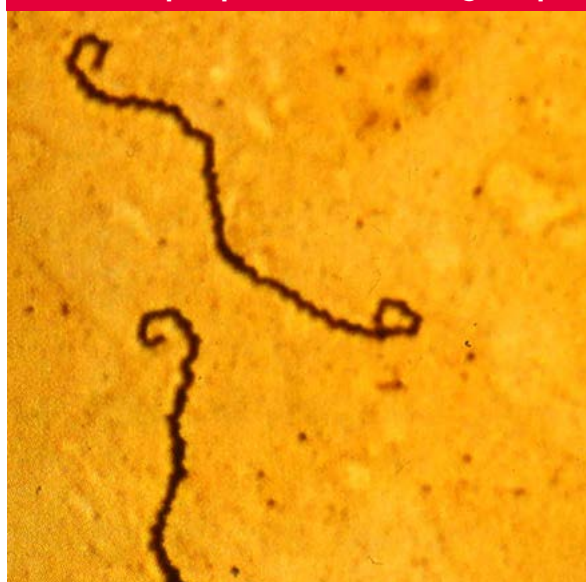


# Leptospiroses

## 1. Épidémiologie

Les leptospires sont des bactéries spiralées mobiles aérobies, appartenant à l'ordre des Spirochaetales, d'une longueur de 6 à 20  $\mu\text{m}$  et un diamètre d'environ 0,1  $\mu\text{m}$  (photo 1). Le genre *Leptospira* comprend des espèces saprophytes (ex : *L. biflexa*) et des espèces pathogènes (ex : *L. interrogans*) ainsi que des espèces dites intermédiaires. Les leptospires sont aussi classés en plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupe (sérovars antigéniquement proches). La souche *Leptospira interrogans* du serogroupe Icterohaemorrhagiae, anciennement appelée souche de Verdun, est la plus souvent retrouvée.

Photo 1. Leptospires. Coloration argentique



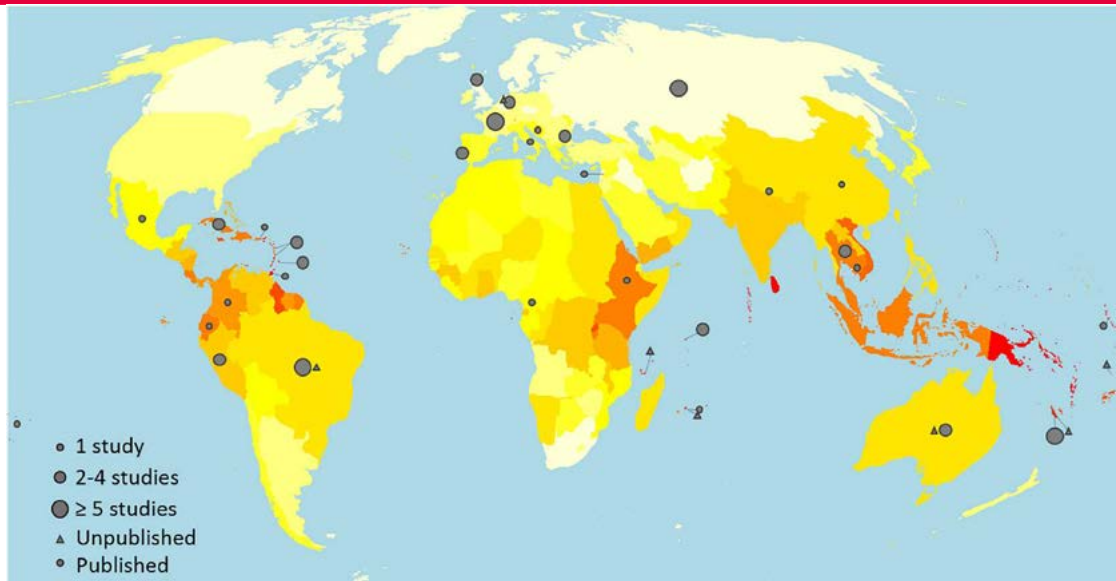
La leptospirose est la zoonose la plus largement répandue dans le monde. Plus d'un million de cas estimés chaque année et plus de 58 000 décès. Son incidence est plus élevée en région tropicale où la chaleur et l'humidité sont favorables à la survie prolongée des bactéries dans l'environnement (figure 1). La leptospirose est un problème de santé publique émergent, en particulier du fait de l'expansion non contrôlée de la population des bidonvilles dans de nombreux pays tropicaux. Les conditions de vie dans ces bidonvilles et la présence de rats rendent leurs habitants particulièrement vulnérables. C'est également l'une des infections les plus souvent diagnostiquées au retour des pays tropicaux, notamment d'Asie, d'Amérique latine et du Pacifique avec la dengue comme diagnostic différentiel.

