

# MEDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

## Leptospiroses Actualités 2010

Professeur Pierre Aubry – Mise à jour le 27/09/2011

### 1. Généralités

Il faut d'emblée insister sur la diversité clinique extrême des leptospiroses : leur caractéristique est de ne pas en avoir ; leur létalité importante, et l'efficacité de l'antibiothérapie dont l'utilité ne doit pas être remise en cause. Les premières données mondiales sur les leptospiroses ont été fournies en 1999 par le Centre Collaborateur OMS/FAO de référence et de recherche pour la leptospirose (Australie).

Les leptospiroses sont des anthroponozoonoses bactériennes des pays chauds et humides : Asie du sud-est, Pacifique, Amérique latine, mais elles sont décrites partout dans le monde y compris dans les pays tempérés (ex : France métropolitaine, été de la canicule en 2003).

Les conditions sont très favorables à la circulation des leptospires en Asie. Ainsi, au Cambodge, près de 30% des sujets admis pour un syndrome « compatible » avec une leptospirose ont un marqueur biologique et 14,4% un profil d'infection aiguë objectivé par une PCR positive.

En Afrique, beaucoup de pays ont des caractéristiques bioclimatiques propices à la transmission des leptospiroses, mais l'incidence et la prévalence restent difficiles à évaluer.

Les leptospiroses sont particulièrement fréquentes dans les DOM-TOM. Alors que le taux d'incidence en France métropolitaine était en 2005 de 0,35/100 000, il était en Guadeloupe de 25,3, en Nouvelle-Calédonie de 20,3, à la Martinique de 14,2, à Mayotte de 13,1, à La Réunion de 11,3, en Guyane de 5,9 et à Tahiti de 3,7. Ces taux varient chaque année.

Les leptospiroses sont connues chez l'homme dans tout l'océan Indien, sauf à Madagascar, mais la présence de leptospires a été mise récemment en évidence par PCR à Madagascar chez des petits mammifères (*PloS One*, 2010).

Le poids mondial de la leptospirose serait de plus de 500 000 cas/an avec un taux de létalité de < 5% à 20%. Deux groupes sont particulièrement exposés : les personnes vivant dans les taudis urbains (favelas) et les paysans pratiquent une agriculture de subsistance.

En pratique, les données mondiales chiffrées d'incidence sont rares, rendant impossible toute cartographie des leptospiroses. Il est certain que leur fréquence est sous-estimée chez le voyageur tropical.

### 2. Epidémiologie

Les leptospiroses sont dues à une bactérie pathogène *Leptospira interrogans*, actuellement regroupées en 23 sérogroupes.

**2.1. Réservoir** : il est animal. Le réservoir primaire est constitué par les rongeurs (rats, souris), mais la plupart des mammifères domestiques et sauvages peuvent être infestés (chiens, bovins porcs, moutons, chèvres, chevaux, musaraignes, hérissons, chiroptères). Le tanrec ou tanguie est un réservoir potentiel de leptospires à La Réunion.

**2.2. Sources d'infection** : les eaux et les sols souillés par les urines des animaux infestés, les leptospires vivent longtemps dans les sols et les eaux douces (égouts, mines).

**2.3. Transmission** : la contamination se fait soit directement par exposition à l'urine d'animaux infestés, soit indirectement dans l'eau souillée par ces mêmes urines. Chez l'homme, la contamination est le plus souvent indirecte à travers les excoriations cutanées, les muqueuses conjonctivale, pharyngée, digestive, ou par inhalation.

**2.4. Facteurs de risque** : les professions exposées : agriculteurs, employés des abattoirs, employés de voirie, égoutiers, pisciculteurs, jardiniers ; actuellement, les activités de loisirs en eau douce : baignades (rivières, étangs), sports nautiques (canoë-kayak, rafting, canyoning, pêche). Il y a une recrudescence à la saison humide.

