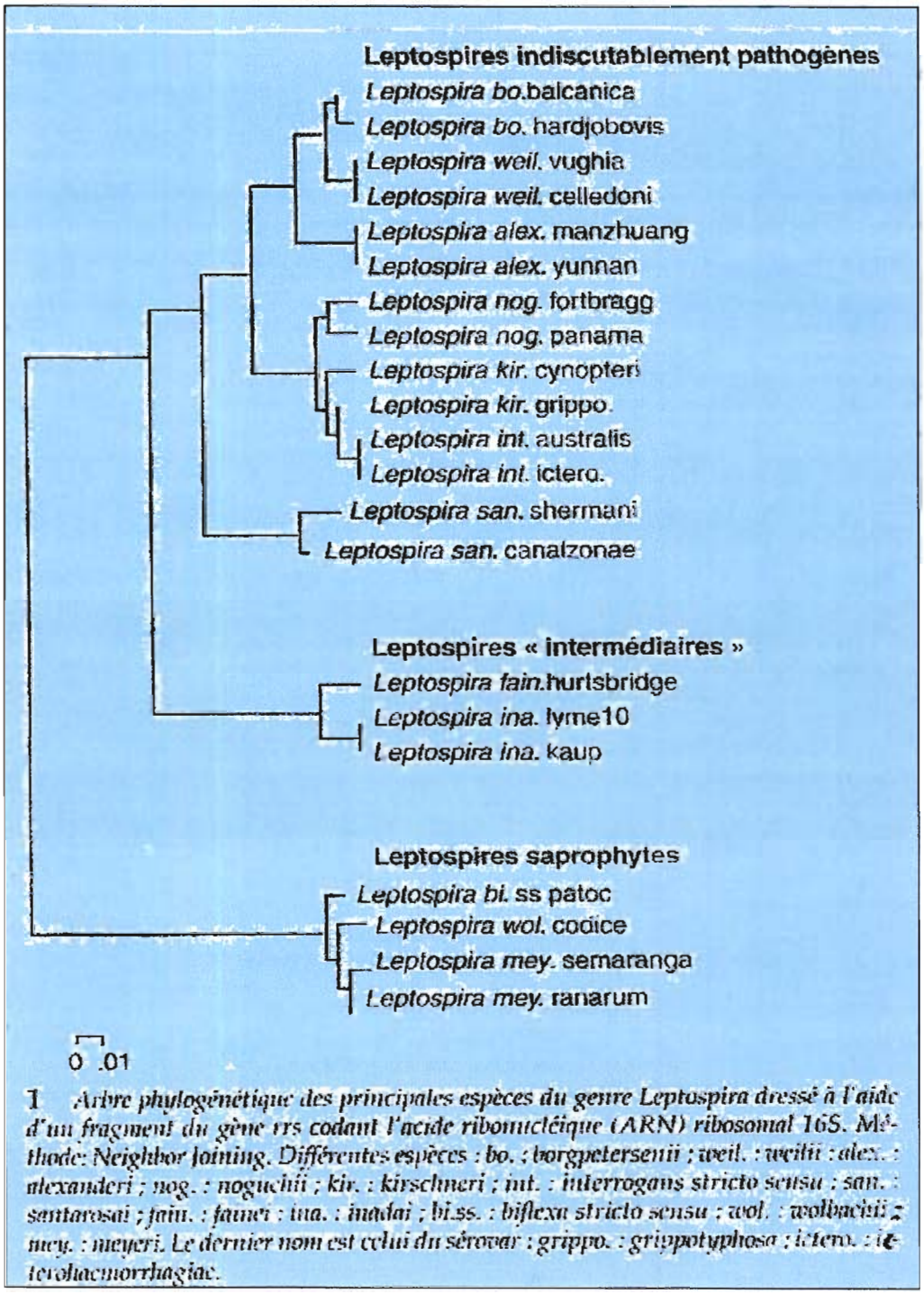
Elle a permis de donner un support moléculaire au concept sérovar.

Tout laboratoire peut donc réaliser l'identification des sérovars rapidement et à moindre coût car les réactifs sont commercialisés et il existe la possibilité d'une

comparaison à une base de données. Les méthodes sont plus objectives permettant ainsi une reproductibilité et une comparaison entre les laboratoires.

Numero	*Genus*	*Genomospecies*
1	*Leptospira*	*interrogans*
2	*Leptospira*	*borgpetersenii*
3	*Leptospira*	*inadai*
4	*Leptospira*	*noguchii*
5	*Leptospira*	*santarosai*
6	*Leptospira*	*weilii*
7	*Leptospira*	*kirshneri*
8	*Leptospira*	*biflexa*
9	*Leptospira*	*meyeri*
10	*Leptospira*	*wolbachii*
11	*Turneria*	*parva (proposed)*
12	*Leptonema*	*illini*
13	*Leptospira*	**genomospecies 1**
14	*Leptospira*	**genomospecies 2**
15	*Leptospira*	**genomospecies 3**
16	*Leptospira*	**genomospecies 4**
17	*Leptospira*	**genomospecies 5**

Leptospiraceae Genomospecies Codes[12]

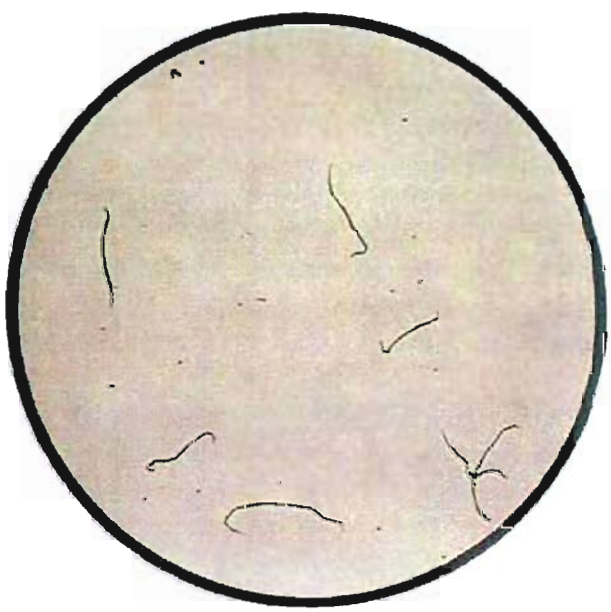


1 *Arbre phylogénétique des principales espèces du genre Leptospira dressé à l'aide d'un fragment du gène rrs codant l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S. Méthode: Neighbor joining. Différentes espèces : bo. ; borgpetersenii ; weil. : weilii ; alex. : alexanderi ; nog. : noguchii ; kir. : kirschneri ; int. : interrogans stricto sensu ; san. : santarosai ; fain. : fainei ; ina. : inadai ; bi.ss. : biflexa stricto sensu ; wol. : wolbachii ; mey. : meyeri. Le dernier nom est celui du sérovar : grippo. : grippotyphosa ; ictero. : icterohaemorrhagiae.*

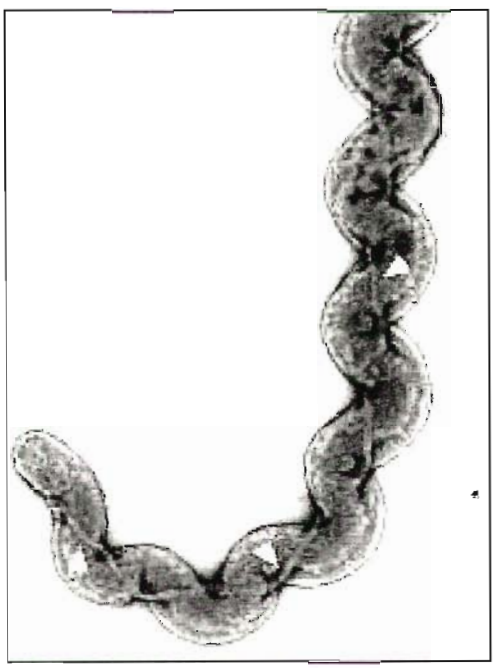
Arbre phylogénétique des principales espèces du genre *Leptospira*[1]

2. 3 *Caractères morphologiques et composition chimique*

Les Leptospires, comme tous les spirochètes, ont une morphologie hélicoïdale, et sont mobiles à l'aide d'endoflagelles localisées à l'intérieur de la membrane externe et non libres dans le milieu extérieur.[11] Par contre ils se distinguent par leurs faibles dimensions : diamètre de 0,1µm et une longueur variable de 3 à 20µm, nécessitant pour leur observation l'utilisation d'un microscope à fond noir ou à contraste de phase et le grand nombre de spires (entre 18 et 30) d'aspect très serrés et orientées dans le sens horaire. Ces bactéries présentent 2 à 3 inflexions brutales leur donnant un aspect en lettres de l'alphabet (J, C ou S).
Pour la plupart des souches, une ou deux extrémités sont en forme de crochets caractéristiques.



Leptospires dans les urines fraîchement émises
Coloration à l'encre de chine[4]



Leptospirose avec filament axial situé entre la membrane cytoplasmique et la paroi[4]

Le corps bactérien est souple et déformable permettant des mouvements de torsion autour d'un axe longitudinal, de translation dans la direction de l'extrémité dépourvue de crochet et de flexion.

L'appareil locomoteur est localisé dans l'interstice entre membrane externe et peptidoglycane. Il est formé par 2 endoflagelles qui comportent une partie axiale, une gaine et des éléments de l'insertion. Ils se fixent à chaque extrémité à un corpuscule basal intracytoplasmique et sont enroulés autour de filaments axiaux sans se chevauchés. La structure et la composition chimique des flagelles sont très apparentées à celles des autres bacilles à Gram négatif. Un gène *flaB* code

une protéine de 32 kDa formant le centre du flagelle et un gène *flaA* codant la « gaine ».

La membrane externe, à triple feuillet, est lâche et fluide. Elle est constituée de protéines, de lipides et d'un lipopolysaccharide incomplet dépourvu de fonction endotoxinique.
La membrane cytoplasmique, également trilaminaire et entourant le cytoplasme est constituée d'acide muramique et de glucosamine associé à un acide aminé : l'acide diamino-pimélique (DAP) et non l'ornithine comme chez les autres spirochètes.

2.4 Caractère génomique

Les Leptospires sont des bactéries génétiquement très hétérogènes sur la base des valeurs de G+C p. 100, des pourcentages d'hybridation ADN/ADN, des profils électrophorétiques obtenus après action des endonucléases ou de leur structure antigénique.

Les Leptospires ont un chromosome « circulaire classique » d'une taille d'environ 5000 kb et un mini-chromosome associé (ex-plasmide linéaire géant), d'une taille de 350-400 kb.

Les gènes codant les ARN ribosomaux ont une originalité. Ils ne sont pas organisés en opéron mais répartis isolément tout au long du chromosome et ils sont en petit nombre : 2 copies de gènes rrs et rrl (16 et 23 S) et pour le gène rrf (5S) une copie pour les leptospires pathogènes ou 2 copies pour les leptospires saprophytes.

L'existence des serovars est liée à des réarrangements chromosomiques interne de grande taille, associés à la mobilité (transposition, inversion et délétion) des séquences d'insertion.[1]

2.5 Structure antigénique

La plupart des souches des leptospires appartenant aux 2 espèces principales partagent des antigènes communs.

Par contre leur étude est encore partielle, en particulier pour ce qui est leur immunogénicité et le rôle des anticorps induits.

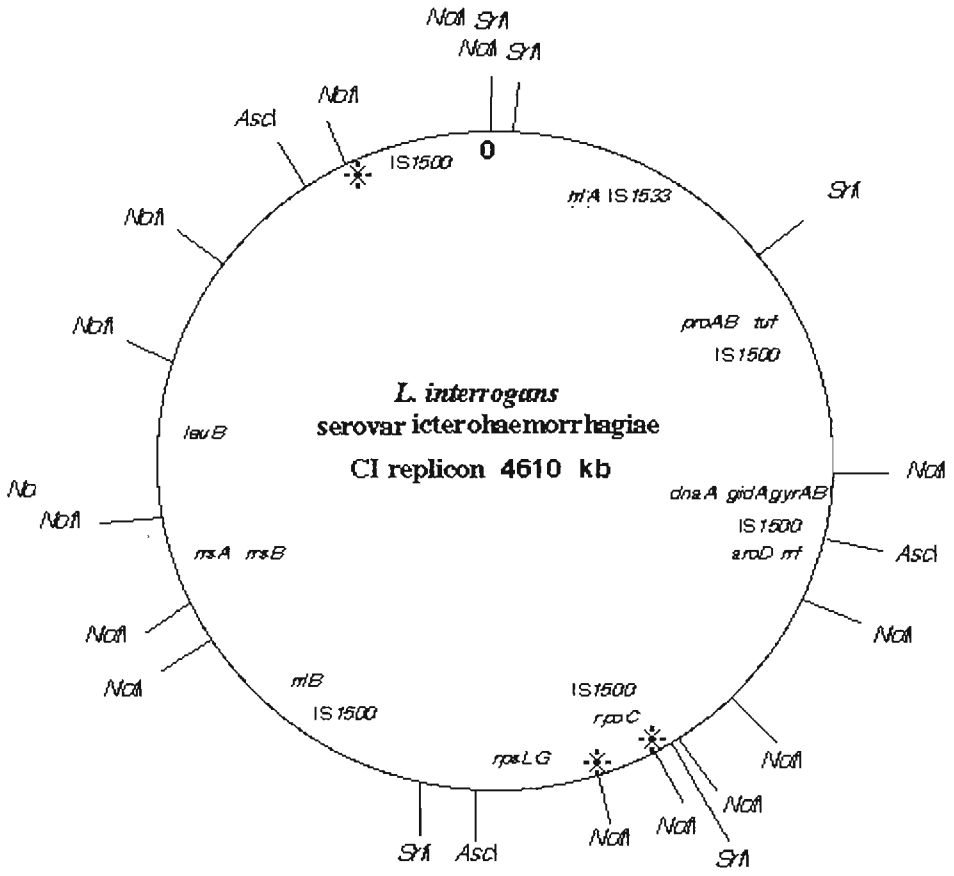
L'enveloppe des Leptospires contient de nombreux antigènes, surtout de nature protéique et lipopolyosidique. L'antigène immunodominant étant le lipopolysaccharide est situé le plus externe anatomiquement. Il est porteur de la spécificité de sérovar, permettant via des anticorps monoclonaux de proposer des schémas d'identification par réaction d'agglutination. Cette spécificité n'est pas à considérer comme la présence d'une molécule unique, mais plutôt comme un ensemble d'épitopes, habituellement oligosaccharidiques parfois communs à plusieurs sérovars et associés dans une

configuration spécifique du sérovars. Ils peuvent être responsables de réactions croisées entre les sérovars. Neuf protéines antigéniques de poids moléculaires différents ont été individualisées chez le sérovar hardjo. Environ la moitié est exposée à la surface extérieure de la bactérie, pouvant donner lieu à des réactions d'agglutination et être impliquée dans l'opsonisation. Certaines, telles les protéines de 62 et 35 kDa, immunogéniques lors des infections naturelles, sont spécifiques du genre.

Si la composition chimique globale du lipopolyoside des leptospires est similaire à celle des bactéries à Gram négatif, sa structure et ses propriétés l'en distinguent. De même les caractéristiques liées au lipide A ne sont pas retrouvées chez les leptospires. L'importance de cette « lipopolyoside like substance » (LLS) tient au fait qu'elle est l'antigène dominant retrouvé lors des infections. La LLS favorise la résistance des leptospires à la bactéricidie après phagocytose.

Six protéines ont été mises en évidence au niveau du filament axial, l'endoflagelle. Les protéines de 33 et 34 kDa constituent le cylindre central du filament et celle de 32 kDa en forme de la gaine.

Des gènes spécifiques de leptospires ont été clonés, séquencés et exprimés tel que l'ompL1 (porine), une protéine transmembranaire de membrane externe et lip41 (membranes externes et internes). Ces 2 protéines associées ont montrées un effet vaccinal. D'autres protéines de membrane externe, LiP32, LiP36, LiP48, ou de membrane interne, LiP31, LiP63, ou présentes sur les deux structures, LiP45, sont antigéniques ; toutes sont des lipoprotéines.