L'homme est un hôte accidentel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques (rongeurs surtout mais aussi animaux d'élevage, chiens, chevaux... (figure 2)). Le cycle est entretenu dans la nature par l'infection chronique d'animaux, avant tout les rongeurs, le plus souvent asymptomatiques, qui contaminent leur environnement via leurs urines. Certains sérovars sont plus souvent associés à un réservoir animal spécifique, ainsi les rats sont généralement les hôtes du sérovar Icterohaemorrhagiae. La transmission à l'homme est le plus souvent indirecte après contact cutanéomuqueux avec de l'eau ou de la boue contaminée par ces urines. Les leptospires pénètrent dans l'organisme via des plaies cutanées, au niveau de la peau macérée, au niveau des conjonctives, ou lors d'ingestion d'eau contaminée. Plus rarement, la transmission peut être directe, au contact d'un animal infecté.

Dans les régions tropicales, où l'incidence de la maladie est généralement de 10 à 100/100 000 habitants par an mais pouvant monter jusqu'à plus de 700 cas / 100 000 comme à Wallis et Futuna, les personnes ayant des activités agricoles sont les plus exposées : travail dans les rizières, bananeraies, champs de canne à sucre, élevage du bétail. Les personnes vivant dans des habitats précaires sont également les plus à risque. Dans les zones tempérées où l'incidence de la maladie est < 1/100 000, la leptospirose touche habituellement certaines catégories profession-

nelles exposées (agriculteurs, éleveurs, égoutiers, vétérinaires), les adeptes de loisirs aquatiques (pêche en eau douce, sports d'eaux vives) et les voyageurs en zone tropicale. On constate des pics d'incidence pendant l'été et l'automne dans les pays tempérés et pendant la saison des pluies en région tropicale. Des épidémies peuvent survenir au décours d'événements climatiques exceptionnels (pluies abondantes, cyclones, inondations) et après des activités sportives en eau douce. La leptospirose est un problème de santé publique dans tous les territoires ultramarins français à l'exception de Saint Pierre et Miquelon.