## 2.5. Etude microbiologie

Les leptospires sont des bactéries extracellulaires du genre *Leptospira*, de la famille des *Spirochetaceae*, gram négatif, mobiles, très allongées, hélicoïdales. Elles ont 4 à 25 µm de long et 0,1µm de large. Les spires serrées visibles en microscopie électronique sont au nombre d'une vingtaine. On distingue 2 espèces de leptospires : *Leptospira biflexa*, saprophyte et *L. interrogans*, pathogène. L'analyse phylogénique des séquences d'ADN ribosomal a permis de distinguer 23 sérogroupes et 244 sérovars. Parmi les sérogroupes pathogènes, on retient : *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. ballum*, *L. bataviae*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohemorrhagiae*, *L. panama*, *L. pomona*, *L. pyrogenes*, *L. sejoë*... Les formes graves peuvent s'observer avec tous les sérogroupes, même si le séroroupe *L. icterohemorrhagiae* est responsable des leptospiroses les plus graves. Tous les sérogroupes et tous les sérovars pathogènes pour les animaux peuvent être également pathogènes pour l'homme.

## 3. Physiopathologie

La première phase de l'infection est liée au passage transcutané ou muqueux des leptospires, qui gagnent la circulation sanguine ou lymphatique. Les leptospires pathogènes échappent à la phagocytose et se multiplient dans le sang et les tissus hôtes.

Dans une 2<sup>e</sup> phase, apparaissent dans le sang des anticorps de type IgM. La réponse immunitaire humorale est détectée chez l'homme dès le 8<sup>e</sup> jour. Les leptospires pathogènes peuvent échapper à la lyse par le système anticorps - complément. Ainsi, des leptospires ont été mis en évidence par la technique d'amplification génique (PCR) dans le sang jusqu'à 2 mois et dans les urines jusqu'à 9 mois après l'épisode aigu.

La capacité de pénétration intracellulaire des leptospires pathogènes notamment du séroroupe *L. icterohemorrhagiae* est actuellement prouvée, bien que les leptospires aient été longtemps considérés comme des bactéries extracellulaires strictes.

## 4. Clinique

Les leptospiroses sont responsables de manifestations extrêmement variées allant d'un syndrome pseudo grippal bénin à une atteinte hépatorenale potentiellement létale.

### 4.1. La forme classique : l'ictère fébrile à rechute.

**4.1.1. Incubation** silencieuse d'environ 10 jours (extrêmes : 5 à 21 jours)

#### 4.1.2. Phase pré ictérique : c'est la période d'invasion ou leptospirémique

De début brutal, elle dure de 3 à 5 jours avec présence de leptospires dans le sang et le LCR. Elle est caractérisée par une fièvre élevée d'apparition brutale à 39°C et plus, des frissons, des céphalées, des myalgies (mollets, cuisses), des arthralgies, une asthénie. Elle réalise un syndrome grippal plus ou moins sévère. Une suffusion conjonctivale bilatérale, une hémorragie conjonctivale au 3<sup>e</sup> - 4<sup>e</sup> jour, un herpès, une éruption maculaire, maculo-papuleuse ou pétéchiale fugace au niveau du tronc ou en position pré tibiale, un syndrome méningé, une oligurie avec protéinurie attirent l'attention.

#### 4.1.3. Phase ictérique : c'est la période d'état ou immune

Elle est corrélée à l'apparition des IgM circulants. Le syndrome infectieux persiste, mais s'atténue. Les manifestations viscérales sont au premier plan, plus ou moins sévères :

- atteinte hépatique : ictère de coloration orangée, dit flamboyant, au 4<sup>e</sup> - 6<sup>e</sup> jour,
- atteinte rénale : insuffisance rénale aiguë,
- atteinte neuroméningée : méningite lymphocytaire,
- atteinte pulmonaire : toux, dyspnée, nodules floconneux centimétriques, à limites floues à la radiographie,
- syndrome hémorragique généralement discret : épistaxis, quelques pétéchies.