Carte génétique et physique de *Leptospira interrogans*

(Institut Pasteur, rapports d'activités du CNR, épidémiologie de la leptospirose en France)[12]

2.6 Physiologie et caractères métaboliques

2.6.1 Culture

Les leptospires se développent préférentiellement à 30°C. Pour les souches pathogènes, la culture s'arrête au-dessous de 13°C, mais se poursuit jusqu'à 37°C. A l'inverse les saprophytes se cultivent à 13°C. Par ailleurs la culture nécessite un pH légèrement alcalin (7,2-7,6) et l'abri de la lumière. Le temps de dédoublement en condition optimale est de 6 à 8 heures. La culture sur milieu solide est très lente (colonies en une vingtaine de jours au minimum), sauf pour les saprophytes (quelques jours).

2.6.2 Métabolisme

Les Leptospires sont des bactéries aérobies strictes possédant les enzymes de la chaîne respiratoire notamment les cytochromes a, c et c1, catalase, peroxydase... et utilisent l'oxygène moléculaire comme accepteur final d'électrons. Etant des bactéries chimio-organotrophes, leur source de carbone et d'énergie est constituée par les acides gras à longue chaîne et non pas les hydrates de carbone ou les acides aminés. Par contre, les acides gras à longue chaîne sont toxiques pour ces bactéries et doivent être détoxifiés en étant liés à l'albumine ou présentés sous forme estérifiée pour être incorporé par la bactérie. Certains de ces acides gras sont incorporés directement dans les membranes, les leptospires étant incapables de les synthétiser de novo. D'autres acides gras sont dégradés par bêta-oxydation, produisant de l'acétate et le gaz carbonique et fournissant de l'énergie et le carbone nécessaires aux synthèses cellulaires. Parmi les sources accessoires de carbone, le pyruvate et l'acétate, acides organiques non essentiels, favorisent l'initiation de la croissance des pathogènes.
Les Leptospires sont aussi auxotrophes, incapables de se multiplier en absence de facteurs de croissance comme les vitamines B1 et B12.

Le glycérol et le pyruvate améliorent la croissance des souches exigeantes, les ions Fe++, Ca++ et Mg++ favorisent la multiplication des bactéries. Et enfin, les Leptospires utilisent l'ammoniac ou les sels ammoniacaux comme source d'azote, à l'exclusion des acides aminés (sauf l'asparagine et la glutamine).

2.6.2 Résistance aux agents chimiques et physiques

Les Leptospires ne résistent pas à la sécheresse, ni à l'hypertonicité.
Les Leptospires pathogènes sont cultivés en présence de NaCl au 1/10^{e} de teneurs physiologiques habituelles et ils sont tués par 10mg/L de CuSo4.
La plupart des métaux leur sont toxiques, à part le fer, favorisant la croissance.
En culture, les leptospires sont tués à une température supérieure à 41-42°C et un pH inférieur à 6,8. En revanche, ils supportent une alcalinisation jusqu'à 7,8. Ils sont tués par les antibiotiques, détergents ou désinfectants.
La croissance bactérienne n'est pas inhibée par le 5-Fluoro-uracile, car les Leptospires ne peuvent pas incorporer les bases pyrimidiques à la différence des autres genres de la famille de Spirochaetaceae.

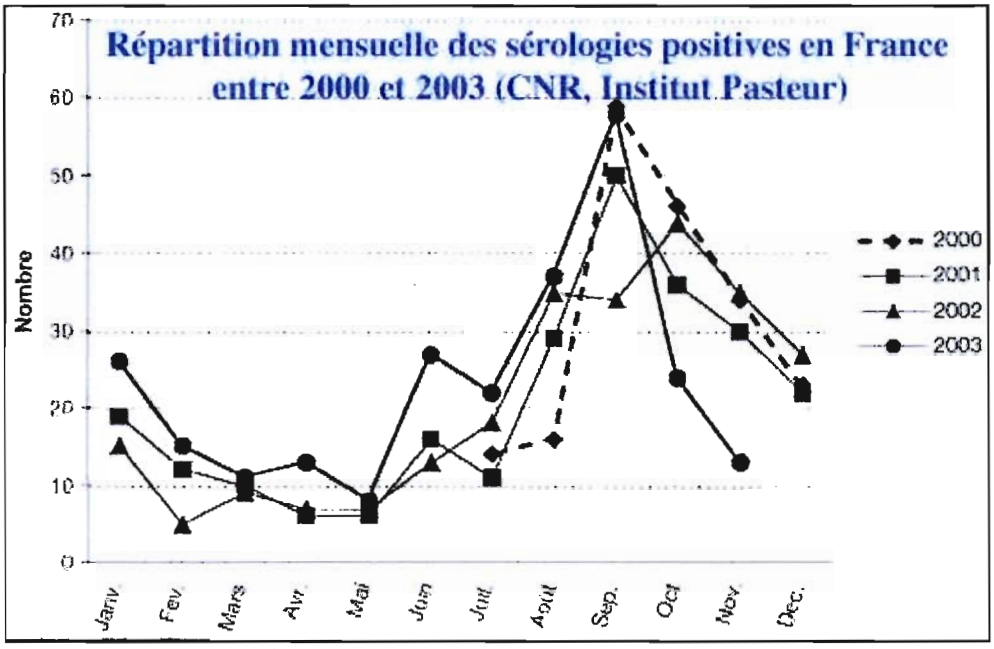
2.7 *Epidémiologie*

2.7.1 Situation épidémique

L'épidémiologie est liée aux conditions hygrométriques, jouant un rôle majeur dans l'incidence de la maladie. Les Leptospires survivent surtout dans les eaux douces, d'autant plus que le pH est proche de la neutralité ou légèrement alcalin, la température est élevée, une salinité nulle ou très faible et en absence d'exposition aux ultraviolets.
La Leptospirose est une maladie de répartition mondiale, mais prédominant dans les régions tropicales et subtropicales.
Son incidence est maximale en Asie, notamment du Sud-est (rizières) où elle peut atteindre 3% par année, élevée en Australie, l'Océan indien (sauf Madagascar), le Pacifique, l'Amérique Centrale et du Sud, en Europe, elle est modeste, en Afrique son incidence est mal connue. Au Etats-Unis, la Leptospirose est rare.

2.7.2 Situation en France métropole

En France[13], l'incidence varie selon les régions. La moyenne nationale, les DOM-TOM exclus, est de 0,5/100000 habitants.
Une surveillance passive par sérologie de la leptospirose a débuté en France pratiquement dès la découverte du sérodiagnostic à l'Institut Pasteur en 1918. Le nombre de cas depuis 1970 varie de 118 (1984) à 443 (1987). Le nombre moyen de cas détectés annuellement s'est accru avec la batterie d'antigènes utilisés pour le sérodiagnostic.
En France, la majorité des cas surgissent entre juillet et novembre, période pendant laquelle on note une recrudescence des activités nautiques et agricoles estivales.
Le nombre de cas détectés en France en 2004 est de 679 dont 236 pour la métropole. L'année 2004 est marquée par un pic très aigu en septembre (44 cas) débordant sur le mois d'octobre (34 cas). Le taux d'incidence en métropole en 2004 est de 0,34 pour 100.000 habitants, ce qui est très modeste et nettement inférieur à la moyenne des cinq dernières années.



L'extrême canicule de l'année 2003 avait suscité des craintes de recrudescence de la leptospirose, qui ne s'était d'ailleurs pas confirmées.[14] Ainsi, en 2003, année de canicule, 319 cas ont été enregistrés, nombre pouvant être considéré comme normal au regard du nombre de cas moyen par an de 316 durant de la décennie 1994-2003 ou du nombre de cas en 2002 (365 cas) alors même que l'accroissement de 75% des décès par noyades entre 2002 et 2003 traduisait l'augmentation des contacts avec l'eau.

De même, les années avec inondations ne montrent pas de parallélisme entre la pluviométrie et la leptospirose en métropole, à l'inverse de ce qu'on observe le plus souvent en zone tropicale.

Ainsi les années caniculaires peuvent se traduire par un nombre accru de cas (374 cas en 1947 et 365 en 1949 pour une moyenne à l'époque de 180 cas par an) ou au contraire modeste (121 cas en 1976 pour une moyenne d'environ 200 cas par an à cette période).

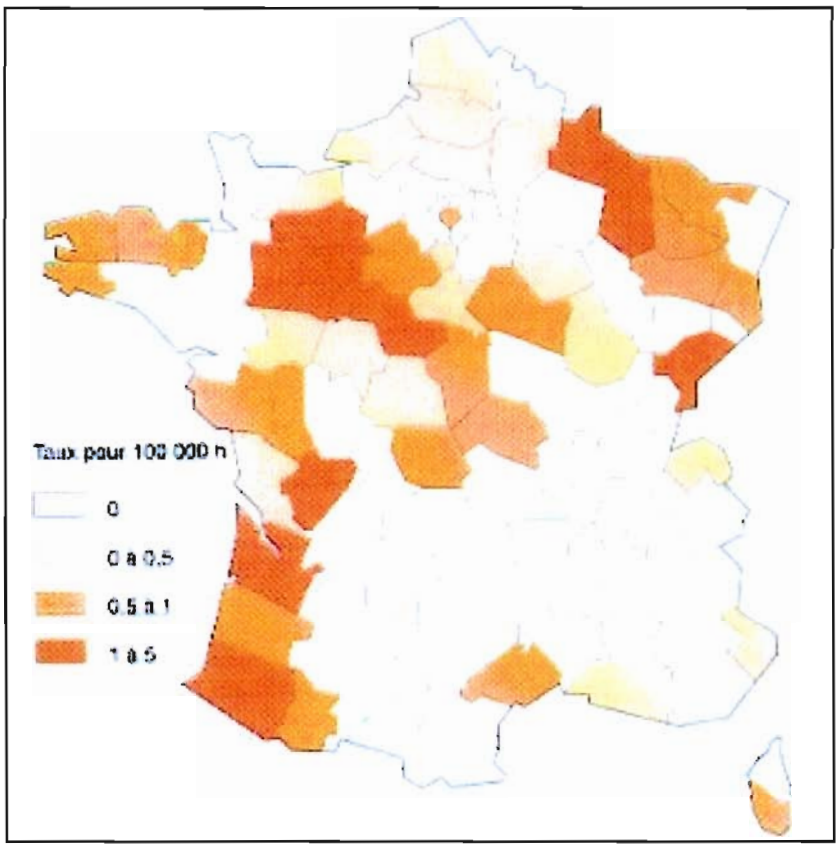
Il semblerait que les conditions les plus favorables à une recrudescence soient une chaleur estivale élevée avec fortes de précipitations orageuses.
La France métropolitaine est un pays d'Europe où le nombre de cas reste stable alors que les autres pays, à l'exception du Portugal et de l'Espagne, ont vu leur nombre de cas diminuer nettement. Il est difficile d'en déterminer les raisons.[15]

Chez l'homme la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1987.
Les circonstances favorisant la leptospirose ont évolué au cours du temps. Après avoir été considérée comme une maladie essentiellement professionnelle, avec le phénomène des vacances apparu en 1936 mais prenant son essor dans l'après-guerre, la leptospirose devient majoritairement associée aux loisirs.

Répartition des professions ou secteurs d'activités considérés à risque de leptospirose parmi les cas enregistrés et documentés par le CNR de 1988 à 2003 :

Professions ou secteurs d'activité	Nombre de cas	%
Agriculture ou élevage	294	54,7
Egout ou voirie	78	14,5
Bâtiments et travaux publics	70	13,0
Boucherie ou abattoir	29	5,4
Forestiers	26	4,8
Jardinier	10	1,9
Profession dans l'alimentaire	9	1,7
Militaire	7	1,3
Pisciculture	4	0,7
Epuration ou déchetterie	2	0,4
Médecin/vétérinaire	2	0,4
Autres (Pompier, Routier, Orpailleur)	6	1,2

(Ministère de la Santé et des solidarités : Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose) [15]



Taux d'incidence de la Leptospirose en France dans les différents départements de la France[16]

Les zones géographiques qui présentent régulièrement des taux d'incidence doubles de la moyenne sont généralement caractérisées par un réseau hydrographique important. De plus, dans ces zones, certains cours d'eau sont particulièrement contaminés : la Meuse dans les Ardennes ou l'Ognon dans le Doubs.

Les départements de France métropolitaine surtout touchés sont les Ardennes, le Jura, la Charente, le Doubs, Lot et Garonne et les Pyrénées atlantiques, après recensement de nombre de cas de leptospirose signalés au CNR par an de 1994 et 2003.

2.7.3 Situation hors métropole

En outre-mer, on note plus de cas dans les DOM que dans les TOM.

En Guadeloupe, l'incidence est maximale (33,2) puis en Martinique (20,5), puis en Réunion (10,3) et Guyane (10,2).

Dans les TOM, excepté la Mayotte l'incidence est exceptionnellement faible : Tahiti (8,6) et la Nouvelle-Calédonie (7,1).

Cette forte incidence de la maladie tient évidemment aux conditions climatiques favorables (chaleur et humidité), ainsi qu'à des particularités inhérentes aux modes de vie dans ces régions.

Nombre de cas de leptospirose par département de DOM-TOM de 1994 à 2003 et incidence moyenne :

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	Total	Incidence moyenne annuelle pour 100 000 hab *
Martinique	25	31	76	52	65	60	43	53	61	78	544	14.26
Guadeloupe	21	7	10	19	19	58	37	42	97	140	450	10.65
Guyane	17	17	18	11	6	6	6	15	13	16	125	7.95
La Réunion	66	106	125	96	52	66	41	43	47	84	726	10.28
Tahiti	76	48	41	41	45	19	17	15	15	15	332	22.03
Mayotte	15	19	5	0	37	21	22	31	2	24	176	10.98
Nouvelle Calédonie	201	186	299	281	162	211	85	141	51	19	1636	74.36

(Ministère de la Santé et des solidarités : Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose) [15]

Leptospirose en metropole 2004[12]

SEROGROUPES	*janvier*	*fevrier*	*mars*	*avril*	*mai*	*juin*	*juillet*	*aout*	*septembre*	*octobre*	*novembre*	*decembre*	TOTAL
Australis	2	1	2	1		3	2	1	6	2	4	3	**27**
Autumnalis								1					**1**
Ballum					1						1		**2**
Bataviae						1			2			1	**4**
Canicola		1	1		1	2	3	2		1	1	1	**13**
Cynopteri	1				1		2	1	3	1			**9**
Grippotyphosa	2		3	3	1	1 (+)1*		6	10 [1]*	12	4	6	**49**
Hardjo (Sej)						1		2	1	1	1		**6**
Hebdomadis									1				**1**
Icterohaemorrhagiae	7		8	2	7	5 [1]	3	7 [1]*	13	9	3	6 [1]	**70**
Panama	1			1	2				1	1			**6**
Pomona										1			**1**
Pyrogenes													
Sejröe	2		1		1			1	4	2	2	1	**14**
Tarassovi	1									1			**2**
Coagglutination	2		4		1	1	2	2	3	2	7		**24**
TOTAL	**18**	**2**	**19 (+)1****	**7**	**15**	**15 (+)1****	**12 (+)1****	**23 (+)1****	**44**	**33 (+)1****	**23 (+)2****	**18**	**229 (+)7****

[ ]	dont cas aussi detecte(s) par culture	(+)*	cas detecte(s) par culture seule
[ ]*	dont cas aussi detecte(s) par PCR	(+)**	cas detecte(s) par PCR seule
[ ]**	dont cas aussi detecte(s) par culture et PCR	(+)***	cas detecte(s) par culture et PCR seules

Leptospiroses serologiques et/ou bacteriologiques par region en 2004[12]

REGIONS	Ictero	Grippo	Australis	Panama	Canicola	Sejroe	Autres	TOTAL	*T/100000*
Alsace		1					1	2	*0,12*
Aquitaine	8	1	3		1	1	2	16	*0,55*
Auvergne		1	1			1	1	4	*0,31*
Bourgogne	2						1	3	*0,19*
Bretagne		3	5	1		3	3	15	*0,52*
Centre	4	1	1			1	2	9	*0,37*
Champagne-Ardennes	4	3	1			3	2	13	*0,97*
Corse			1					1	*0,38*
Franche-Comt	3	2			1		3	9	*0,81*
Ile-de-France	8	4	4	2	3	4	6	31	*0,28*
Languedoc-Roussillon	4						2	6	*0,26*
Limousin		2				1	3	6	*0,84*
Lorraine	5						1	6	*0,26*
Midi-Pyrenees	1	3	2		2		2	10	*0,39*
Nord*, Pas-de-Calais	8				1	1	6	16*	*0,40**
Basse-Normandie	2	9	3			2	1	17	*1,20*
Haute-Normandie		4	1	1	1	1	3	11	*0,62*
Pays de Loire	3	4	1			1	2	11	*0,34*
Picardie	1	2	1				1	5	*0,27*
Poitou-Charentes	4	5	1	1	2	1	3	17	*1,16*
Provence-Alpes-C.Azur	6	2	1				2	11	*0,24*
Rhone-Alpes	6	2		1	2			11	*0,19*
METROPOLE	**69**	**49**	**26**	**6**	**13**	**20**	**47**	**230**	***0,38***
Antilles-Guyane	77		38	2	11	3	121	252	*26,22*
Reunion	29				11	1	24	65	*9,20*
Mayotte	4	1	2			2	7	16	*12,18*
Nouvelle-Caledonie	7		1				4	12	*6,09*
Tahiti	3		4		1		1	9	*5,97*
Etranger : Maroc	6				3		12	21	
Autres pays								6	

PCR seules

exclues

*Chiffres excessifs : origine geographique non communiquee par un laboratoire lillois de recrutement national.