**Figure 1. Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose par pays ou territoire**

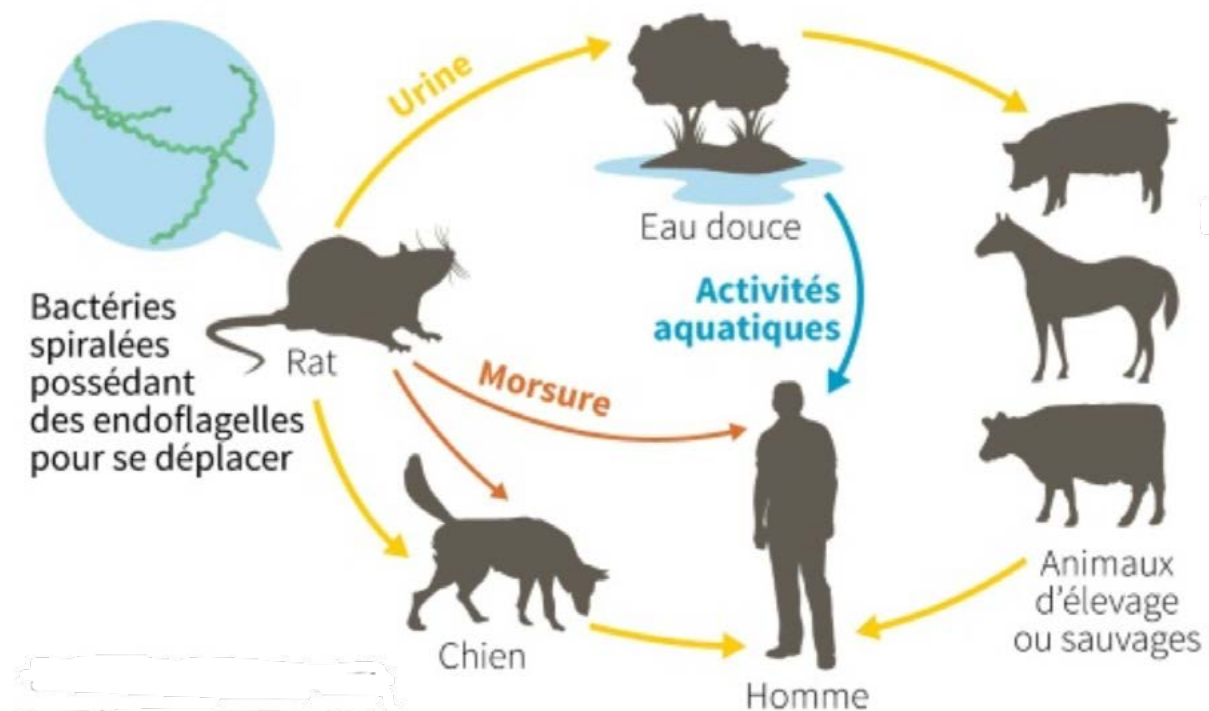


Légende : l'incidence annuelle de la maladie est représentée par un gradient de couleur exponentiel allant du blanc (0-3), au jaune (7-10), à l'orange (20-25) et au rouge (plus de 100), en nombre de cas pour 100 000 habitants. Les cercles et les triangles indiquent les pays d'origine des personnes selon les études publiées et de la littérature grise avec une assurance de qualité, respectivement.

Source : Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003898.

**Figure 2. Transmission des leptospiroses**

(Sources : Institut Pasteur, BEH, Santé publique France)



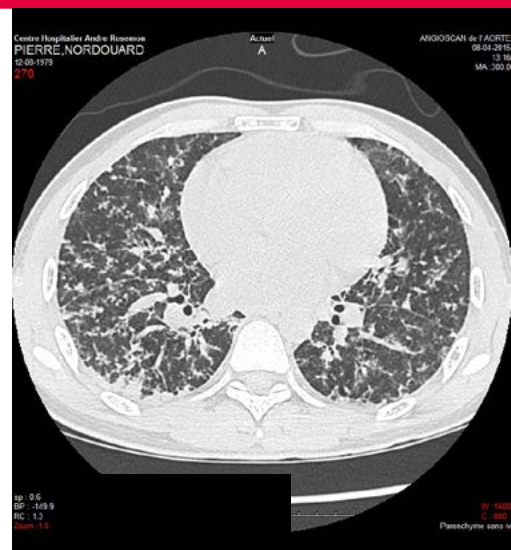
## 2. Physiopathologie

Bien que la physiopathologie de la leptospirose soit encore incomplètement comprise, on considère habituellement qu'elle résulte des effets directs de la bactérie et des effets de la réponse immune de l'hôte. L'importance de l'inoculum au moment de l'exposition, la virulence de la souche infectante, le sérovar (*Icterohaemorrhagiae*) et les facteurs génétiques de l'hôte semblent des éléments déterminants pour expliquer la pénétration des leptospires, leur diffusion dans l'organisme, les lésions tissulaires observées et la colonisation persistante des tubules rénaux. Certaines protéines sont produites uniquement par les souches pathogènes et pourraient jouer un rôle dans l'adhésion, la dissémination de l'infection et l'apparition des lésions tissulaires (mobilité de la bactérie, hémolysines, protéases).

