



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées au CHU de Rouen entre 1995 et 2012

Juliette Fasquel

► **To cite this version:**

Juliette Fasquel. Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées au CHU de Rouen entre 1995 et 2012. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01121579

**HAL Id: dumas-01121579**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121579>**

Submitted on 2 Mar 2015

**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.

**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2013 - 2014

**THESE POUR LE**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR**  
**EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2014**

**Par**

***FASQUEL Juliette***

Né(e) le 04 août 1988      à Rouen

**Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées  
au CHU de Rouen entre 1995 et 2012**

Président du jury : *Madame PESTEL-CARON Martine, Professeur*

Membres du jury : *Madame GUEIT Isabelle, Docteur en Médecine*  
*Monsieur FAVENNEC Loïc, Professeur*



**UNIVERSITE DE ROUEN**  
**UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

Année 2013 - 2014

**THESE POUR LE**  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR**  
**EN PHARMACIE**

**Présentée et soutenue publiquement le 16 juin 2014**

**Par**

***FASQUEL Juliette***

Né(e) le 04 août 1988      à Rouen

**Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées  
au CHU de Rouen entre 1995 et 2012**

Président du jury : *Madame PESTEL-CARON Martine, Professeur*

Membres du jury : *Madame GUEIT Isabelle, Docteur en Médecine*  
*Monsieur FAVENNEC Loïc, Professeur*

## Remerciements

Je remercie Madame Pestel-Caron pour m'avoir guidé et conseillé tout au long de cette thèse et d'être président de ce jury.

Je remercie le Docteur Gueit pour son aide précieuse et sa disponibilité pendant ce travail et d'avoir accepté de participer à ce jury.

Je remercie Monsieur Favennec d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail.

Je tiens à remercier mes proches pour leur soutien tout au long de mes études et dans la réalisation de cette thèse.

À mes parents pour leurs conseils, leur écoute et leur amour.

À ma famille et ma belle-famille pour leur présence et leur soutien.

À mes collègues Anne, Marion, Antoine et Stéphane pour ces années partagées sur les bancs de la fac.

À ma voisine Marjorie pour son écoute et sa disponibilité.

À Guillaume pour ses encouragements, sa patience et son amour.

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014  
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoît VEBER**  
**Professeur Pascal JOLY**

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -, DESHAYES -  
C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B.  
HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET -  
M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M<sup>le</sup> MAGARD - MM. B.  
MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M.  
ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-  
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -,TESTART - J.M. THOMINE –  
C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

**PROFESSEURS**

M. Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno <b>BACHY (Surnombre)</b>	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul <b>BESSOU</b>	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise <b>BEURET-BLANQUART (Surnombre)</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy <b>BONMARCHAND</b>	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
M. Jean-François <b>CAILLARD (Surnombre)</b>	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
M. Pierre <b>CZERNICHOW</b>	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mme Danièle <b>DEHESDIN (Surnombre)</b>	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean <b>DOUCET</b>	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.

M. Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
M. Philippe <b>DUCROTTE</b>	HCN	Hépto – Gastro - Entérologie
M. Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
M. Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
M. Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel <b>GODIN</b>	HB	Néphrologie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
M. Philippe <b>GRISE</b>	HCN	Urologie
M. Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
M. Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
M. Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc <b>KUHN</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
M. Eric <b>LEREBOURS</b>	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
M. Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
M. Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	ORL
M. Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
M. Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto - Gastro - Entérologie
M. Francis <b>MICHOT</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno <b>MIHOUT (Surnombre)</b>	HCN	Neurologie
M. Jean-François <b>MUIR</b>	HB	Pneumologie
M. Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe <b>MUSETTE</b>	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc <b>PERON</b>	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale

M. Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard <b>PROUST</b>	HCN	Médecine légale
M. François <b>PROUST</b>	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace <b>ROMAN</b>	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto – Gastro
Mme Céline <b>SAVOYE – COLLET</b>	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
M. Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mme Florence <b>THIBAUT</b>	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Christian <b>THUILLEZ</b>	HB	Pharmacologie
M. Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. François <b>TRON</b> ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre <b>VANNIER</b>	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre <b>VERA</b>	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric <b>VERIN</b>	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
M. Jacques <b>WEBER</b>	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy <b>BELLIEN</b>	HCN	Pharmacologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
M. Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mme Sophie <b>CLAEYSSSENS</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
M. Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
M. Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
M. Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
M. Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas <b>MOUREZ</b>	HCN	Bactériologie
M. Jean-François <b>MENARD</b>	HCN	Biophysique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire

M. Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
M. Francis <b>ROUSSEL</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues <b>VIVIER</b>	HCN	Imagerie Médicale