2.8 *Pouvoir pathogène et virulence*

La pathogenèse de la leptospirose est incomplètement élucidée.[17]
La virulence se perd rapidement au cours des subcultures successives et un passage régulier sur des animaux sensibles est indispensable pour conserver le pouvoir pathogène.

La première phase d'infection est liée au passage transcutané[18], dont le processus reste inconnu au niveau cellulaire et moléculaire. Le passage se fait à travers la peau saine, les muqueuses et la peau lésée. Leur mobilité en tire-bouchon leur permet de frayer un chemin à travers les tissus en n'induisant que de très peu de dégâts et l'absence de l'afflux de cellules inflammatoires au lieu d'entrée dans l'organisme constitue une singularité notable. Puis les leptospires diffusent dans l'organisme de l'hôte qui présente une leptospirémie avec une diffusion secondaire à tous les organes. Les leptospires saprophytes et non virulents sont rapidement éliminés du compartiment sanguin. La mobilité des bactéries observée in vivo peut contribuer à l'échappement aux phagocytes mononuclés. Les leptospires virulents vont échapper aux phagocytes et se multiplier dans le sang et surtout dans les tissus hôtes (poumons et rate) avec un temps de génération de 8 heures. Les mécanismes de virulence restent mal connus, car l'infection expérimentale des rongeurs de laboratoire ne reflète pas exactement la maladie humaine, car ce sont des porteurs chroniques de leptospires au niveau rénal.
Les leptospires se développent dans le sang et les tissus et peuvent être isolés du sang et le LCR les 4 à 10 premiers jours de la leptospirose. Toutes les espèces de leptospires peuvent induire une vascularite avec fuite liquidienne et extravasation cellulaire, dont celles des hématies en lésant la paroi des petits vaisseaux sanguins. Cette vascularite est responsable des manifestations les plus importantes de la maladie. Les reins et le foie sont surtout atteints par les leptospires, mais n'importe quel organe peut être infecté.
Dans les reins les leptospires sont responsable d'une néphrite interstitielle et une nécrose tubulaire en migrant dans l'interstitium, les cellules tubulaires et la lumière des tubules.

L'hypovolémie suite à une déshydratation et la fuite liquidienne secondaire à l'atteinte capillaire peut induire une insuffisance rénale aiguë.
La nécrose hépatocellulaire sévère n'est pas une lésion de la leptospirose, mais on peut retrouver dans le foie une nécrose centrolobulaire avec prolifération des cellules de Kupffer.
L'atteinte pulmonaire n'est pas une conséquence d'une inflammation, mais due à l'hémorragie.
L'invasion du muscle squelettique par des leptospires entraîne un œdème et une vacuolisation des myofibrilles, ainsi qu'une nécrose focale.
Une altération de la microcirculation et une accentuation de la perméabilité capillaire entraînent une fuite liquidienne et une hypovolémie suite à la vascularite dans les leptospiroses sévères.
La réponse immunitaire systémique élimine efficacement les organismes, mais elle peut aussi déterminer des réactions inflammatoires symptomatiques.

Plusieurs facteurs ont été identifiés participant à la virulence :

- adhérence : en culture cellulaire, il a été montré que les leptospires virulents avaient une adhésion à la matrice extracellulaire eucaryotique plus importante que les leptospires avirulents. Des travaux de Merien et al.[19] mettent en évidence une protéine de 36 kDa à fonction d'adhésine majeure en interaction forte avec le domaine gélatine de la fibronectine de cellules Vero.

  L'adhérence des leptospires aux cellules endothéliales ou aux cellules épithéliales rénales facilite l'endocytose de la bactérie. Les capacités invasives des leptospires virulents via l'endocytose médiée par les récepteurs via les «coted-pits» ont pu être démontrées. Par contre cette capacité invasive est perdue au cours des subcultures.
  Les variants virulents et eux seuls induisent l'apoptose des macrophages et en complément de leur grande mobilité dans les tissus pouvant expliquer leur

aptitude à échapper aux cellules phagocytaires professionnelles en début de l'infection.

- Les cytotoxines et les hémolysines sont d'autres facteurs de virulence, dont les mieux caractérisées sont les hémolysines. Il en existe de deux types des phospholipases présentes chez les leptospires pathogènes et saprophytes et les sphingomyélinases C retrouvées que chez certains sérovars de L. interrogans. Ils possèdent donc un fort potentiel enzymatique qui est source de détérioration cellulaire.

- L'activité endotoxinique, considérée comme modérée, s'accompagne d'une sécrétion de cytokines et de tumour necrosis factor α (TNFα).

2.9 Mécanismes et mode d'action

2.9.1 Voies de transmissions

La pénétration des leptospires dans l'organisme se fait le plus souvent par contact indirect : travail en environnement contaminé par les urines d'animaux infectés, pratiquer de loisirs aquatiques, de la chasse et de la pêche en eau douce et situation de catastrophe naturelle. La porte d'entrée des bactéries dans l'organisme humain peut être les muqueuses intactes telles que la conjonctive, les muqueuses naso-pharyngées et poumons (par inhalation d'eau), soit des plaies, excoriations ou peau lésée.

La transmission par contact direct avec les organes ou urines infectés est moins fréquent par rapport au mode de transmission par contact indirect et prédomine dans les régions où le véhicule hydrique est peu abondant.

Les leptospires survivent assez facilement plusieurs mois dans de l'eau ou des sols boueux dont le pH est neutre ou légèrement alcalin, d'une salinité nulle ou très faible et en l'absence d'exposition aux ultraviolets.
On observe chez les animaux les mêmes modes de transmission, à ajouter chez le bétail la transmission vénérienne ou congénitale. La transmission interhumaine est exceptionnelle.

2.9.2 Habitat et réservoir

L'ensemble du spectre animal est touché et l'épidémiologie varie considérablement d'une zone géographique à l'autre, l'écosystème et les conditions de vie des habitants.
Le réservoir est donc essentiellement animal mais se prolonge dans l'environnement par des animaux infectés, malades, porteurs chroniques, cadavres ou dépouilles.
Les animaux infectés excrètent de façon chronique et en grande quantité les bactéries par les urines. Les leptospires survivent pendant des semaines ou des mois dans les sols ou eaux douces à l'abri de la lumière.



La plupart des espèces animales se sont révélées porteuses de leptospires depuis les insectes aux poissons en passant par les reptiles et amphibiens.
Deux groupes jouent un rôle important :

- rongeurs et insectivores par leur nombre, constituent le réservoir sauvage de leptospires
- animaux domestiques par leur proximité avec l'homme : bovins, porcins, petits ruminants, chiens.

Il existe des hôtes préférentiels, non exclusifs, pour certains sérovars qui explique les différents faciès épidémiologiques de la maladie :
les rats pour le *L. ictérohaemorrhagiae*, le campagnol pour le *L. grippotyphosa*, le chien pour le *L. canicola*, les bovins et les ovins pour le *L. hardjo* et les porcs suidés sauvages et les bovins pour le *L. pomona*.

2.9.3 Activités à risque

La leptospirose est plus fréquemment associée à des activités de loisirs qu'à des circonstances professionnelles. En effet, entre 1988 et 2003 le CNR documente que 35% des cas de leptospirose identifiés sont des personnes de plus de 65 ans ou retraités et dans 16% des cas des écoliers ou étudiants. Dans 30% des cas les sujets atteints exerçaient une profession à risque.[13]

La leptospirose n'est ni une zoonose professionnelle ni une zoonose de loisir lors des catastrophes naturelles, comme les inondations.

L'activité à risque se définie par une activité favorisant le contact de l'homme avec un milieu contaminé par les urines d'animaux.

De plus ce risque de leptospirose est majoré par l'existence de lésions cutanées ou contact avec les muqueuses.

La leptospirose est reconnue comme maladie professionnelle et est inscrite au tableau N°19A du régime général et N°5 du régime agricole.







2.10 Manifestations cliniques

La présentation clinique est extrêmement variable, les signes cliniques sont nombreux et diverses, allant de la forme asymptomatique à la forme ictéro-hemorragique grave.
Ce polymorphisme clinique reflète d'une part des différences de virulence entre les souches infectantes et d'autre part l'importance de l'inoculum contaminant et la porte d'entrée. Il n'existe pas de syndrome spécifique de sérovars, par contre certains profils épidémiocliniques particuliers ont pu être localement rattachés à un sérogroupe préférentiel.

La gravité de la leptospirose est très variable :

- formes totalement asymptomatiques

- formes bénignes, anictériques représentant 85 à 90% des cas, évoluant classiquement en deux temps, une phase initiale, septicémique suivie après une brève rémission d'une phase d'état.
  → la phase septicémique se manifeste par un syndrome infectieux isolé d'intensité variable
  → la phase d'état associant aux manifestations systémiques une pléiocytose du liquide céphalo-rachidien dans 50 à 90% des cas et plus rarement des manifestations neurologiques, oculaires, articulaires.
  A tout moment ces formes peuvent évoluer vers une forme sévère avec atteinte viscérale isolée ou défaillance multiviscérale.

- Maladie de Weil ou forme ictéro-hémorragique, forme sévère où l'évolution biphasique est moins marquée mais les signes généraux s'accompagnent après 3 à 7 jours d'atteintes viscérales.

2.10.1 Incubation

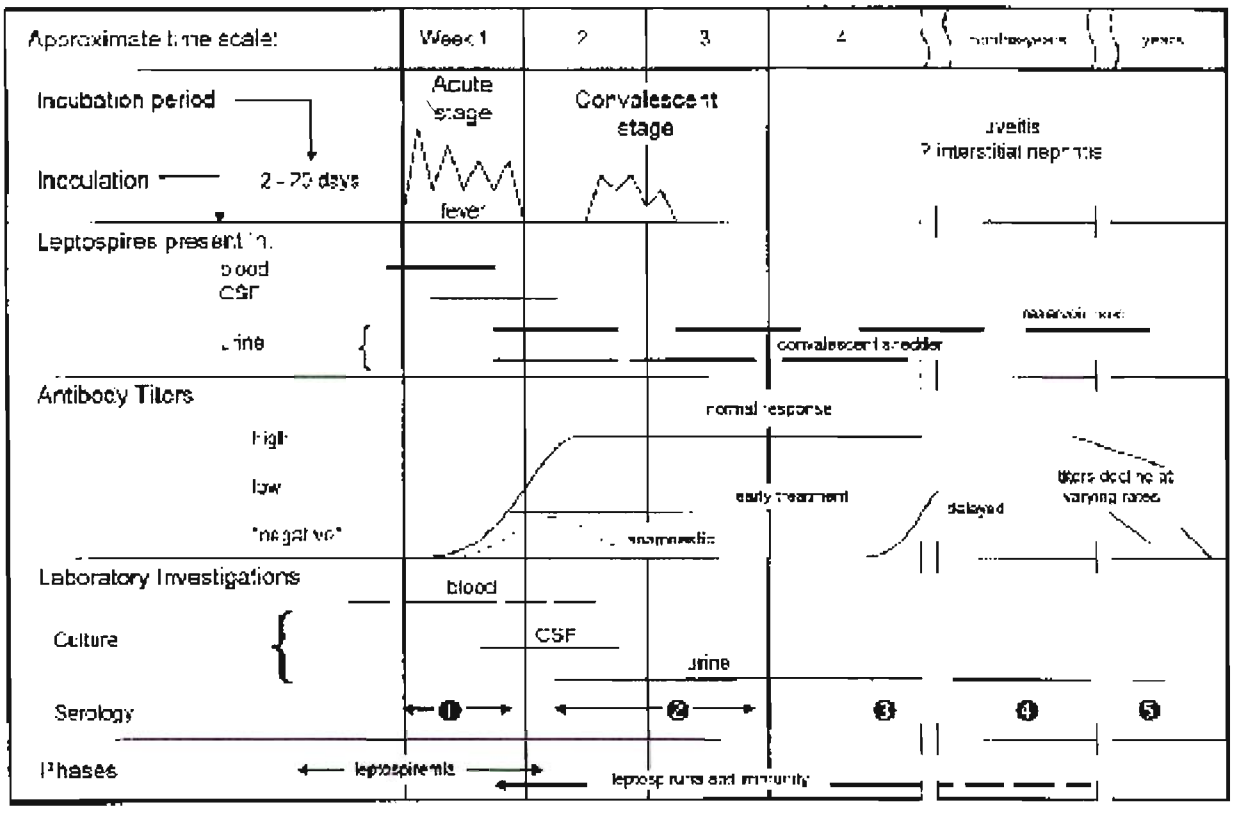
La période d'incubation est silencieuse et dure **entre 5 et 14 jours** avec des **extrêmes de 2 à 30 jours**.

2.10.2 Phase initiale

La phase initiale constitue la phase septicémique de la maladie.
Le début est brutal, se manifestant par une altération de l'état général avec une asthénie importante, prostration, la fièvre est constante et élevée, des céphalées intenses, des myalgies prédominant au niveau des mollets, dos et abdomen rendant la marche difficile et souvent traînante et une injection conjonctivale.
On peut aussi observer une pharyngite, hépatosplenomégalie et adénopathies.
Ce tableau septicémique va durer 4 à 7 jours, puis l'ictère apparaît vers le $5^{ème}$ avec en même temps une régression de la fièvre.
Après un intervalle libre de 1 à 3 jours, le passage vers la phase d'état peut se faire après une courte rémission complète ou sans transition.

2.10.3 Phase d'état

La phase d'état correspond à la phase immunologique du fait de l'apparition des anticorps IgM contre le *Leptospira interrogans*. Dans cette phase diverses syndromes s'associent de façon variable et elle peut durer un mois ou plus dans certains cas.



Nature biphasique de la leptospirose et les différentes étapes de la maladie. Echantillon 1 et 2 : sérologies lors de la phase aiguë, échantillon 3 : phase de convalescence, échantillon 4 et 5 : échantillons de suivi qui peuvent donner des informations épidémiologiques, tel que le sérogroupe infectant.[38]

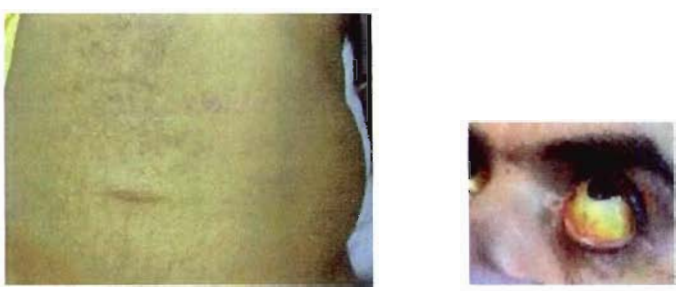
➢ Syndrome infectieux et algique

Ce syndrome est constant et généralement sévère.[20] Il associe une fièvre souvent supérieure à 39°C, des frissons sans dissociation pouls-température, un syndrome algique majeur dans 90% des cas avec des céphalées à prédominance frontale (souvent résistant aux antalgiques classiques), des myalgies intenses dans 80% des cas surtout au niveau des mollets et réveillées par la palpation des masses musculaires. Dans 30% des cas, on retrouve des troubles digestifs avec anorexie, nausées, vomissements et douleurs abdominales pseudo chirurgicales.
On retrouve une suffusion conjonctivale bilatérale, accompagnée en règle d'une hyperhémie généralisée. Plus rarement, on note une éruption maculaire, maculopapuleuse, purpurique ou urticarienne fugace.
Dans 10% des cas, il existe une hépatomégalie, splénomégalie ou adénopathies diffuses.

➢ Atteintes viscérales

- Atteinte hépatique

L'ictère classiquement flamboyant apparaît entre le 4ème et 6ème jours, avec des extrêmes entre le 2ème et 9ème jours. L'évolution est rapide pour avoir un maximum au bout d'une semaine.