Cette phase ictérique, qui apparaît au 4<sup>e</sup> jour en moyenne, a une durée moyenne de 5 jours. Au 10<sup>e</sup> jour débute la phase d'apyrexie ou phase intermédiaire : chute de la température en lysis, régression de l'ictère et des signes neurologiques. Suit au 15<sup>e</sup> jour la recrudescence fébrile, puis la chute de la température au 20<sup>e</sup> jour avec une crise urinaire. La convalescence est longue, marquée par une asthénie prolongée, mais la guérison survient sans séquelles.

Au total, la maladie évolue classiquement en quatre phases d'environ 5 jours chacune.

### 4.2. Formes cliniques

A partir de ce schéma classique, des formes cliniques sont décrites :

- **formes inapparentes**, asymptomatiques, mises en évidence au cours des enquêtes épidémiologiques,
- **formes anictériques pseudo grippales**, très fréquentes (80% des cas),
- **formes sévères** : formes ictériques multiviscérales ou Maladie de Weil (20% des cas) qui mettent en jeu le pronostic vital.

Leur fréquence est d'autant plus élevée que le traitement antibiotique est retardé et/ou que le malade est porteur d'une tare viscérale, en particulier l'alcoolisme. Elles réalisent :

- un ictère grave,
  - une insuffisance rénale aggravée par une rhabdomyolyse,
  - une atteinte cardiaque : myocardite, choc cardiogénique,
  - un syndrome hémorragique diffus : purpura, hémorragies viscérales, en particulier digestives engageant le pronostic vital.
  - une atteinte pulmonaire (Syndrome de détresse respiratoire aigu de l'adulte : SDRAA) avec deux types de lésions : syndrome hémorragique cause d'hémoptysies consécutives à une alvéolite hémorragique et œdème pulmonaire lésionnel évoluant vers un SDRAA, avec à la radiographie des images d'infiltrat interstitiel en verre dépoli et des condensations pulmonaires étendues,
  - des troubles de la conscience : de l'obnubilation jusqu'au coma,
  - une atteinte oculaire : uvéite (2 à 10% des cas), d'apparition retardée,
- L'ictère et l'atteinte cardiaque sont des facteurs de mauvais pronostic.  
Il semble qu'il n'y ait pas de séquelles malgré la sévérité de l'épisode aigu.

Pour l'OMS : suffusion conjonctivale bilatérale, myalgies et signes méningés dans un contexte épidémiologique ont une valeur prédictive (1987). La valeur évocatrice supérieure du contexte épidémiologique sur la présentation clinique dont le polymorphisme «infini» est bien établi doit être soulignée. La description de la forme classique avec son rythme solennel est obsolète : la forme pseudo grippale est plus fréquemment observée que l'ictère fébrile à rechute. Il y a en zones tropicales une fréquente confusion diagnostique avec la dengue. Une surmortalité de la leptospirose a été observée à La Réunion en 2006 qui pourrait être liée à l'épidémie de Chikungunya.

## 5. Diagnostic

**5.1. Clinique** : Vu l'extrême polymorphisme, de la fièvre pseudo palustre à l'hépatonéphrite, de nombreuses affections peuvent réaliser des tableaux cliniques proches. En zone d'endémie palustre, il faut toujours craindre une forme grave de paludisme à *P. falciparum* (manifestations encéphalitiques, insuffisance rénale, purpura, SDRAA,...); dans les zones où coexistent leptospirose, dengue, infection à *virus Chikungunya* ou une autre arbovirose, c'est le retard au diagnostic plus que la coexistence de deux infections qui est préjudiciable.

## 5.2. Biologique

### 5.2.1. Diagnostic non spécifique

- sang : hyperleucocytose à polynucléaires (jusqu'à 50 000 mm<sup>3</sup>), thrombopénie (pouvant être < 30 000/mm<sup>3</sup>), avec taux de prothrombine peu perturbé; élévation des transaminases (mais, la cytolyse est modérée), de la bilirubinémie à prédominance conjuguée, des phosphatases alcalines; élévation de la créatininémie, des CPK,
- urines : protéinurie, leucocyturie, hématurie microscopique,
- LCR (la PL est systématique) : pléiocytose panachée, hyperprotéinorachie, glycorachie et chlorurachie normales.