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mme Dominique <b>LANIEZ</b>	UFR	Anglais
Mme Cristina <b>BADULESCU</b>	UFR	Communication

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacologie
M. Roland <b>CAPRON</b> (PU-PH)	Biophysique
M. Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre <b>GOULLE</b>	Toxicologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX</b>	Physiologie
M. Paul <b>MULDER</b>	Sciences du médicament
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique <b>BOUCHER</b>	Pharmacologie
M. Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
M. Jean <b>CHASTANG</b>	Biomathématiques
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
M. Eric <b>DITTMAR</b>	Biophysique
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
M. Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
M. François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
M. Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique
M. Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia <b>LE GOFF</b>	Parasitologie Immunologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique

Mme Christine **THARASSE**  
M. Frédéric **ZIEGLER**

Chimie thérapeutique  
Biochimie

**PROFESSEUR CONTRACTUEL**

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**

Anglais

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Imane **EL MEOUCHE**  
Mme Juliette **GAUTIER**  
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Bactériologie  
Galénique  
Parasitologie

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

M. Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

M. Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN-TARTARIN** UFR Médecine Générale

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS** : Mme Véronique DELAFONTAINE

**HCN** - Hôpital Charles Nicolle

**HB** - Hôpital de BOIS GUILLAUME

**CB** - Centre HENRI BECQUEREL

**CHS** - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

**CRMPR** - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

<b>LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
M. Roland <b>CAPRON</b>	Biophysique
M Jean <b>CHASTANG</b>	Mathématiques
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
M. Jean-Jacques <b>BONNET</b>	Pharmacodynamie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
M. Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
M. Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
M. Olivier <b>LAFONT</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mme Elisabeth <b>SEGUIN</b>	Pharmacognosie
M. Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie Galénique
M. Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil <b>ADRIOUCH</b>	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b>	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b>	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b>	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine <b>OVRARD-PASCAUD</b>	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b>	Biochimie (UMR 1079)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei <b>FETISSOV</b>	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su <b>RUAN</b>	Génie Informatique

## Table des matières

<b>Liste des figures .....</b>	<b>18</b>
<b>Liste des graphiques .....</b>	<b>19</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>20</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>21</b>
<b>I. Rappel bibliographique sur la leptospirose .....</b>	<b>22</b>
<b>1. Historique.....</b>	<b>22</b>
<b>2. Taxonomie .....</b>	<b>25</b>
<b>3. Caractères bactériologiques .....</b>	<b>28</b>
3.1. Structure .....	28
3.2. Génome.....	29
3.3. Métabolisme .....	29
3.4. Virulence.....	30
3.5. Antigènes et immunité .....	31
<b>4. Habitat et pouvoir pathogène.....</b>	<b>33</b>
4.1. Réservoir, cycle de vie et transmission .....	33
4.2. Manifestations cliniques et biologiques .....	35
<b>5. Épidémiologie.....</b>	<b>39</b>
5.1. Facteurs d'exposition individuels et environnementaux .....	35
5.2. Répartition géographique .....	43
5.2.1. Dans le monde .....	43
5.2.2. En France .....	44
5.2.2.1. En métropole .....	45
5.2.2.2. En régions Outre-mer .....	47
<b>6. Diagnostic biologique.....</b>	<b>49</b>
6.1. Éléments d'orientation non bactériologiques.....	50

6.2. Diagnostic bactériologique .....	50
6.2.1. Diagnostic direct .....	50
6.2.1.1. Prélèvements.....	50
6.2.1.2. Examen direct.....	52
6.2.1.3. Isolement par culture .....	53
6.2.1.4. Diagnostic par amplification génique (PCR).....	53
6.2.2. Diagnostic indirect sérologique .....	54
6.2.2.1. MAT (Microscopic Agglutination Test).....	54
6.2.2.2. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).....	56
6.2.2.3. Autres techniques .....	57
6.2.3. Intérêt et utilisation des différentes méthodes diagnostiques .....	57
<b>7. Sensibilité aux antibiotiques et prise en charge thérapeutique .....</b>	<b>61</b>
7.1. Sensibilité aux antibiotiques .....	61
7.2. Traitement antibiotique .....	61
7.3. Traitements symptomatiques .....	61
<b>8. Mesures de prévention .....</b>	<b>63</b>
8.1. Prophylaxie pré-exposition .....	63
8.1.1. Chez la population ayant une activité professionnelle à risque .....	63
8.1.2. Chez la population générale .....	64
8.2. Prophylaxie post-exposition.....	65
8.3. Vaccination .....	66
<b>9. Conclusion.....</b>	<b>69</b>
<b>II. Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées entre 1995 et 2012 dans les services de maladies infectieuses et tropicales, réanimation médicale et pédiatrie du CHU de Rouen .....</b>	<b>70</b>
<b>1. Objectifs de l'étude .....</b>	<b>70</b>
<b>2. Matériel.....</b>	<b>70</b>
<b>3. Méthodes.....</b>	<b>71</b>
<b>4. Résultats .....</b>	<b>72</b>
4.1. Description générale des cas .....	72
4.1.1. Âge et sexe .....	72
4.1.2. Distribution dans le temps.....	73
4.1.3. Distribution selon l'activité.....	75