Ictère cutanéo-conjonctival[21]

On note une hépatomégalie sensible dans 25% des cas.
L'hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée peut atteindre 60 à 80 mg/l,
mais le plus souvent inférieure à 20 mg/l. Par ailleurs, une élévation modérée des transaminases et gamma-glutamyl-transférase est observée. La diminution du taux de prothrombine est rare aux cours de la leptospirose, et reflète généralement une carence en vitamine K.
On constate la guérison complète des lésions hépatiques et le décès est rarement provoqué par une insuffisance hépatique. Ces formes ictériques représentent moins de 5% des leptospiroses.

- Atteinte rénale

L'atteinte rénale[22] constitue la complication la plus sérieuse et est la principale cause de mortalité dans les zones endémiques. Les manifestations traduisent une néphrite tubulo-interstitielle.



Rein augmenté de volume et tendu en macroscopie. Présence d'hémorragies intraparenchymateuses[19]

Elle est souvent multifactorielle mais résulte en partie de l'endotoxine leptospirale qui est un inhibiteur puissant de la pompe Na^+K^+ATPase dans les cellules rénales épithéliales et de la médullaire rénale.

Elle est présente dans 50 à 80% des cas et généralement à un stade infraclinique avec seulement des perturbations fonctionnelles biologiques. Une atteinte sévère et symptomatique est constatée dans 8 à 15% des manifestations néphrologiques.

L'insuffisance rénale peut être oligurique, anurique, ou avec diurèse conservée et à l'extrême l'hémodialyse.

La créatinémie et l'azotémie augmentent parallèlement, mais à des taux inférieurs à 8mg/dl, respectivement 100mg/dl. La kaliémie est le plus souvent normale ou basse.

Dans deux tiers des cas on note une protéinurie et une leucocyturie, parfois hématurie microscopique, plus rarement cylindurie.

- Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique se présente dans 12 à 40% des cas sous forme de syndrome méningé.

La pléiocytose rachidienne est un élément caractéristique de la phase d'état de la maladie, retrouvée chez 50 à 90% des patients mais ne s'exprime pas toujours cliniquement. Le liquide céphalo-rachidien présente généralement inférieur à 500 éléments / mm^3 avec une prédominance des éléments lymphocytaires et parfois des formules panachées, voire majoritairement polynuclées.

Dans 79% des cas on observe une hypoalbuminorachie jusqu'à 3 g/l et une glycorachie classiquement normale.

Environ 25% des méningites se compliquent de signes d'encéphalite.

Des hémorragies cérébrales ont été rapportées, mais l'imputabilité de ces manifestations à la leptospirose reste discutable.

Les atteintes neurologiques périphériques telles que les polyradiculonévrites au cours de la leptospirose sont rares.

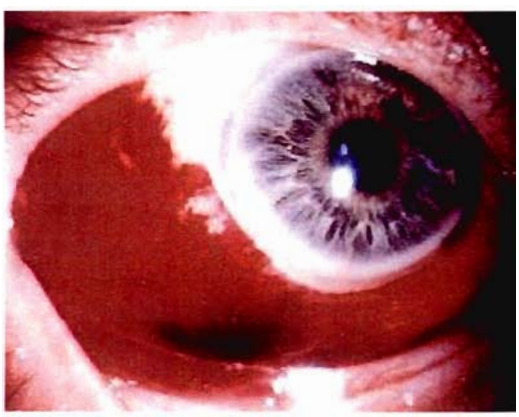
- Atteinte oculaire

La suffusion conjonctivale est le signe classique de la maladie et survient lors de la phase septicémique dans 40 à 92% des cas et en règle de façon bilatérale. Elle s'associe généralement à une hémorragie conjonctivale uni ou bilatérale. Il n'existe pas d'exsudat inflammatoire ni de conjonctivite vraie. Habituellement ces signes de suffusion régressent après une semaine d'évolution sans complication.

Des complications peuvent s'observer dès la deuxième semaine à type d'uvéite peu fréquent mais grave et relativement spécifique de la leptospirose.

Dans 2 à10% des cas on observe une uvéite qui est bilatérale dans 35% des cas, Strictement antérieure dans 2,7% des cas ou plus étendue, réalisant le plus une panuvéite dans 95% des cas.

La persistance des bactéries dans l'humeur aqueuse est probablement responsable d'uvéite d'apparition retardée, jusqu'à un an, et de pathogénie mal connue.



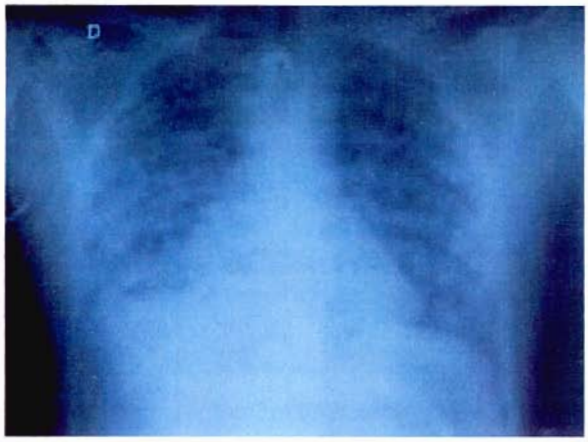
Suffusion conjonctivale[26]

- Atteinte cardiaque

Dans 5 à 46% des cas de leptospirose, on note la survenue de myocardite aiguë.
La myocardite se manifeste le plus souvent par des simples modifications de l'ECG. On observe un microvoltage de complexe QRS dans 16% des cas, une élévation de l'onde T dans 12% des cas, inversion de l'onde T dans 14% des cas, un sus-décalage de ST dans 6% des cas.
La bradycardie est rapportée chez 18% des cas et est le trouble du rythme le plus fréquemment observé. Des troubles du rythme supraventriculaires et ventriculaires ont été décrits, ainsi que des blocs de branche.
La myocardite aiguë peut être à l'origine de décès par choc cardiogénique, parfois révélateur de la leptospirose.

- Atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires ont été sous-estimées jusqu'en 1995, date d'une épidémie de formes pulmonaires hémorragiques mortelles au Nicaragua.[23] L'atteinte pulmonaire est fréquente[24] au cours de la leptospirose variant de
11 à 59% des cas selon les séries.
Des pneumopathies isolées ont été décrites. Les signes cliniques rapportés sont une toux dans 25 à70% des cas, des hémoptysies dans 3 à25% des cas
une dyspnée dans 16% des cas. Des douleurs thoraciques n'ont été rapportées que dans 4,5%des cas.
L'auscultation pulmonaire retrouve des râles crépitants dans 29% des cas.
Les signes radiologiques existent dans 21 à 64% des cas et l'aspect le plus évocateur étant des nodules périphériques, centimétriques, à limites floues à la phase initiale de l'atteinte pulmonaire.
Plus tardivement, on observe des images d'infiltrat interstitiel en verre dépoli et de condensation parenchymateuse étendue.
Ces anomalies radiologiques sont en règles bilatérales, non systématisées et prédominent à la périphérie des champs pulmonaires.



Radiographie du thorax : image alvéolo-interstitielle[21]

La fibroscopie bronchique avec lavage bronchoalvéolaire met en évidence des signes macroscopiques et microscopiques précoces d'hémorragie intra-alvéolaire. La gaz du sang en air ambiant met en évidence une hypoxémie modérée à sévère avec une hypocapnie.

- Manifestations hémorragiques

Les manifestations hémorragiques sont fréquentes et se traduisent par des hemorragies cutanéo-muqueuses ou viscérales. Des hémorragies dans l'espace sous-arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles mais très rares.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) propose un score diagnostique établi sur la conjonction d'arguments cliniques, biologiques et épidémiologiques.
Selon ce score, le diagnostic de leptospirose peut être proposé devant la simple association de myalgies, suffusion conjonctivale et des signes méningés si ceux-ci surviennent dans un contexte épidémiologique évocateur.
Par ailleurs une augmentation de 4 dilutions ou plus du titre des anticorps spécifiques sur 2 sérums consécutifs suffit à son diagnostic. Dans des cas atypiques, seul l'isolement des leptospires peut établir le diagnostic avec certitude.

Tableau II. – Score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de leptospirose.

Question	Réponse	Points
A. Le malade présente-t-il		
Des maux de tête ayant débuté brutalement ?	Oui	2
	Non	0
De la fièvre	Oui	2
	Non	0
Dans l'affirmative, la température est-elle égale ou supérieure à 38 °C ?	Oui	2
	Non	0
Une suffusion conjonctivale (bilatérale*) ?	Oui	4
	Non	0
Des signes méningés* ?	Oui	4
	Non	0
Des myalgies (en particulier du mollet) ?	Oui	4
	Non	0
* Les trois derniers signes (suffusion conjonctivale, myalgies et signes méningés) coexistent-ils ?	Oui	10
	Non	0
	Non	0
Un ictère ?	Oui	1
	Non	0
Une albuminurie ou une rétention azotée ?	Oui	2
	Non	0
Total pour la partie A :		
B. Facteurs épidémiologiques		
Le malade a-t-il eu des contacts avec des animaux chez lui, pendant son travail, ses loisirs ou en voyage, ou bien a-t-il été en contact avec une eau contaminée ou susceptible de l'être ?	Oui	10
	Non	0
C. Résultats des examens bactériologiques		
Isolement des leptospires sur cultures :		
- diagnostic de certitude		
Sérologie positive - leptospirose endémique :		
- prélèvement unique, réaction positive, titre faible :	Oui	2
	Non	0
- prélèvement unique, réaction positive, titre élevé :	Oui	10
	Non	0
- sérums appariés, titre en augmentation.	Oui	25
	Non	0
Sérologie positive - leptospirose non endémique :		
- prélèvement unique, réaction positive, titre faible :	Oui	5
	Non	0
- prélèvement unique, réaction positive, titre élevé :	Oui	15
	Non	0
- sérums appariés, titre en augmentation.	Oui	25
	Non	0
Total :		

Un diagnostic de présomption de leptospirose peut être porté si :
partie A ou parties A et B égalisent 26 ou plus
Parties A, B et C totalisent 25 ou plus
Un total compris entre 20 et 25 donne à penser que le diagnostic de leptospirose est peut-être exact sans être confirmé.

2.11 Signes biologiques

2.11.1 Signes biologiques non spécifiques

Sur le plan biologique non spécifique, on observe en plus des stigmates d'inflammation et d'infection ou des signes d'atteintes organiques majeurs, d'autres signes plus évocateurs :

- hyperleucocytose avec prédominance des polynucléaires dans 75% des leptospiroses. Le taux des granulocytes peut dépasser 50.000/mm³ et surtout dans les formes ictériques. Une myélémie type réactionnelle accompagne parfois la polynucléose.
- La thrombopénie est présent dans 60% des cas est le 2ème signe biologique. Une thrombopénie inférieure à 100.000/µl est notée une fois sur trois.
  Il existe un lien entre la profondeur de la thrombopénie et la gravité de l'insuffisance rénale.[25] L'anémie constatée est le plus souvent d'origine plurifactorielle mais des phénomènes hémolytiques jouent un rôle majeur et notamment dans les formes ictériques.
- Dans 50% des leptospiroses on observe un syndrome inflammatoire d'intensité modérée avec une VS en général inférieure à 50 mm³ à la première heure.
- Une élévation des CPK prédominant sur l'isoenzyme MM témoigne d'un phénomène de rhabdomyolyse, associée à une augmentation de myoglobinémie et myoglobinurie.
- La discordance entre des taux très élevés de CPK et une élévation modérée des transaminases constitue un élément évocateur de leptospirose.
- Hypokaliémie modérée.
- Une augmentation des triglycérides et de la fraction pré-β des lipoprotéines.

2.11.2 Diagnostic biologique spécifique

➢ diagnostic bactériologique

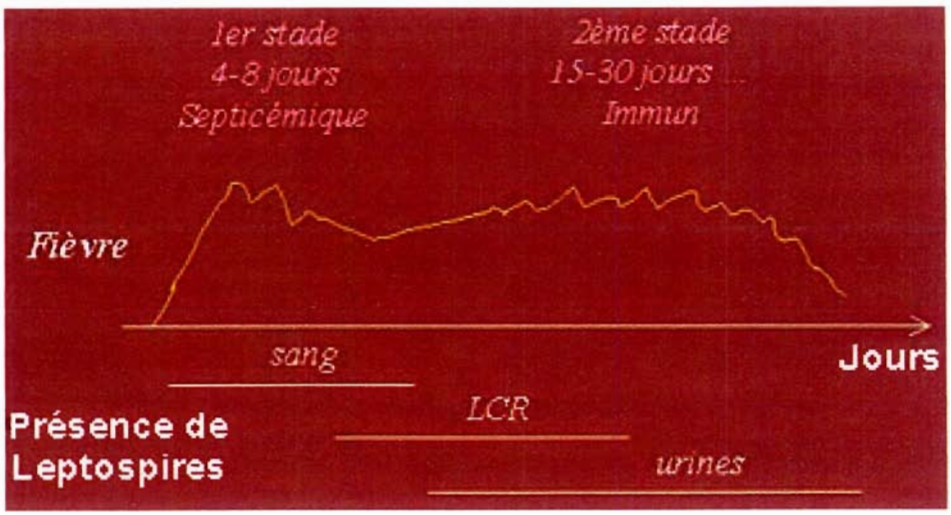
- *Prélèvements*

La séquence des prélèvements pour l'isolement de leptospires suit classiquement une chronologie précise.

L'hémoculture se pratique durant **les 10 premiers jours** suivant l'apparition de la fièvre. Le sang veineux de 1ml minimum est recueilli sur acide éthylène-diamine-tétra-acétique (EDTA) (séquestrène, 10mg) ou héparine (15 à 20UI) pour ensemencement rapide. La facilité de contamination du milieu de culture rend hasardeux l'ensemencement au lit du malade. Le citrate est à proscrire, car ceci entraîne une acidification du milieu néfaste à la culture des leptospires.

L'isolement des leptospires dans le LCR est faisable durant **la deuxième semaine** de la maladie où 0,5ml de LCR sont nécessaire pour la mise en culture. L'évaluation du risque hémorragique lié à la thrombopénie est nécessaire avant réalisation de tout geste, en particulier en zone tropicale où peuvent coexister d'autres pathologies au faciès clinique initial proche (dengue).

Les urocultures sont de rentabilité faible et possible qu'à partir de la troisième semaine. Le recueil doit se faire dans des conditions habituelles de stérilité et une alcalisation préalable est souhaitable pour faciliter la survie des leptospires et la multiplicité des prélèvements est recommandée.



Prélèvements séquentiels :

Hémoculture durant les 10 premiers jours suivant l'apparition de la fièvre

LCR durant la deuxième semaine de la maladie; urocultures à partir de la troisième semaine[4] (rentabilité faible).

- *Examens directs*

L'examen direct se pratique au microscopique à fond noir entre lame et lamelle. Les leptospires apparaissent comme des fins spirochètes dont les spires ne sont pas individualisés avec des extrémités en crochets, très mobiles (mouvements en rotation, flexion et translation). Cet examen est peu sensible car le seuil de détection est de l'ordre de 104 bactéries. La spécificité est médiocre suite aux risques de faux positifs induits par des débris cellulaires et des fibrilles. L'examen direct n'a qu'une valeur d'orientation et doit être confirmé par la culture.

- *Culture*

La culture des leptospires se fait sur milieu tween-albumine ou EMJH (milieu de Ellinghausen McCullough modifié par Johnson et Harris). Les milieux au sérum de lapin ne sont quasiment plus utilisés au profit du milieu EMJH. La préparation est complexe, se conserve 3 à 6 mois à 4°C, rendu partiellement sélectif par l'addition de 100mg/ml de 5 fluoro-uracile.

L'ensemencement doit être fait rapidement après le prélèvement, l'inoculum doit présenter environ 10% du volume à ensemencer.

Pour les hémocultures 1ml de sang est dilué dans un tube de 10ml de milieu, puis des dilutions en série, au dixième, sont effectuées sur 5 tubes, afin de limiter le pouvoir inhibiteur du sang sur les cultures. Le traitement est identique pour le LCR. Par contre pour les urines fréquemment contaminées, la filtration du prélèvement sur 0,45µm puis 0,22µm semble le plus efficace pour améliorer les chances d'isolement. Une dilution au dixième en série sur 5 tubes d'1ml d'urine est réalisée et une inoculation en parallèle de milieu additionné de 5FU sera effectuée.