Après pénétration cutanée ou muqueuse, les leptospires diffusent par voie sanguine au cours de la première semaine puis dans les différents organes comme le rein, le foie et le poumon. L'étude des modèles animaux et les séries autopsiques mettent en évidence la présence de lésions de vascularite, d'une atteinte endothéliale et d'infiltrats inflammatoires au niveau du foie, des reins, du cœur et des poumons. Au niveau rénal, l'atteinte caractéristique est une néphrite interstitielle aiguë avec atteinte initiale de la fonction tubulaire, défaut de réabsorption du sodium et augmentation de l'excrétion du potassium qui conduit à une hypokaliémie caractéristique. Dans les cas fatals, l'anatomopathologie met en évidence une inflammation diffuse tubulo-interstitielle associée à des zones de nécrose tubulaire. Au cours de l'atteinte hépatique, l'ictère n'est pas associé à une nécrose hépatocellulaire massive (au contraire de ce qui est observé dans une hépatite virale) et les fonctions hépatiques reviennent à la normale après la convalescence. La physiopathologie de l'atteinte pulmonaire semble liée à un phénomène auto-immun plutôt qu'à une atteinte directe liée à la bactérie et se manifeste par des hémorragies intra-alvéolaires et interstitielles. Dans les muscles cardiaques et squelettiques, des lésions de myocardites et des foyers de myosites peuvent être observés. Un mécanisme d'autoimmunité semble aussi responsable de l'atteinte ophtalmologique qui peut survenir plusieurs semaines après le début des symptômes.

## 3. Clinique

- L'incubation est de 10 jours en moyenne (2 à 30 j). La présentation clinique de la leptospirose est très polymorphe, du simple syndrome pseudo-grippal anictérique ou syndrome dengue-like en région tropicale, observé dans 90% des cas à la défaillance multiviscérale. La survenue de complications viscérales est observée dans 5 à 15 % des cas et en l'absence de prise en charge réanimatoire spécifique la mortalité peut dépasser 10 %, en particuliers en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë et de défaillance multiviscérale. Les hommes sont majoritaires (80 %), en particuliers dans la tranche d'âge active de 20 à 50 ans.
- La présentation clinique d'une leptospirose non compliquée est non spécifique avec une symptomatologie pseudo-grippale (fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées) et parfois des symptômes plus évocateurs comme l'hyperhémie conjonctivale (figure 3) ou les myalgies au niveau des mollets ou des lombes. Une [méningite](#) lymphocytaire d'évolution simple, une hépatomégalie, une éruption cutanée peuvent aussi être observées. Dans les formes non compliquées, les symptômes disparaissent en 7 à 10 jours parfois sans antibiotiques et une évolution biphasique est parfois rapportée.
- Lors de l'examen clinique initial, la présence d'une hypotension, d'une oligo-anurie, de manifestations respiratoires (anomalies auscultatoires, hémoptysies) ou d'un [ictère](#) doivent faire suspecter l'évolution vers une forme sévère avec atteinte viscérale nécessitant une prise en charge en réanimation (photo 2).
- Au cours de la leptospirose sévère, les défaillances viscérales peuvent être isolées ou associées avec classiquement l'association d'une insuffisance rénale oligo-anurique, d'un ictère à bilirubine conjuguée et d'un syndrome hémorragique (syndrome de Weil). La survenue d'une hémorragie intra-alvéolaire peut conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë et constitue la forme la plus sévère de la maladie (figures 4a et 4b). Une défaillance cardiaque par [myocardite](#) peut aussi être associée. En cas d'évolution favorable, les différentes défaillances évoluent habituellement sans séquelles avec persistance d'une asthénie pendant plusieurs semaines. Il faut noter qu'une uvéite peut survenir jusqu'à plusieurs mois après la symptomatologie fébrile initiale. On a également décrit des insuffisances rénales chroniques persistantes au décours d'un épisode de leptospirose aiguë.
- Les deux principaux diagnostics différentiels en zone tropicale sont le [paludisme](#) et la [dengue](#). Ceux-ci peuvent être exclus grâce à un frottis goutte épaisse, pour le paludisme, ou par des tests rapides d'orientation diagnostique pour les deux. En leur absence, et devant un tableau «dengue-like» une CRP élevée supérieure à 100 mg/L permet d'évoquer la leptospirose plutôt qu'une arbovirose. Selon la zone géographique d'autres diagnostics différentiels doivent être évoqués : une arbovirose autre que la dengue, une [rickettsiose](#), une primo infection par le [VIH](#), une [hépatite virale](#), une [grippe](#), une infection à [Hantavirus](#), une [fièvre hémorragique](#) virale ou une infection bactérienne communautaire type [pyélonéphrite](#) ou angiocholite.