### 5.2.2. Diagnostic spécifique

#### 5.2.2.1. Diagnostic bactériologique

- examen direct du sang et du LCR, les 5 premiers jours, des urines, à partir du 12<sup>e</sup> jour (inconstant) : présence de fins spirochètes à l'examen au microscope à fond noir,
- culture microbiologique et identification du germe : sang, LCR sur milieu Tween 80-albumine ou sur milieu EMJH (Ellinghausen, Mc Cullough, Johnson et Harris), culture lente et difficile : délai d'observation de 2 mois avant de conclure à la négativité.

#### 5.2.2.2. Diagnostic sérologique

il permet un diagnostic à partir du 8<sup>e</sup> jour

- test de dépistage : test de macro-agglutination sur lame avec l'antigène thermorésistant, agglutination Ag TR : c'est un test de criblage assez spécifiquement français et de mauvaise qualité, qui n'est plus utilisé par l'Institut Pasteur.

- **test de référence** : test de microagglutination de Martin et Pettit [MAT] : il utilise la gamme des antigènes pour détermination du sérotype, le seuil de positivité est 1/100. La présence de plusieurs sérotypes est fréquente au début de la maladie (réactions croisées).

- technique ELISA : technique immunoenzymatique de détection des IgM. Elle utilise une microplaque sensibilisée avec des antigènes de *L. biflexa souche Patoc* non pathogène. Sa sensibilité et sa spécificité seraient supérieures à 90%, et son utilisation légitime pour le dépistage après la première semaine de la maladie ; doit être confirmée par le MAT.

- tests de diagnostic rapide sur bandelettes (Lepto-dipstick) : la fixation sur la bandelette d'un antigène de *L. biflexa* permet de capter les IgM anti leptospires présents dans le sérum des patients, IgM mises ensuite en évidence par une réaction colorée. Ces tests, simples, ne contiennent pas toutes les souches.

La sérologie des leptospiroses est d'interprétation difficile :

- positivité souvent tardive (15<sup>ème</sup> jour et plus) : il faut répéter les prélèvements, surtout si formes sévères et antibiothérapie précoce,

- erreurs par excès, mais absence d'évolution significative des taux (maladies hépatiques)

- erreurs par défaut : les TR présentent un biais de sensibilité concernant certains sérotypes, par exemple *L. grippityphosa* et *L. panama* en métropole, *L. ballum* en Guadeloupe. ELISA et TDR sont négatifs pour *L. grippityphosa* et *L. australis*.

- phénomènes de co-agglutination.

### 5.2.2.3. PCR

Vu la longueur des délais des cultures, l'apparition tardive des anticorps spécifiques, l'intérêt de la PCR est évident. Elle permet un diagnostic direct (plasma, LCR ou urines) dès le premier jour de la maladie. Elle se négative rapidement, vers le 10<sup>e</sup> jour.

## 6. Traitement

### 6.1. Traitement étiologique

L'antibiothérapie précoce réduit la durée et la sévérité des symptômes (en particulier, l'atteinte rénale). En pratique : pénicilline G 6.000.000 UI (2 000 000 X 3) par 24 heures par voie IV (flash) pendant 7 à 8 jours. D'autres antibiotiques sont actifs : les autres béta-lactamines (ampicilline : 0,5-1g x 3 fois/jour, amoxicilline 0,5g x 3/j), les tétracyclines (doxycycline : 100 mgx2/j) pendant 7 jours, les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfotaxime), l'azythromycine.

La doxycycline est le premier choix en cas de sévérité faible à modérée, la pénicilline G ou les C3G en cas de sévérité sévère.

### 6.2. Traitement symptomatique spécifique à chaque complication :

- épuration extra-rénale : insuffisance rénale, rhabdomyolyse sévère,

- ventilation mécanique : défaillance ventilatoire, SDRAA,

- transfusion de plasma frais congelé et concentrés globulaires : hémorragies massives,

- drogues vasoactives après prise des pressions : choc cardio-vasculaire.