Les cultures sont incubées à 30°C, à l'obscurité et l'agitation facilite la croissance. Les cultures sont observées chaque semaine au microscope à fond noir et un repiquage systématique des tubes de culture primaire est souhaitable après 15 jours d'incubation. L'inoculation à l'animal permet d'isoler une souche, à partir d'un prélèvement contaminé injecté par voie intrapéritonéale, par mise en culture après quelques jours de sang, du foie et des reins. Elle est surtout efficace pour les sérogroupes *Ictérohaemorrhagiae* et *Canicola*. Les cultures contaminées sont filtrées sur 0,45µm puis 0,22µm puis repiquées sur milieu EMJH avec et sans 5FU. Un délai d'observation de 2 mois est nécessaire avant de conclure à la négativité de la culture.

La conservation en azote liquide en utilisant le glycérol (5%) comme protecteur permet la conservation de longue durée et préserve la virulence.

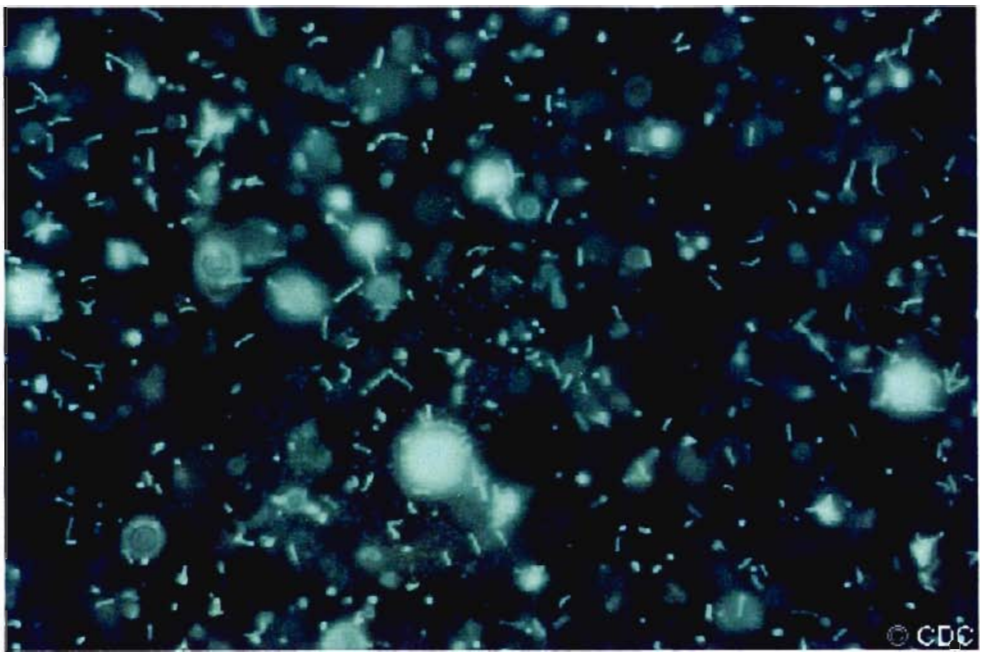
- *Identification*

Les caractères morphologiques, la mobilité et la croissance en EMJH permettent d'affirmer l'appartenance au genre *Leptospira*.
La détermination de l'espèce pathogène et saprophyte se fait sur un nombre limité de caractères peu discriminants, et de plus, négatif pour les souches pathogènes. L'identification finale au niveau de l'espèce se fait avec des outils moléculaires : sondes froides, MRSP et AP-PCR. L'hybridation ADN/ADN est mise en œuvre pour confirmer la délimitation d'une nouvelle espèce, quand la souche considérée ne correspond à aucun des génotypes déjà individualisés.

La détermination du sérogroupe se fait avec une batterie de sérums de groupes qui présentent en micro-agglutination une réactivité élevée avec tous les sérovars du sérogroupe, et faible avec tous les autres sérovars. La souche appartient au sérogroupe correspondant au sérum donnant le titre le plus élevé.
L'identification du sérovar est effectuée par l'épreuve d'absorption croisée au sein d'un sérogroupe entre, d'une part les sérums de référence et la souche inconnue et d'autres part, les souches de référence et le sérum spécifique de souche à typer produit par immunisation d'un lapin. Deux souches sont considérées comme appartenant au même sérovar si 10% ou moins des anticorps anti-antigènes homologues persistent dans les deux sérums correspondants après absorption. Cette technique étant extrêmement complexe et difficile d'exécution, elle est réservée aux laboratoires de référence. Un typage plus rapide est possible pour certains sérogroupes, par agglutination, avec des anticorps monoclonaux mais leur diffusion reste limitée aux laboratoires de référence.

➢ Diagnostic sérologique

A part la réaction de référence, le test de microagglutination ou MAT, seul l'Elisa présente un intérêt pour le diagnostic sérologique. Plusieurs autres techniques sérologiques ont été décrites comme la macroagglutination sur lame, immunofluorescence indirecte, réaction de fixation du complément et l'hémagglutination, par contre ces réactions manquent de spécificité et de sensibilité.
Les anticorps sériques sont détectables à partir du 8ème jour suivant l'apparition de la fièvre. Il est indispensable de prélever deux sérums à 8-10 jours d'intervalle et un sérum plus tardif pour déterminer le sérogroupe en cause. Les conservateurs sont à proscrire dans la mesure où les sérums sont testés par le MAT, qui utilise des antigènes vivants. L'interprétation des résultats nécessite des renseignements cliniques et épidémiologiques (voir annexe).
L'Elisa utilise un antigène non purifié extrait de la souche *L.biflexa* sérovar patoc par traitement au formaldéhyde et chauffage. La mise en évidence des anticorps se fait avec une anti-immunoglobuline humaine couplée à la peroxydase. Le titre seuil est fixé à 400. L'Elisa est un peu plus précoce que le MAT (6-8ème jour), il permet d'aider à différencier une leptospirose évolutive d'une maladie antérieure, par la mise en évidence de IgM.
La réaction Elisa est essentiellement une réaction de dépistage.
Le test de microagglutination (MAT), test de confirmation, consiste à évaluer au microscope à fond noir le degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du malade. La batterie d'antigènes est composée de souches représentatives des principaux sérogroupes afin de pouvoir confirmer sérologiquement une infection causée par un sérovar inconnu.
Un sérum est considéré comme positif, à une dilution donnée et pour l'antigène testé, si au moins 50% des leptospires sont agglutinés, la lecture étant effectué par un antigène témoin. Le titre-seuil est fixé au 1 :100.



Leptospirose. Photographie d'une réaction de microagglutination avec des antigènes vivants par microscope au fond noir[26]

Le MAT se positive vers le 8-10ème jour après le début de la maladie. Les anticorps agglutinants sont des IgM puis, tardivement et inconstamment, des IgG. La présence d'agglutinines pour plusieurs sérogroupes est fréquente en début de maladie et seul un sérum tardif permet de préciser le sérogroupe en cause. Les anticorps décroissent sur plusieurs mois (3 à 6 mois) et peuvent persister à des taux résiduels pendant plusieurs années. Il est donc indispensable de faire une cinétique de l'apparition des anticorps et de joindre renseignements cliniques et chronologiques pour une interprétation fiable.

Une antibiothérapie précoce peut retarder l'apparition des anticorps, diminuer les titres, voire négativer la réaction.

Le Lepto-dipstick test est un test rapide de diagnostic sur bandelette : la fixation sur la bandelette d'un antigène de *L. biflexa* permet de capter les IgM antileptospires présents dans le sérum des patients, IgM mises ensuite en évidence par réaction colorée.

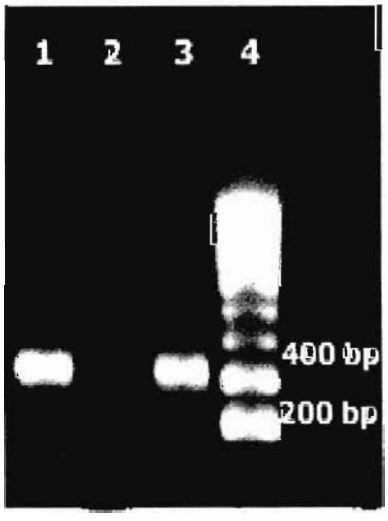
Lepto-dipstick test[26]

➢ Diagnostic par amplification génique

L'amplification génique ou PCR est grandement bénéfique dans le diagnostic de la leptospirose car les délais de culture sont longue associée à leur rentabilité modeste et une apparition tardive des anticorps spécifiques.[27] Le choix des amorces doit permettre l'amplification de séquences communes à toutes les souches de leptospires.

Une séquence de 331 pb du gène rrs (codant l'ARN ribosomal 16S) s'avère spécifique du genre *Leptospira* et son amplification couplée à l'hybridation par une sonde complémentaire a permis la mise au point d'un test de diagnostic d'un test rapide de la leptospirose.

La PCR permet le diagnostic direct en 48 heures et ce dès le premier jour de la maladie. Elle est d'autant plus souvent positive que le prélèvement est précoce même si elle permet des diagnostics tardifs, jusqu'à deux mois.



PCR du genre *Leptospira*[26]

2.12 Le traitement

Le traitement consiste en un traitement étiologique et un traitement symptomatique quel que soit le sérovar en cause.
In vitro les leptospires sont sensibles à des nombreux antibiotiques : entre autres pénicilline, amoxicilline, doxycycline, des macrolides, des céphalosporines de troisième génération, des fluoroquinolones, etc.

- Le traitement étiologique : d'après les recommandations actuelles du Pilly, le traitement les trois premiers jours se fait par la Doxycycline 200 mg par jour en absence d'une insuffisance rénale. Dans les autres cas : Amoxicilline 100mg/kg/jour en intraveineux ou Ceftriaxone 1 g par jour pour une durée de 7 à 10 jours.[28] D'autres auteurs préconisent un traitement par Pénicilline G par voie intraveineuse à raison de 6 millions unités par jour en 3 prises. Sinon on peut aussi proposer l'Ampicilline (4 g par jour), l'Amoxicilline (4 g par jour) ou l'Erythromycine (2 g par jour).[29]

- Surveillance : la surveillance est avant tout clinique et l'efficacité est jugée sur la courbe de la température qui devrait chuter en 24h à 36h, l'état général du patient, la négativation des hémocultures et des urocultures.
  La réaction de type Jarisch Herxheimer, qui est liée à la lyse des leptospires, survient classiquement après 4 à 6 heures de traitement par Pénicilline G. Elle peut entraîner une détérioration clinique notamment avec une aggravation des signes respiratoires, pouvant conduire au décès. Une surveillance attentive des signes de choc chez des patients ayant reçu une antibiothérapie se justifie.

- Traitement symptomatique : le traitement symptomatique est propre aux complications. Au cours d'une insuffisance rénale aiguë sévère, un recours à l'hémodialyse ou dialyse péritonéale temporaire est nécessaire. De même l'hémodialyse a permis d'améliorer le pronostic des rhabdomyolyses sévères. Les hémorragies massives comme les hémorragies digestives nécessitent

une prise en charge aux soins intensifs. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë relève d'une ventilation mécanique en unité de soins intensifs. L'atteinte respiratoire reste un facteur de pronostic défavorable qui double le taux de létalité de la maladie. Le traitement de la douleur nécessite parfois le recours à des antalgiques majeurs.

Traitement et prophylaxie de la leptospirose [28]

Leptospirose fruste	Doxycycline, 100 mg per os deux fois par jour ou Ampicilline, 500-750 mg per os quatre fois par jour ou Amoxicilline, 500 mg per os quatre fois par jour
Leptospirose modérée/sévère	Ceftriaxone 1g une fois par jour ou Pénicilline G, 1,5MU IV quatre fois par jour ou Ampicilline, 1g IV quatre fois par jour ou Amoxicilline, 1g IV quatre fois par jour ou Erythromycine, 500 mg IV quatre fois par jour
Chimioprophylaxie	Doxycycline, 200 mg per os une fois par semaine

Tous les protocoles de traitement sont administrés pendant 7 jours à 10 jours.

2.13 Les mesures de prévention et de protection

2.13.1 Mesures collectives et individuelles

Selon les recommandations de l'OMS, plusieurs types de mesures de prévention et de protection contre la leptospirose sont à envisager [27] :

- La vaccination des animaux domestiques et du bétail permet de diminuer le réservoir de la leptospirose. Par contre l'efficacité est dépendante du nombre de sérovars inclus dans la préparation.
- Drainage des terrains marécageux aux abords des locaux d'élevage et assèchement des collections d'eau.
- Dératisation et lutte contre les rongeurs sauvages envahissants.
- Aménagement des lieux de travail pour limiter les chutes et les frottements.
- Déshumidification par aération des lieux clos.
- Information des populations à risque de leptospirose au cours des activités professionnelles ou des loisirs.

La Direction générale de la santé en France a recommandé d'éviter la baignade et les contacts avec l'eau en cas de plaie ou d'écorchures. Par contre il n'existe pas d'arguments justifiant de limiter les contacts avec les muqueuses oculaire ou buccale.
Les mesures de protection par gants et bottes sont recommandées chez les professionnels à risque.[15]
Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande aux professions d' « égoutiers, employés de voirie, personnels de traitement des eaux usées, personnels des abattoirs, employés de laiteries, gardes pêche, travailleurs agricoles, en particulier des rizières, mineurs, dockers » la vaccination, contre la leptospirose due à *Leptospira Interrogans Icterohaemorrhagiae*.[30] Par contre, le vaccin réservé à l'adulte, disponible en France, n'immunise pas contre les sérogroupes autres que Leptospira interrogans icterohaemorrhagiae, et l'immunisation qu'il procure est de courte durée.
La vaccination comporte deux injections à 15 jours d'intervalle, un premier rappel à 6 mois puis tous les 2 ans.

En France globalement, seule 17% des personnels à risque sont vaccinés, 100% des égoutiers des grandes villes et presque 0% des agricultures.
Une antibioprophylaxie par doxycycline ne semble justifiée qu'en cas de risque très élevé sur une période courte de quelques semaines, d'après une récente synthèse méthodique du Réseau Cochrane qui a évalué l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement par doxycycline comparé au placebo, en prévention de la leptospirose.[53]

Vu le faible nombre de cas de leptospirose répertoriés en France, il paraît excessif de déconseiller les loisirs en eau douce.

2.13.2 Mesures de sécurité au laboratoire

Le risque de contamination au laboratoire lors de la manipulation des leptospires n'est en fait pas majeur sauf s'il y a projection de cultures de souches virulentes ou lors d'injection à l'animal sensible de produits pathologiques de cultures contaminées par d'autres bactéries.
Les mesures de sécurité habituelles en vigueur dans les laboratoires de bactériologie sont suffisantes car les leptospiroses sont en situation intermédiaire entre les groupes 2 et 3 selon la classification de l'union européenne. Il est recommandé de manipuler les cultures virulentes et de pratiquer les autopsies d'animaux sous hotte. De même, le port des gants imperméable lors des manipulations d'animaux est indispensable.
Tout incident entraînant une possibilité de contamination justifie une antibiothérapie préventive.

2.14 Pronostic

Il n'existe aucune relation entre le tableau clinique, le sérogroupe, l'agent vecteur et l'origine géographique.

Le pronostic dépend de la virulence de l'organisme et de l'état général du malade.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'insuffisance rénale aiguë, l'atteinte pulmonaire grave hémorragique, les anomalies électrocardiographiques de repolarisation, les altérations de la conscience et l'âge de l'hôte supérieur à 60 ans.

La virulence du leptospire infectant est étroitement liée au développement de l'ictère. La mortalité est extrêmement rare dans les formes anictériques, celle des formes ictériques varie selon les séries entre 15 et 48%.

Le pronostic à long terme après une atteinte rénale aiguë est plutôt bon. La filtration glomérulaire redevient normale, mais quelques malades gardent un dysfonctionnement tubulaire tel qu'un défaut de concentration des urines.

3 ETUDE CLINIQUE

3.1 Matériel et Méthode

3.1.1 Objectifs de l'étude

Notre étude essaie de définir les spécificités cliniques et biologiques, ainsi que les méthodes microbiologiques de la leptospirose afin d'améliorer la rapidité du diagnostic et d'identifier les facteurs de risque pour améliorer l'efficacité de la prévention.