**Photo 2. Leptospirose : ictère et suffusion conjonctivale****Figure 3a. Radio thoraciques d'un patient ayant développé une atteinte respiratoire au cours d'une leptospirose après initiation d'un traitement antibiotique.****Figure 3b. Scanner thoraciques d'un patient ayant développé une atteinte respiratoire au cours d'une leptospirose après initiation d'un traitement antibiotique.**

## 4. Diagnostic

Les tests biologiques usuels ont une valeur d'orientation diagnostique et de la gravité de la maladie. Les anomalies peuvent être isolées ou associées (tableau 1). Même sur les tableaux modérés, on retrouve généralement une CRP élevée associée à une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une thrombopénie, une hypertransaminasémie plus ou moins associée à une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée, une élévation de la créatinémie et parfois une élévation des CPK. L'association d'une anémie, d'une insuffisance rénale et d'un ictère à bilirubine conjuguée est prédictive d'une leptospirose compliquée (syndrome de Weil). En cas d'atteinte neuro-méningée associée, si une PL est réalisée, elle met en évidence une méningite lymphocytaire (hyperprotéinorachie modérée, normoglycorrhachie, lymphocytose). Devant des tableaux cliniques et biologiques évocateurs notamment une CRP élevée, une antibiothérapie adaptée doit être débutée sans attendre la confirmation du diagnostic.

Un cas confirmé est défini par la mise en évidence de la bactérie (en culture) ou de son génome (par PCR dans le sang, les urines ou le LCR) ou d'une sérologie positive avec la technique de référence ou Micro Agglutination Test (MAT). L'ELISA est le test de dépistage, avec une bonne sensibilité mais des faux-positifs fréquents. Se positive vers J5-J6 et le MAT vers J8-J10. Le MAT, le seuil de 1/100 avec au moins un sérotype pathogène est retenu en métropole alors que celui de 1/400 est appliqué dans les régions de fortes endémies comme les régions d'outre-mer (CNR de la leptospirose, Institut Pasteur de Paris). La confirmation par le MAT nécessite 2 prélèvements à 2 semaines d'intervalle avec une séroconversion ou une élévation significative (x4) du titre d'anticorps. Seul un sérum



tardif (>J20) permet de préciser le sérotype. La culture est fastidieuse et n'est pas réalisée en pratique courante. La détection directe des leptospires par microscopie à fond noir n'est pas réalisée en pratique clinique.

**Tableau 1. Tests biologiques usuels**

<b>Bilan sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles</li> <li>- Thrombopénie</li> <li>- Lymphopénie</li> <li>- Hyperbilirubinémie conjuguée</li> <li>- Cytolyse hépatique (ASAT &gt; ALAT),</li> <li>- Elévation de la CRP (généralement &gt; 100 mg/L) et de la procalcitonine</li> <li>- Elévation des CPK</li> </ul>
Urines	Leucocyturie, hématurie et protéinurie fréquentes à la bandelette urinaire
Stratégie diagnostic selon la date du prélèvement sanguin **	
Première semaine d'évolution	- RT-PCR, sang et urines
Entre J6 et J10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RT-PCR</li> <li>- ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif)</li> <li>- MAT si possible et si IgM douteuses ou positives</li> </ul>
Après J10	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ELISA IgM (doit être confirmé par MAT si positif)</li> <li>- MAT (si IgM douteuses ou positives)</li> </ul>