## 7. Prophylaxie

**7.1. Collective chez l'homme** : éviter les zones humides où pullulent les rongeurs, éviter les baignades en eaux mal connues ;

**7.2. Individuelle chez l'homme** : protection par bottes, lunettes ; vaccin spécifiquement dirigé contre *L. icterohemorrhagiae* (SPIROLEPT®) efficace mais peu utilisé, sauf pour les professions très exposées (égoutiers, éboueurs) ; information des voyageurs.

En cas de risque d'exposition à des eaux polluées, une chimioprophylaxie par doxycycline 200 mg par semaine est efficace à 95%. Elle est utilisée pour des petits groupes exposés (militaires).

### 7.3. Contrôle des réservoirs animaux :

Peut être réalisé sur des populations animales bien définies (chiens, troupeaux). Lutte sélective contre les rongeurs difficile, en pratique négligée.

## Références

Aubry P., Bordahandy P., Ferrah T., Mailloux M., Thomas J. Une épidémie de leptospirose ictéro-hémorragique dans une collectivité militaire à Alger. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1975, 68, 370-376.

Laporte Ph., Michault A., Galtier J., Lefait-Robin R., Aucher Ph., Baranton G. La leptospirose à Mayotte. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1990, 83, 637-640.

Duval G., Michault A., Baranton G et coll. Etude séroépidémiologique de la leptospirose humaine à La Réunion. *BEH*, 1992, 11, 47-48.

- Ralaiarijaona R.L., Bellenger E., Chanteau S., Roger F., Pérolat P., Rasolofo Razanamparany V. Recherche de réservoirs de la leptospirose à Madagascar par la technique d'amplification génique. *Arch. Inst. Pasteur de Madagascar*, 2001, 67, 34-36.
- Houpikian P., Perolat P., Baranton G., Brouqui P. Leptospiroses. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 8-039-G-10, 2002, 14p.
- Jauréguiberry S., Tattevin P. La leptospirose en 2004. *La Lettre de l'Infectiologue*, 2004, 20, 37-43.
- Baranton G., Postic D. La leptospirose. Actualité. *Biologie et santé*, 2005, 5, 233-250.
- Chirathaworn S., Kaewopas Y., Poovorawan Y., Suwancharoen D. Comparaison of a slide agglutination test, LeptoTek Dri-Dot and IgM-ELISA with microscopic agglutination test for *Leptospira* antibody détection. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2007, 38, 1111-1114.
- Abgueguen P., Delbos V., Blanvillain J., Chennebault J.M., Cottin J., Fanello S., Pichard E. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J. Infect.*, 2008, 57, 171-178.
- Sigaud M., Caceres S., Picard M., Desvars A., Michault A. Le tanrec (*Tenrec ecaudatus*) : réservoir animal de leptospires ? *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2009, 102, 19-20.
- Berlioz-Arthaud A. Guillard R., Goarant C., Hemi S. Surveillance active de la leptospirose humaine en milieu hospitalier au Cambodge. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2010, 103, 111-118.
- Rahelinirina S., Léon A., Harstskeerl et al. First isolation and direct evidence for the existence of large small-mammal reservoirs of leptospira sp. in Madagascar. *Plos One*, 2010, 5 (11):e14111.
- Desvars A., Cardinale E. Michault A. Animal leptospirosis in small tropical areas. *Epidemiol. Infect.*, doi:10.1017/S0950268810002074.
- OMS. La leptospirose : un problème de santé publique émergent. *REH*, 2011, 86, 45-50.
- Renault P., Boidin E., d'Ortenzio E., Balleydier E., Daniel B., Filleul L. Surveillance épidémiologique de la leptospirose à La Réunion, 2004-2008 :possible impact de l'épidémie de Chikungunya sur la létalité de la leptospirose. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2011, 194, 148-152.