3.1.2 Matériel

Il s'agit d'une étude rétrospective basée sur un échantillon de 11 patients hospitalisés dans le service de maladies infectieuses et tropicales du centre hospitalier universitaire de Nancy entre 1996 et 2004.
Les cas ont été identifiés à partir des listes de patients recensés par le laboratoire de bactériologie du CHU de Nancy.
Le critère d'inclusion était la confirmation sérologique de leptospirose par la réaction de référence, la microagglutination. Les sérologies par la réaction de Martin et Pettit ont été réalisées par le centre national de référence des leptospires.

3.1.3 Méthodes

3.1.3.1 Méthodes de recueil de données

Nous avons étudié les dossiers des 11 cas de Leptospirose diagnostiqués dans le service de maladies infectieuses et tropicales du CHU de Nancy de 1996 à 2004 qui répondaient aux critères d'inclusion.
Pour chaque patient, le recueil des variables suivants a été enregistré :

Paramètres cliniques

Identification

- Identité (Nom, Prénom)
- Date de naissance
- Age
- Sexe
- Profession

Histoire de la maladie

- Date d'hospitalisation
- Date d'exposition
- Circonstances de la contamination, en précisant blessures et expositions au cours des trois semaines précédant l'hospitalisation au domicile, professionnelles et liées aux loisirs.

Signes cliniques durant l'hospitalisation

- Signes généraux (fièvre, myalgies, asthénie, douleurs abdominales…)
- Signes d'atteinte rénale (hématurie, oligo-anurie…)
- Signes d'atteinte hépatique (ictère, hépatomégalie)
- Signes d'atteinte neuro-méningée (syndrome méningé…)
- Signes d'atteinte hématologique (épistaxis, hématome, purpura…)
- Signes d'atteinte cardio-pulmonaire (dyspnée, toux…)

Paramètres biologiques

- Protéine C réactive ou PCR (N<5mg/l)
- Créatinine (N= 45 – 120 µmol/l)
- Urée (N= 1,6 - 8,25 µmol/l)
- TGO (UI/l)
- TGP (UI/l)
- Bilirubine totale (N= 5- 20 µmol/l)
- Thrombocytes (N= 150 – 450 10^6/l
- Taux de prothrombine (N= 80-100%)
- Cholestérol (mmol/l)
- Triglycérides (mmol/l)
- CPK (UI/l)

Données microbiologiques

- Cytologie et cultures de leptospires dans le liquide céphalo-rachidien
- Cultures de leptospires dans les urines
- Cultures de leptospires dans le sang
- Sérologie de Martin et Pettit

Traitement

- Antibiothérapie reçue
- Durée du traitement
- Délais entre initiation du traitement et état d'apyrexie

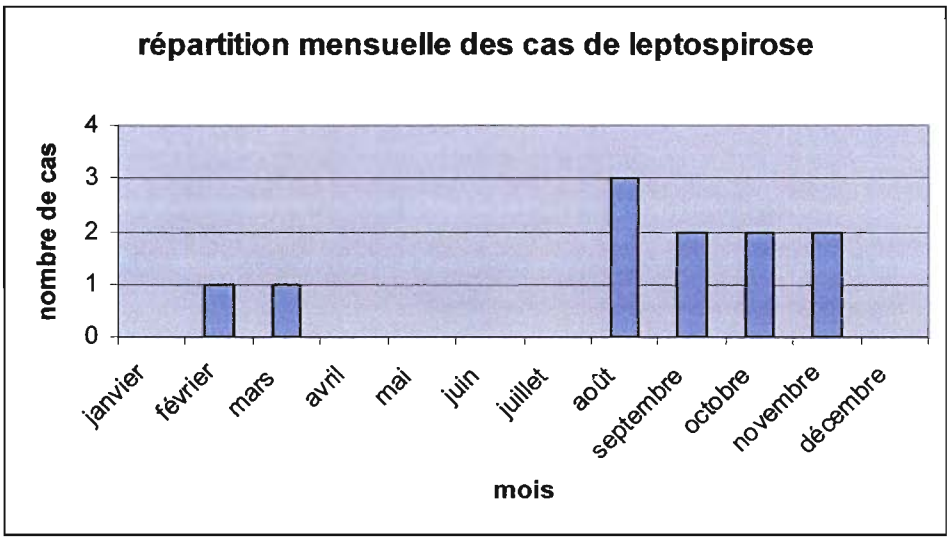
3.2 Résultats

Dans notre étude tous les cas de Leptospiroses ne concernaient que des hommes d'âge moyen de 42 ans (extrêmes de 27 à 69 ans).

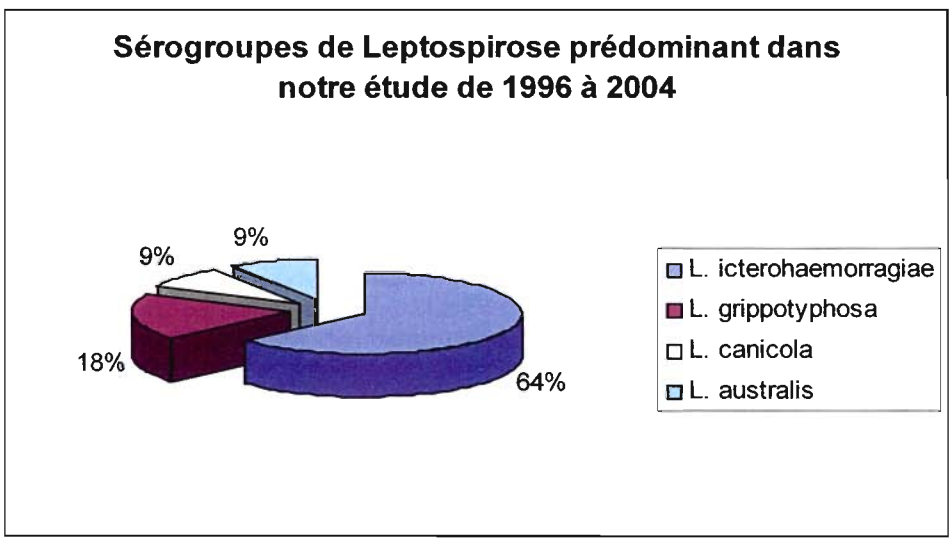
La source de contamination était dans sept cas une activité de loisirs, telle que baignade dans lac ou étang, travaux dans des étang, nettoyage des canaux de moulin, pêche et chasse. Toutes les contaminations, lors des activités de loisirs, se sont produites par contact avec des milieux hydriques souillés par voie cutanéo-muqueuse, sauf pour un cas où on n'a pas de précision sur les circonstances de contamination.

Dans trois cas la contamination s'est fait probablement lors des activités professionnelles. Parmi ces trois patients, deux exerçaient la profession d'agriculteur et un était mineur de sel. Pour les deux patients agriculteur leur source de contamination n'était pas connue et le patient travaillant dans les mines de sel a été probablement infecté suite à un traumatisme avec plaie au niveau de la jambe dans une rivière. Aucun de ces patients avec risque professionnel n'étaient vacciné contre la leptospirose. (Tableau 1).

Neuf patients ont été atteints de la leptospirose entre août et novembre, avec une prédominance pour le mois d'août (obs. 6, 7, 8), un patient au mois de mars (obs. 9) et un patient au mois de février (obs. 4).



Dans notre étude, sept patients ont été atteints par des leptospires du sérogroupe *ictérohaemorragiae*, deux avec le sérogroupe *grippotyphosa*, un avec le sérogroupe *canicola* et le dernier avec le sérogroupe *australis*.



Les patients ont été admis en hospitalisation après un délai d'évolution d'un syndrome pseudo-grippal entre trois et sept jours. La période d'incubation se situant entre cinq jours et environ un mois.

La durée moyenne d'hospitalisation était de 13,4 jours avec des extrêmes de 6 jours pour la durée minimale et 36 jours pour la durée maximale dans 10 cas. Pour l'observation 7, la durée d'hospitalisation n'était que d'un jour avec une issue fatale après un court séjour en réanimation.

Deux autres patients (obs. 2 et 3) étaient admis en réanimation médicale au cours de l'hospitalisation (9 et 15 jours), nécessitant des soins aigus et vitaux tels qu'une ventilation assistée et épuration extra-rénale.

Tous, à part un patient (obs. 7), avaient une évolution favorable de la maladie sans séquelles (Tableau 1).

3.2.1 Signes cliniques et biologiques

- Signes généraux

Sur le plan clinique, les manifestations infectieux et algique étaient quasi constantes avec dans tous les cas une fièvre supérieure à 38,5°C (Tableau 2). Huit patients se plaignaient de myalgies avec une élévation concomitante de la créatine-phospho-kinase (CPK).
Des douleurs abdominales étaient signalées par trois patients (1, 4, 6) ainsi que des vomissements (1, 4, 9).

- Atteinte rénale

Concernant l'atteinte rénale, tous les patients à part un (obs. 6) présentaient des perturbations fonctionnelles biologiques avec une augmentation de la créatinine et de l'urée d'environ quatre fois la normale en moyenne (Tableau 3). Dans quatre cas (obs. 1, 2, 3, 7) un recours à une hémofiltration était nécessaire pour maîtriser une insuffisance rénale aigue, poursuivie de un à treize jours. Une protéinurie et une hématurie microscopique étaient notées dans neuf cas. Les neufs patients ayant eu des valeurs de fonction rénale perturbées à l'admission ont récupéré une fonction rénale normale à fin de l'hospitalisation.

- Atteinte hépatique

Une atteinte hépatique avec une cytolyse hépatique modérée était constamment retrouvée. Dans les onze cas une élévation des transaminases entre 2 et 7 fois la normale a été notée. Une cholestase hépatique majeure avec une bilirubine totale à 30 fois la normale était décrite dans 3 cas ainsi qu'une insuffisance hépato-cellulaire avec une baisse du taux de prothrombine à 15 % dans le cas avec issue fatale. Deux patients présentaient cliniquement une hépatomégalie et
sept patients présentaient un ictère. Parmi les sept patients, trois (obs. 5, 9, 11) avaient un ictère conjonctival, présentaient globalement une évolution de la maladie sans

complications pulmonaires ou rénales et avaient une durée d'hospitalisation plus courte (10 jours en moyenne). Quatre patients (obs. 2, 3, 4, 7) présentaient un ictère cutanéo-muqueux flamboyant associé à une évolution de la leptospirose beaucoup plus sévère. Une assistance respiratoire ainsi qu'une épuration extra-rénale étaient nécessaire chez trois des quatre malades avec ictère flamboyant. L'hospitalisation prenait en moyenne vingt-deux jours pour trois patients avec l'ictère cutanéo-muqueux et pour le quatrième l'évolution était malheureusement rapidement fatale après une journée d'hospitalisation.

- Atteinte neuro-méningée

Huit malades se plaignaient de céphalées, mais probablement liées au syndrome infectieux et fièvre présents chez tous les patients.
Aucun patient ne présentait cliniquement un syndrome méningé bien que parmi les huit ponctions lombaires réalisées, cinq mettaient en évidence une cellularité supérieure à 5 cellules/mm3. La glycorachie ainsi que la protéinorachie étaient toujours normales.

- Atteinte pulmonaire

Sur le plan pulmonaire, trois patients (2, 3, 7) ont fait une détresse respiratoire aiguë consécutive à une hémorragie intra-alvéolaire sévère et ayant nécessité un recours à une ventilation assistée pour deux patients et pour un malade une ventilation non invasive.
Dans deux cas (obs. 6, 9) l'hémorragie intra-alvéolaire était minime avec seule expression clinique une toux.
La radiographie pulmonaire montrait, pour quatre malades avec une symptomatologie pulmonaire, un syndrome alvéolo-interstitiel bilatéral.

- Atteinte cardiaque

Une atteinte cardiaque était plus rare, avec un cas de myocardite (obs. 5) et une myocardite associée à une péricardite s'ayant compliqué d'un œdème aigu du poumon (obs. 10). Le patient présentant la myocardite avait une échographie cardiaque dans la limite de la normale, par contre on retrouvait des perturbations électrocardiographiques transitoires. Le patient souffrant d'une myocardite associé à la péricardite présentait des modifications à l'électrocardiogramme ainsi qu'un épanchement péricardique à l'examen échographique.

- Atteinte hématologique

Dans six cas on note une thrombopénie modérée et elle est sévère chez trois patients (16 10^6/L, 27 10^6/L et 30 10^6/L). Ces patients présentaient des manifestations hémorragiques, dont pour le premier cas des hémoptysies, pour le second un purpura et une hémorragie conjonctivale, et pour le troisième cas des gingivorragies associées à des épistaxis.

- Atteinte ophtalmique

Une atteinte oculaire a été notée chez un patient présentant une hémorragie conjonctivale. Aucun patient ne présentait une complication de type uvéite au cours de l'hospitalisation ni lors des consultations de contrôle.

3.2.2 Données microbiologiques

Le diagnostic microbiologique des leptospires a été réalisé sur liquide céphalo-rachidien, urines et sang.

La culture des leptospires à partir du LCR réalisé sur 7 prélèvements, dont 4 ont retrouvés une cellularité supérieure cinq cellules, une seule a retrouvé des leptospires.

La recherche des leptospires dans les urines réalisée dans huit cas s'avère négatif.

Sur le plan sérologique, la réaction de Martin et Pettit, réalisée chez les onze prélèvements, a permis de retrouver dans cinq cas une ascension significative du titre d'anticorps dès le premier prélèvement sérologique réalisé à partir du septième jour après apparition de la fièvre. Dans cinq autres cas le premier prélèvement sérologique a été réalisé avant le neuvième jour après apparition de la fièvre et qui s'étaient avérés négatifs. Par contre la séroconversion a été confirmée lors d'un deuxième prélèvement fait après le quinzième jour après apparition du syndrome fébrile (Tableau 4).

Dans le cas où l'évolution était fatale, un seul prélèvement était suffisant pour mettre d'emblée en évidence un taux significatif d'anticorps et de caractériser l'espèce responsable : le leptospire ictéro-hemorragique.

Dans les dix autres cas le deuxième prélèvement a été nécessaire pour identifier le sérovar en cause. Par ordre décroissant, les sérovars rencontrés étaient icterohaemorragiae dans sept cas, grippotyphosa dans deux cas, canicola et australis dans un cas chacun.

3.2.3 Traitement

Une antibiothérapie a été débutée chez tous les patients dont sept patients ont reçu d'emblée une Pénicilline G en monothérapie devant un tableau clinique évocateur d'une leptospirose. Dans deux cas la Pénicilline G a été poursuivie jusqu'à terme du traitement et dans quatre cas un relais per os a été donné après apyrexie.

La Pénicilline G était remplacée par Pénicilline V dans deux cas, par Amoxicilline dans un cas et Doxycycline dans un autre cas.

Dans l'observation 3 un changement de l'antibiothérapie était nécessaire après aggravation de complication pulmonaire en instaurant une association par Pipéracilline, Tazobactam et Ofloxacine.

Par ailleurs, trois patients bénéficiaient d'une bithérapie d'emblée associant une Beta-lactamine et une Fluoroquinolone suite à une atteinte pulmonaire d'emblée.

Dans le dernier cas, le transfert en réanimation rapide était nécessaire et malgré un traitement par un antibiotique à large spectre l'évolution était fatale.

L'antibiothérapie a été débutée entre trois et huit jours après apparition de la fièvre et a été poursuivie pendant dix jours en moyenne.

La fièvre a duré de cinq à onze jours au total et a persisté en moyenne trois jours après introduction des antibiotiques.

A part le patient décédé, l'évolution était favorable sans séquelles cliniques ou biologiques indépendamment de l'antibiothérapie choisie ou du délai entre le début de la fièvre et de l'instauration de l'antibiotique.