\* RT-PCR=PCR en temps réel ; MAT=Test de Microagglutination

\*\* Référence : diagnostic biologique de la leptospirose-HAS 2011 ([www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr))

## 5. Traitement

Un traitement antibiotique doit être débuté dès que le diagnostic de leptospirose est suspecté, de préférence dans les 5 premiers jours d'évolution. La pénicilline, les céphalosporines de troisième génération et la doxycycline ont une efficacité comparable dans le traitement de la leptospirose sévère. Une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir au cours du traitement par pénicilline pouvant parfois entraîner une aggravation du tableau respiratoire à l'introduction du traitement antibiotique. Une corticothérapie initiale est parfois proposée par certaines équipes.

Pour le traitement initial, la ceftriaxone à l'avantage d'être prescrite en une injection par jour. Par ailleurs son spectre d'activité permet de traiter un éventuel sepsis à bacille Gram négatif à point de départ urinaire ou digestif, pouvant mimer la symptomatologie initiale de la leptospirose. En cas de confirmation du diagnostic, un relais *per os* (ex : amoxicilline, doxycycline) est envisageable pour une durée totale de 7 jours. Des traitements plus courts (3 à 5 jours) avec la ceftriaxone ou un macrolide (azithromycine) ont été rapportés.

Dans les cas sévères, une hospitalisation en réanimation est nécessaire afin de prendre en charge les défaillances multiviscérales : ventilation mécanique en cas d'insuffisance respiratoire, hémodialyse en cas d'insuffisance rénale, perfusion d'amines vasoactives en cas de défaillance cardiovasculaire, transfusion en cas d'hémorragie abondante.

## 6. Prévention et recommandations aux voyageurs

Au niveau collectif, la lutte contre les rongeurs doit constituer un volet important de la prévention, en particulier en zone urbaine. En effet, les rongeurs constituent le réservoir animal principal du sérovar *Icterohaemorrhagiae*, le plus souvent identifié lors des infections humaines et fréquemment associé aux formes sévères de la maladie. La vaccination de certains animaux domestiques réservoirs potentiels de la maladie (chiens, bovins) pourraient

avoir des bénéfices pour l'animal tout en diminuant le risque de transmission à l'homme. Après des périodes de fortes pluies et d'inondations, le risque d'exposition est encore plus important et les activités en eau douce (rivière, étangs, lacs) sont déconseillées. L'amélioration des conditions d'hygiène, l'accès à l'eau potable, la gestion des eaux usées, celle des déchets, la lutte contre les inondations et la lutte contre les chiens errants font partie des nombreux axes d'amélioration dans les pays à ressources limitées (voir le chapitre « [Une seule santé \(One Health\)](#) »).

Au niveau individuel, le vaccin protège contre *Leptospira interrogans* du séro groupe Icterohaemorrhagiae (schéma vaccinal : 2 injections à 15 j, un rappel 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans) avec des indications restreintes. Ce vaccin pourrait protéger contre les sérovars proches, mais sans constituer une prévention universelle contre l'ensemble des sérogroupes circulants. Il est recommandé dans certaines activités professionnelles exposant au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (ex : travail dans les canaux, les égouts, pisciculture en eau douce, vétérinaires), et pourrait être proposé à certains voyageurs à haut risque d'exposition. En zone tropicale où les sérogroupes circulants sont nombreux, le vaccin ne peut constituer à lui seul une prévention suffisante.

**Sites web recommandés (accès libre) concernant ce chapitre :**

Centre National de Référence de la leptospirose. Institut Pasteur :

<http://www.pasteur.fr/fr/sante/centres-nationaux-referance/les-cnr/leptospirose>

Diagnostic biologique de la leptospirose. Site de la HAS :

[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1084168/fr/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1084168/fr/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose)

Diagnostic, surveillance et contrôle de la leptospirose humaine. OMS 2013 :

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EPH\\_2002.23.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf)

Site du CDC sur la leptospirose :

<http://www.cdc.gov/leptospirosis/>