Tableau 1

Données épidémiologiques

Cas	Age	Sexe	Source de contamination	Date d'exposition	Sérogroupe	Evolution
1	32	H	loisirs	novembre 2001	Leptospira interrogans sérovar grippotyphosa	favorable
2	69	H	loisirs	octobre 2001	Leptospira interrogans sérovar canicola	favorable
3	50	H	agriculteur	novembre 2002	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
4	30	H	agriculteur	février 1996	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
5	43	H	loisirs	septembre 1999	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
6	42	H	mineur de sel	août 1999	Leptospira interrogans sérovar australis	favorable
7	27	H	loisirs	août 1999	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	Décès
8	34	H	loisirs	août 1998	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
9	24	H	ND	mars 1998	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
10	61	H	loisirs	octobre 1999	Leptospira interrogans sérovar icterohaemorragiae	favorable
11	55	H	loisirs	septembre 1999	Leptospira interrogans sérovar grippotyphosa	favorable

Tableau 2

Manifestations cliniques

Symptoms	**nombres de cas**	**%**
fièvre (>38,5)	11 (11)	100
douleurs abdominales	3 (11)	27
Céphalées	3 (11)	27
Vomissements	3 (11)	27
Frissons	4 (11)	36
Myalgies	8 (11)	73
Conjonctivite	1 (11)	9
éruption cutanée	0 (11)	0
syndrome méningé	0 (11)	0
Hémoptysie	1 (11)	9
Splénomégalie	1 (11)	9
Ictère	7 (11)	64
Dyspnée	3 (11)	27
signes hémorragiques cutanéo-muqueux	2 (11)	18

Tableau 3

Valeurs biologiques

	Moyenne	Ecart-type	Valeur minimale	Valeur maximale
CPK (UI/L)	1897.5	1582.1	18	4645
Alat (UI/L)	106	47.8	47	190
Asat (UI/L)	145	77.9	66	346
Bilirubine totale (µmol/L)	210.6	276.2	15.4	700.8
TP (%)	80	24.7	15	100
Créatinine (µmol/L)	431.2	289.9	97.3	1097.3
Urée (µmol/L)	22.32	9.34	5.82	42.26
CRP (mg/L)	225	83.7	45	328
Thrombocytes (10/L)	83	56.9	16	209
Cholestérol (mmol/L)	3.79	1.1	1.5	4.93
Triglycérides (mmol/L)	4.15	1.8	1.18	7.22

Tableau 4

Données microbiologiques

Cas	Culture de leptospires à partir de :				sérologie par microagglutination		
	liquide céphalo-rachidien		sang	urines	sérologie 1 (*)	sérologie 2 (*)	sérologie 3 (*)
	cytologie (leucocytes/mm3)	culture (*)	culture	culture			
1	7	non réalisée		stérile	négative (J8)	positive (J16)	
2	non réalisée	non réalisée		stérile	négative (J5)	positive (J17)	positive (J23)
3	non réalisée	non réalisée		non réalisée	positive (J7)	positive (J27)	
4	2	non réalisée	stérile	stérile	négative (J5)	positive (J15)	
5	7	positive (J16)	stérile	non réalisée	négative (J9)	positive (J19)	positive (J31)
6	1	non réalisée		stérile	positive (J8)	positive (J19)	
7	non réalisée	non réalisée		non réalisée	positive (J3)		
8	5	non réalisée	stérile	stérile	positive (J74)		
9	7	stérile	stérile	stérile	négative (J7)	positive (J47)	
10	7	stérile		stérile	positive (J11)	positive (J21)	
11	1	stérile	stérile	stérile	positive (J27)	positive (J37)	

(*): nombre de jours séparant l'apparition de la fièvre et le prélèvement

4 DISCUSSION

Ces onze observations de Leptospirose ont été recueillies sur une période de huit ans (1996 à 2004) dans le service de maladies infectieuses dont le recrutement recouvre le département de la Meurthe et Moselle.[31] On note pas de nouveau cas depuis 2002 bien qu'une recrudescence de leptospirose en France métropolitaine a été redouté après la canicule de l'été 2003.[32] [14]

Dans sept cas (70%) l'exposition était suite à des activités de loisirs (baignade dans des étangs et lacs, pêche, nettoyage de canaux et travaux dans étang) par rapport aux activités professionnelles pendant lesquelles trois patients ont été contaminés (agriculteur ou mineur), situation d'apparition croissante dans les pays développés d'après l'étude cas-témoins nationale.[31] Pour un patient la source de contamination n'était pas précisée.

Tous nos cas étaient des hommes ce qui est en accord avec la prédominance masculine habituelle.

L'âge moyen est de 42 ans (27 – 69). Trois patients étaient des retraités et dépassaient l'âge de cinquante-cinq ans. Dans la plupart des études, la leptospirose touche soit une population jeune ayant des activités de loisirs aquatiques telles que le kayak, canyoning ou autres sports de nature[33] soit une population de personnes retraités se donnant à une activité de pêche ou jardinage par exemple.[13]

Toutes les contaminations, lors des activités de loisirs, se sont produites par contact avec des milieux hydriques souillés par voie cutanéo-muqueuse ce qui correspond au mode de contamination le plus fréquent, sauf pour un cas où on n'a pas de précision sur les circonstances de contamination.

La présentation clinique ne permet pas de différencier les formes dues au *Leptospira icterohaemorrhagiae* et des formes dues aux autres sérovars *Leptospira interrogans.*

Dans notre étude, le sérovar *icterohaemorrhagiae* était prépondérant, ce qui a été aussi observé au niveau national au cours des dix dernières années en France métropolitaine où le leptospire *icterohaemorrhagiae* était responsable de 37% des cas de leptospirose, le leptospire *grippotyphosa* de 30% et les autres sérovars n'étaient rencontrés que dans 3 à 12 % des cas.[34]

La répartition dans l'année de la majorité des cas de leptospirose se situe d'août à novembre avec une prédominance en août dans notre étude. Les mois de février et de mars, étant deux mois d'exposition observés dans notre étude, sont plutôt inhabituels mais pouvant s'expliquer par des conditions climatiques particulièrement douces ces années.
Les dates présumées d'exposition n'étaient à quatre reprises pas indiquées, et dans les autres cas que peu précises. Par ailleurs le recueil de données concernant l'histoire de la maladie dans une étude rétrospective est souvent incomplet, ne permettant pas de préciser la période d'incubation, la phase initiale, septicémique et la phase d'état, immunologique.

Parmi les signes généraux, une fièvre supérieure à 38,5°C était constamment retrouvée et des céphalées étaient présentes dans 73% des cas, comme reporté dans de nombreuses études.[35 36]

Dans notre étude la cytolyse hépatique était constante, généralement modérée et apparaît comme élément diagnostique particulièrement pertinent retrouvé dans 70 à 80% des cas selon les séries. L'ictère survenant au cours d'une leptospirose n'est pas en rapport avec une nécrose hépatocellulaire et la fonction hépatique se normalise après guérison. La bilirubinémie, souvent très élevée, nécessite plusieurs semaines pour revenir dans les limites de la normale.[37] Les formes ictériques prédominent par rapport aux formes anictériques dans notre étude, probablement liées au recrutement des cas, car la forme anictérique, plutôt moins sévère, est souvent paucisymptomatique.
Une baisse marquée du TP (<50%) a pu être mise en évidence que chez le patient (observation 7) où l'évolution était fatale.

L'insuffisance rénale aiguë était présente chez 10 patients avec une oligo-anurie chez cinq patients soit 45% des cas et une épuration extra rénale nécessaire chez quatre patients.
Cette atteinte rénale a été rapportée à la sévérité du syndrome septique entraînant une diminution du flux sanguin rénal. Par ailleurs il semblerait que les leptospires aient une toxicité directe par le biais d'enzymes bactériennes ou par libération de cytokines.[38] Il

semble que, comme démontré chez l'animal, les leptospires migrent au travers des espaces intercellulaires des capillaires glomérulaires pour rejoindre l'espace urinaire, en particulier le tube contourné proximal, dans la lumière duquel ils se multiplient. Ceci serait à l'origine d'hémorragies locales, de gonflement, d'un œdème et d'un infiltrat interstitiel. Enfin un mécanisme immunologique est à l'origine des dépôts granuleux d'immunoglobulines et de compléments dans les vaisseaux glomérulaires et péritubulaires ainsi que d'une véritable néphropathie glomérulaire.[39] [40] Une néphropathie aiguë tubulo-interstitielle touche essentiellement le tube contourné proximal ce qui explique l'excellente récupération fonctionnelle. Dans 70 à 80% des cas, elle est sans complications cliniques et révélée par une simple protéinurie et hématurie microscopique comme dans notre série.

Sur le plan pulmonaire, cinq patients (45%) ont présenté des manifestations respiratoires dont trois patients ont fait une détresse respiratoire aiguë consécutive à une hémorragie intra alvéolaire sévère et ayant nécessité un recours à une ventilation assistée pour deux patients et pour un malade une ventilation non invasive. Dans deux cas on notait une hémorragie intra alvéolaire minime avec une toux comme expression clinique. La radiographie pulmonaire montrait des images alvéolo-interstitielles bilatérales chez tous les patients ayant nécessité une assistance respiratoire et chez le patient ayant présenté une toux et une dyspnée modérée (obs. 10).

L'hémorragie intra-alvéolaire est détectée dans la majorité des patients, même en absence de symptômes pulmonaires selon Du Couëdic et al.[41] Les atteintes pulmonaires ont été sous-estimées jusqu'en 1995, date d'une épidémie de formes pulmonaires hémorragiques mortelles au Nicaragua. L'alvéolite hémorragique réalise, au maximum, un syndrome de détresse respiratoire aiguë gravissime, probablement due à l'atteinte de l'endothélium capillaire directement par les toxines des leptospires associé à des phénomènes immunologiques. Ces lésions de l'endothélium capillaire se manifestent par des pneumopathies avec des infiltrations hémorragiques et oedèmes des alvéoles et septa. Cette invasion des alvéoles altère les échanges gazeux et conduit à une hypoxémie.[42]

Les trois patients ayant recours à une assistance respiratoire ont été dialysés et un de ces patients présentait un taux de prothrombine à 15%. Ce dernier est décédé au

décours de la réanimation. Selon Faroudy et al.[43] trois facteurs indépendants semblent liés à la mortalité : la pneumopathie, un taux de créatininémie > 50mg/l et un taux de prothrombine inférieur à 65% ce qui a été retrouvé chez le seul patient décédé.

L'hyperhémie conjonctivale, élément précieux au diagnostic, n'était retrouvée chez aucun de nos patients. Trois patients avaient par contre des signes hémorragiques cutanéo-muqueux (gingivorragie, hémorragie conjonctivale et épistaxis). Ces patients présentaient tous une thrombopénie sévère se situant entre 10.000 et 30.000/mm^3. Celle-ci serait liée à la présence d'anticorps anti-plaquettes.[44]

Dans notre étude aucun patient ne présentait des signes cliniques d'atteinte neuro-méningé bien que cinq ponctions lombaires sur les huit ponctions réalisées retrouvaient une cellularité supérieure à cinq cellules par mm^3. La mise en culture du liquide céphalo-rachidien a été réalisée à partir de quatre prélèvements, parmi lesquels trois présentaient une cellularité supérieure à cinq cellules par mm^3. Une seule culture (25%) de liquide céphalo-rachidien a pu mettre en évidence une croissance de leptospires bien qu'il y avait une protéinorachie et une glucorachie dans les limites de la normale. La réalisation de la ponction lombaire, en dehors de signes cliniques d'atteinte neuro-méningé évidents doit être systématique durant la deuxième semaine de la leptospirose, de même pour la mise en culture du liquide céphalo-rachidien. Une protéinorachie et glucorachie normale, ne permettent pas d'exclure l'isolement de leptospires dans le LCR.

Concernant l'atteinte cardiaque, un patient souffrait d'une myocardite se manifestant par des simples modifications électrocardiographiques transitoire et un patient sous forme de myo-pericardite.

L'examen microbiologique direct se fait au microscopique au fond noir, par contre il est peu sensible car le seuil de détection est de l'ordre de 100 bactéries et la spécificité est médiocre à cause de faux positifs. Les leptospires peuvent être retrouvés les dix premiers jours après le début de la fièvre dans le sang. Dans le liquide céphalo-

rachidien, les bactéries sont mises en évidence si la recherche est faite durant la deuxième semaine de la maladie.

Dans notre étude, le diagnostic frappe par le faible rendement des cultures, le seul prélèvement du liquide céphalo-rachidien réalisé après le septième jour et avant le quatorzième jour a permis d'isoler des leptospires.

La négativité de l'examen dans les urines dans notre série était due à un recueil d'urines trop précoce par rapport à l'évolution de la maladie, vue que cette positivité n'est retrouvée qu'à partir de la troisième semaine. Par ailleurs ce recueil nécessite des conditions de stérilité habituelle ainsi qu'une alcalisation préalable.

La culture des leptospires se fait par ensemencement sur le milieu de Ellinghausen McCullough modifié par Johnson et Harris. Un délai d'observation de deux mois est nécessaire avant de conclure à la négativité de la culture.

La confirmation du diagnostic se fait par des techniques sérologiques, dont la réaction de référence est le test de microagglutination ou réaction d'agglutination-lyse de Martin et Pettit. Elle permet d'évaluer au microscope à fond noir le degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du malade. Ce test se fait à partir du dixième jour et utilise la gamme des antigènes pour détermination du sérogroupe, le seuil de positivité est de 1/100.

A part la réaction de référence seul la recherche d'anticorps de classe IgM par la réaction d'Elisa présente un intérêt et forme essentiellement une réaction de dépistage. Elle se positive à partir du sixième jour de l'évolution de la maladie et permet de poser le diagnostic de leptospirose si son titre est supérieur ou égal à 1/400. La réaction d'Elisa est plus spécifique (94,2%) et plus sensible (88,5%) que la macroagglutination. Par contre la macroagglutination est facilement accessible et permet de donner un résultat rapide par contre manque de spécificité et de sensibilité.[45]

Le Lepto-dipstick test est un test rapide de diagnostic sur bandelette : la fixation sur la bandelette d'un antigène de L. *biflexa* permet de capter les IgM antileptospires présents dans le sérum des patients, IgM mises ensuite en évidence par une réaction colorée. Ce test est surtout intéressant dans les pays sous développés ou milieu rural où l'équipement spécialiser pour la détection de leptospirose n'est pas disponible.[46]

Toutes les sérologies dans notre étude ont été envoyées au centre de référence de l'Institut Pasteur. Le premier prélèvement réalisé entre le troisième et le vingt-septième jour a permis de mettre en évidence dans cinq cas une positivité des anticorps d'IgM.
Le second prélèvement a permis de préciser chez tous les patients le sérovar en cause en retenant alors le sérovar pathogène dont le titre est le plus élevé.
Des renseignements cliniques et épidémiologiques sont utiles dans l'interprétation des résultats.

Le diagnostic par amplification génique par une réaction de polymérase en chaîne ou PCR permet de confirmer la leptospirose plus rapidement et plus précocement. Elle permet de préciser s'il s'agit d'un genre pathogène ou non sans préciser le sérovar.[47] Cette méthode, pouvant se faire sur des prélèvements d'urine et de sang, est intéressante dans les dix premiers jours de l'évolution de la maladie et surtout quand la présentation clinique est ambiguë.[48]
Elle est disponible en routine mais elle n'était appliquée chez aucun de nos patients.

L'efficacité du traitement par des antibiotiques est mal établie. Le traitement repose sur l'antibiothérapie par Pénicilline G, Amoxicilline et Doxycycline. Il semble diminuer la durée d'hospitalisation des cas sévères ainsi que la durée d'excrétion de leptospires dans les urines.[49] Un traitement précoce, c'est-à-dire au cours de la phase bactériémique (première semaine) semble avoir un intérêt d'après la littérature en diminuant la durée des symptômes d'environ quatre à cinq jours.[50] Cette diminution est plus importante si le traitement est mis en œuvre dans les deux premiers jours qui suivent l'apparition des symptômes. Par contre l'intérêt d'un traitement par antibiotique plus tardif, après la première semaine, est plus contestable en dehors des formes sévères dans lesquelles elle semble apporter un bénéfice.[51] Le bénéfice sur la mortalité n'est pas évident.
En prévention de la leptospirose, la prise de doxycycline a pu diminuer l'incidence de la maladie de façon significative lors d'une synthèse méthodique du Réseau Cochrane qui a évolué l'efficacité et les effets indésirables d'un traitement par doxycycline.[52]

Une chimioprophylaxie à la doxycycline protège de la leptopirose où la vaccination ne couvre pas tous les sérovars. Aux Etats-Unis d'Amérique, elle a été proposée aux personnes pratiquant une activité à haut risque dans un pays situé en zone tropicale endémique de la leptospirose. Cependant une telle stratégie ne peut pas être justifié en France du fait de la faible incidence de la maladie.

La vaccination des sujets à risque est le meilleur moyen de prévention. Par contre aucun de nos patients avec profession à risque n'était vacciné.
Parmi tous les pays d'Europe, la France est le seul pays à recommander la vaccination dans des situations strictement définies comme haut risque professionnel et décrites dans le guide de vaccinations.
Le vaccin Spirolept®, produit à partir de leptospires tués, entraîne une séroconversion dans 95 à 100% des cas. Elle n'avère efficace que pour prévenir un tiers des leptospiroses, ceux liés au sérovar *icterohaemorrhagiae*. Le schéma vaccinal est de 2 injections à 15 jours d'intervalle, puis un rappel à 6 mois et un rappel tous les deux ans sont nécessaires.[53] L'immunité est acquise 15 jours après la deuxième injection.
Il est recommandé de vacciner les personnes ayant une activité professionnelle à risque.[54]
Par contre la leptospirose est une maladie touchant de plus en plus une population ayant des loisirs aquatiques, comme illustré dans notre étude. En tenant compte de ces données épidémiologiques, une vaccination peut être intéressante pour les sujets exposés dans le cadre de leurs activités sportives hydriques régulières.

5 CONCLUSION

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

La leptospirose est une zoonose touchant surtout des populations à risque qui sont bien identifiées : professions au contact d'eaux contaminés et animaux élevés en plein air ainsi que les pratiquants des loisirs ou sports en eaux douces.
La leptospirose est une infection dont la fréquence est probablement sous-estimée, du fait de la diversité des expressions cliniques. Le rôle du généraliste peut être primordial pour réaliser une médecine préventive en informant les professionnels et grand public à ne pas exposer des plaies, même mineures, aux eaux potentiellement contaminées et aux animaux.
Vu le faible nombre de cas de leptospirose répertoriés en France, il paraît excessif de déconseiller les loisirs en eau douce.
L'extension des recommandations vaccinales à certains loisirs dont surtout la pratique de canoë-kayak reste encore discuter vue que le spectre du vaccin est limité au sérogroupe icterohaemorrhagiae et la nécessité de rappel de vaccin régulier.
Une antibioprophylaxie par doxycycline ne paraît justifiée qu'en cas de risque très élevé sur une période courte de quelques semaines.

Donc, devant une maladie dont la plupart des cas sont des cas sporadiques, liés à une activité spécifique favorisant l'exposition à un moment donné, il semble important de préconiser l'information et la formation tant de la population générale que des professionnels potentiellement exposés.
Plusieurs axes de recherche nécessitent des développements pour améliorer les connaissances et la prévention dont :

- une méthode de diagnostic précoce, rapide et permettant simultanément la détection et l'identification en cours.
- un vaccin efficace, protégeant contre les multiples sérogroupes.
- un moyen pour détecter et quantifier des leptospires vivants et pathogènes dans les eaux.
- assainissement des berges des cours d'eau, le contrôle des eaux de baignade et nettoyage des locaux infectés.

6 ANNEXE

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

ANNEXE : Fiche de renseignements cliniques et épidémiologiques à joindre aux prélèvements sérologiques :

CNR DE LA LEPTOSPIROSE

FICHE DE RENSEIGNEMENTS EPIDEMIOLOGIQUES DEVANT ACCOMPAGNER TOUTE DEMANDE

(sérologie de référence, isolement et identification de souches)

Personne du laboratoire à prévenir en cas d'urgence Cachet du Laboratoire ou Service hospitalier

(nom, téléphone et fax) : .....

.....

.....

Date de l'envoi .....

NOM : ..... Prénom : .....

Date de naissance : ..... Sexe :.....

Lieu d'habitation :..... Code postal :.....

Profession : ..... Occupations : .....

Symptomatologie :

Date de début de maladie :..... Date du prélèvement :.....

□ Syndrome fébrile □ Atteinte rénale

□ Syndrome méningé □ Ictère

□ Syndrome algique □ Atteinte hépatique

□ Injection conjonctivale □ Atteinte pulmonaire

□ S. neuro-encéphalitique □ Taux de plaquettes:

□ Atteinte oculaire □ Uvéite

□ Autres à préciser:

□ Blessure ou écorchure dans le mois précédent la maladie :

Contact avec les animaux :

□ Rongeurs □ Rats

SCD - UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

□ Chiens □ Chevaux

□ Bovins □ Porcs □ Autres : .....

Contact avec l'eau douce et activité (à préciser) :

□ Bain □ Sports nautiques à préciser :

□ Pêche □ Canöe, kayak

□ Aquaculture □ Dériveur

□ En rivière □ Planche à voile

□ Lac ou étang □ Chute accidentelle

□ Autre à préciser: ..... □ Rafting, canyoning □ Autres : .....

□ Voyage en pays d'endémie le mois précédent - lieu et date :

Traitement antibiotique :

□ Oui Nature et Date :.....

□ Non

Le Centre National de Référence des Leptospires étant informatisé et n'ayant pas de contact direct avec les

patients qui s'adressent à votre laboratoire, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès

et de rectification des informations les concernant (Loi N°78-17 du 06 janvier 1978).

Fiche à retourner au CNR des Leptospires, Institut Pasteur, 28, rue du Dr. Roux - 75724 Paris Cedex 15

Tel: 01 45 68 83 37 Fax: 01 40 61 30 01

7 BIBLIOGRAPHIE

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

[1] HOUPIKIAN P, PEROLAT P, BARANTON G, BROUQUI P.
Leptospiroses. Encycl Med Chir,
Maladies infectieuses, 8-039-Q-10, 2002,14p.

[2] PILLOT J, DAGUET G, PELOUX Y, DUPOUEY P, BERCHE P,
Spirochètes, Bactériologie Médicale, 2ème edition 1990
chap 49, p 1021-1054

[3] KOBAYASHI Y,
Discovery of the causative organism of Weil's disease : historical view,
Journal of infection and chemotherapy, vol.7, no 1, pp. 10-15

[4] www.microbes-edu.org
PEROLAT P,
Leptospira, Cours de Bactériologie Médicale

[5] PEROLAT P, POSTIC D, BARANTON G,
Leptospira, Manuel de Bactériologie Clinique, vol.2 1992
p 1171-1181

[6] EUZEBY J. P,
Leptospira
Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire, 1999

[7]YASUDA PH, STEIGERWALT AG, SULZER KR, KAUFMANN AF, ROGERS F, BRENNER DJ,
Deoxyribonucleic acid relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with proposals for seven new Leptospira species
Int. J. Syst. Bacteriol., 1987, 37, 407-415

[8] RAMADASS P, JARVIS BDW, CORNER RJ, PENNY D, MARSHALL RB,
Genetic characterization of pathogenic *Leptospira* species by DNA hybridization.
Int. J. Syst. Bacteriol., 1992, 42, 215-219

[9] PEROLAT P, CHAPPEL RJ, ADLER B, BARANTON G, BULACH DM, BILLINGHURST ML, LETOCART M, MERIEN F, SERRANO MS,
Leptospira fainei sp. nov., isolated from pigs in Australia
Int. J. Syst. Bacteriol., 1992, 42, 215-219

[10] BRENNER DJ, KAUFMANN AF, SULZER KR, STEIGERWALT AG, ROGERS FC, WEYNANT RS,
Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family *Leptospiraceae* with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies.
Int. J. Syst. Bacteriol., 1999, 49, 839-858

[11] BARANTON G, PEROLAT P,
Les Leptospires,
Bactériologie spécifique, chap.71, p 705-712

[12] www.pasteur.fr
Rapports d'activités du CNR, épidémiologie de la leptospirose en France

[13] BARANTON G, POSTIC D,
Rapports Annuels d'Activités 2003,
Centre National de Référence des Leptospiroses, Institut Pasteur

[14] CAPEK I, POSTIC D, FRADET MR, CASTOR C, VAILLANT G,
Recrudescence de la leptospirose en France métropolitaine au cours de l'été 2003?,
INVS, BEH 42/2004, oct.2004

[15] www.sante.gouv.fr
RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL DU CONSEIL SUPERIEUR D'HYGIENE PUBLIQUE DE FRANCE
Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose, mars 2005

[16] http://www.mon-veterinaire.com/sante/cn_la_leptospirose

[17] PLANK R, DEAN D,
Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Leptospira spp. in humans,
Microbes and infection, 2000, vol. 2, no. 1, pp. 1265-1276

[18] ESTAVOYER JM, TRAN TA, HOEN B,
Leptospiroses,
La Revue du Praticien, 2001, no 19, pp. 2086-2090

[19] MERIEN F, BARANTON G, PEROLAT P,
Invasion of Vero cells and induction of apoptosis in macrophages by pathogenic Leptospira interrogans are correlated with virulence,
Infect Immun. 1997 Feb; 65(2):729-38

[20] GALEMPOIX JM, AUVRAY C, PENALBA C, LANOUX P, HALIN P,
Leptospirose dans les Ardennes. Aspects cliniques et biologiques sur dix observations (1998-1999).
Premières journées nationales d'infectiologie, Lyon juin 2000 : 15-6 ; Med Mal Infect 2000 ; 30 :365 Abstract TL03-04)

[21] www.medecinetropicale.free.fr
GAUZIERE B-A,
Leptospirose grave, Médecine tropicale, Réunion 2004

[22] www.nephrohus.org, PR T. HANNEDOUCHE

[23] TREVEJO RT, RIGAU-PEREZ JG, ASHFORD DA ET AL.
Epidémic leptospirosis associated with pulmonary hemorraghe- Nicaragua 1995, J.Infect.Dis 1998 ; 178 : 1457-63

[24] RIBEIRO CARVALHO C, BETHLEM E,
Pulmonary complications of leptospirosis,
Clinics in chest medicine 2002, vol. 23

[25] EDWARDS CN, NICHOLSON GD, EVERARD COR,
Thrombocytopenia in leptospirosis.
Ann J Trop Med Hyg 1982 ; 31 : 827-9

[26] http://aapredbook.aappublications.org/week/iotw011904.shtml

[27] MERIEN F, BARANTONG, PEROLAT P,
Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis,
J Infect Dis. 1995 Jul ; 172(1) :281-5

[28] PILLY E.
Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales, 20ème édition 2006
Leptospiroses pp 418-420

[29] SPEELMAN P,
Leptospirose,
Harrison, Principes de Médecine Interne, 15ème édition, pp 1055-1058

[30] NARDONE A, CAMPESE C, POSTIC D, ANDRE-FONTAINE G, LIENARD M, BARANTON G, CAPEK I,
Les facteurs de risque de leptospirose en France : une étude cas nationale (1999)
Méd Mal Infect 2001, vol. 31, n° 2, pp. 285-287

[31] LAURENT D, CHIROUZE C, GALOISY A.C, LION C, MAY T, RABAUD C,
La leptospirose : étude clinique et microbiologique à propos de 11 cas
Médecine et maladies infectieuses 34 (2004) 42-47

[32] CAPEK I, VAILLANT V,
Leptospirose en France métropolitaine, Eté 2003
Institut de Veille Sanitaire

[33] MERIEN F, PEROLAT P,
Public health importance of human leptospirosis in South Pacific. A five year study in New Caledonia.
Am J Trop Hyg 1996; 55: 174-8

[34] NARDONE A, CAPEK I, BARANTON G, CAMPESE C, POSTIC D, VAILLANT V, LIENARD M, DESENCLOS JC,
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

[35] PERRA A, SERVAS V, TERRIER G, POSTIC D, BARANTON G, ANDRE-FONTAINE G, VAILLANT V, CAPEK I,
Cas groupés de leptospirose à Rochefort, juin 2001
BEH n°35 / 2002, p. 169-171

[36] JAUREGUIBERRY S, ROUSSEL M, BRINCHAULT-RABIN G, DUPONT M, TATTEVIN P, ARVIEUX C, MINET J, MICHELET C,
La leptospirose en Ille et Vilaine : étude rétrospective de 30 cas consécutifs au CHU de Rennes.
Service de Maladies Infectieuses et de Réanimation Médicale, Bactériologie,
CHU Pontchaillou/Hôpital Sud, Rennes.

[37] LEVETT P.N,
Leptospirosis.
Clinical Microbiology Reviews, Apr. 2001, pp.296-326

[38] YANG C.-W, WU M.-S, PAN M.-J,
Leptospirosis renal disease
Nephrology, dialysis, transplantation 2001, vol. 16, pp. 73-77

[39] SITPRIJA V, LOSUWANRAK K, KANJANABUCH T,
Leptospiral nephropathy.
Seminars in Nephrology, vol. 23, n° 1, 2003: pp 42-48

[40] SCHILLINGER F, NABEAU N, MONTAGNAC R, MILCENT T,
Les formes rénales graves de la leptospirose. A propos de six cas recueillis en quinze ans dans un même service.
Néphrologie 1999, vol. 20, n°2, p. 81-86

[41] DU COUËDIC, COURTIN J.P, POUBEAU P, TANGUY B, DI FRANCIA M,
ARVIN-BEROD C,
Hémorragies intra-alvéolaires patentes et occultes au cours des leptospiroses.
Rev. Mal. Respir 1998 n°15 pp. 61-67

[42] PEREIRA DA SILVA J, DALSTON M, MANHAES DE CARVALHO J, SETUBAL S, CHIARINO DE OLIVEIRA J, PEREIRA M,
Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 35(4):395-399, jul-ago, 2002

[43] FAROUDY M, HARMOUCH A, ZEGGWAGH A, ABOUQUAL R, KERKEB O,
Facteurs pronostiques des leptospiroses ictérohémorragiques graves
A propos de 55 cas.
Cahiers d'anesthésiologie 2001 ; 49 (6) : 405-409

[44] LAW-KOUNE JD, PICARD P, VAN DER LINDEN T, MICHAULT A, CORBIN JC, DUVAL G,
Thrombopénie au cours de la leptospirose. Rôle des anticorps antiplaquettes.
Presse Med. 1988; 17: 1315-6

[45] LEVETT P.N,
Usefulness of serlogic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis
Clinical Infectious Diseases 2003; 36:447-52

[46] SMITS H L, HARTSKEERL R A, TERPSTRA W J,
International multi-centre evaluation of a dipstick assay for human leptospirosis.
Tropical Medicine and International Health, vol. 5, n° 2, pp 124-128, Feb 2000

[47] SMYTHE L.D, SMITH I.L, SMITH G.A, DOHNT M.F, SYMONDS M.L, BARNETT L.J, MCKAY D.B,
A quantative PCR (TaqMan) assay for pathogenic Leptospira spp
BMC Infectious Diseases 2002, 2:13

[48] MERIEN F, BARANTON G, PEROLAT P,
Comparison of Polymerase Chain Reaction with Microagglutination Test and Culture for Diagnosis of Leptospirosis
The Journal of Infectious Diseases 1995; 172:281-5

[49] LA REVUE PRESCRIRE
La leptospirose: ne pas exposer les plaies aux eaux et aux animaux contaminés
Revue Prescrire 2004 ; 24(251) : 452-455

[50] KATZ A R, ANSDELL V E, EFFLER P V, MIDDLETON C R, SASAKI D M,
Assessment of the Clinical Presentation and Treatement of 353 Cases of Laboratory-Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998

[51] COSTA E, LOPES AA, SACRAMENTO E, COSTA YA, MATOS ED, LOPES MB, BINA JC,
Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial.
Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2003 May-Jun; 45(3): 141-5

[52] GUIDUGLI F et COLL.
Antibiotics for preventing leptospirosis
The Cochrane Library 2004

SOD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

[53] MENOT E, CANEPA P, MARCELLI J.-M,
La leptospirose atteint son plus haut niveau en France depuis 25 ans
La revue du Praticien- Médecine générale, tome 12, n°424, juin 1998

[54] SCHLOSSER O,
Vaccinations du personnel exposé aux eaux usées.
Concours Med 1997 ; 119 : 1698-701

VU

NANCY, le **8 décembre 2005**
Le Président de Thèse

Professeur Ch. RABAUD

NANCY, le **15 décembre 2005**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **16 décembre 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THÈSE

La leptospirose est une zoonose à répartition mondiale touchant une population à risque bien identifiées : expositions professionnelles aux contact d'eaux ou animaux contaminés et activités de loisirs aquatiques. Cette maladie infectieuse provoquée par les leptospires pathogènes se manifeste par des signes cliniques divers allants d'un syndrome pseudo grippal bénin à une forme de défaillance multi-viscérale mortelle.

Notre étude rétrospective de 11 patients atteints de leptospirose a permis de déterminer la population à risque, d'étudier les signes cliniques, biologiques et microbiologiques et de préciser les éléments de mauvais pronostic.

Devant une maladie touchant une population bien définie et de façon sporadique, il semble important de préconiser l'information et la formation de la population générale et la population potentiellement exposée.

TITRE EN ANGLAIS

CLINICAL AN MICROBIOLOGICAL FEATURES OF ELEVEN CASES OF LEPTOSPIROSIS AT THE CHU DE NANCY BETWEEN 1996 AND 2003.

THESE : MEDECINE GENERALE 2006

MOTS CLES:

Leptospirose, insuffisance rénale aiguë, hemorragie alvéolaire, vaccination

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cédex