4.1.4. Activité professionnelle .....	76
4.1.5. Activité de loisirs .....	78
4.1.6. Activité au domicile .....	80
4.2. Caractéristiques cliniques .....	81
4.3. Terrains à risque accru de forme grave de leptospirose .....	87
4.4. Caractéristiques biologiques .....	89
4.5. Caractéristiques bactériologiques .....	90
4.5.1. Culture.....	91
4.5.2. PCR en temps réel.....	91
4.5.3. Sérologie par MAT .....	92
4.6. Traitement .....	95
4.7. Vaccination par Spirolept®.....	97
<b>5. Discussion .....</b>	<b>98</b>
<b>III. Conseils à la population générale.....</b>	<b>103</b>
<b>1. La gestion des risques à domicile.....</b>	<b>103</b>
1.1. Au près des animaux domestiques .....	103
1.2. Au près des animaux sauvages .....	103
1.3. Concernant les activités en milieu extérieur .....	104
<b>2. La gestion des risques en cas d'activités de loisirs.....</b>	<b>104</b>
<b>IV. Conclusion générale .....</b>	<b>106</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>107</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>114</b>

## Liste des figures

Figure 1 : <i>Rattus norvegicus</i> .....	23
Figure 2 : Taxonomie des spirochètes .....	25
Figure 3 : Classification phylogénique des leptospires basée sur le séquençage d'un fragment du gène ribosomal <i>rrs</i> .....	26
Figure 4 : Leptospire vue en microscopie à fond noir (A) et en microscopie électronique (B, C).....	28
Figure 5 : Cycle de vie des leptospires.....	33
Figure 6 : Evolution de la fièvre et de l'atteinte hépatique dans la leptospirose .....	36
Figure 7 : Répartition mondiale des cas de leptospiroses .....	43
Figure 8 : Incidence moyenne de la leptospirose en métropole de 2006 à 2011 d'après les données du CNR.....	46
Figure 9 : Chronologie des prélèvements à effectuer pour le diagnostic de la leptospirose .....	51
Figure 10 : Cinétique des différentes phases de la leptospirose .....	52
Figure 11 : Intérêt des principaux tests diagnostiques de la leptospirose selon l'HAS.....	60

## Liste des graphiques

Graphique 1 : Répartition annuelle des cas de leptospirose en Métropole .....	42
Graphique 2 : Nombre de cas de leptospirose en France par année.....	45
Graphique 3 : Distribution des cas selon la tranche d'âge et le sexe .....	72
Graphique 4 : Distribution annuelle des cas .....	73
Graphique 5 : Distribution mensuelle des cas sur l'ensemble des années de 1995 à 2012.....	73
Graphique 6 : Distribution des cas selon l'activité à l'origine de la contamination .....	75
Graphique 7 : Distribution des cas selon l'activité professionnelle et la contamination professionnelle .....	76
Graphique 8 : Lieux des activités de loisirs en eau douce.....	78
Graphique 9 : Activités de loisirs en eau douce.....	79
Graphique 10 : Animaux présents au domicile .....	80
Graphique 11 : Distribution des cas selon le service d'admission .....	81
Graphique 12 : Distribution des cas selon le service de prise en charge .....	81
Graphique 13 : Durée des séjours en réanimation médicale.....	82
Graphique 14 : Distribution des cas selon le motif d'hospitalisation .....	83
Graphique 15 : Délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation .....	83
Graphique 16 : Cas confirmés et suspects selon la définition de la leptospirose de l'OMS .....	85
Graphique 17 : Patients ayant un terrain à risque de forme grave de leptospirose .....	87
Graphique 18 : Techniques diagnostiques utilisées .....	90
Graphique 19 : Diagnostic par PCR en temps réel.....	91
Graphique 20 : Nombre de patients ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique par MAT .....	92
Graphique 21 : Résultats du diagnostic sérologique par MAT .....	92
Graphique 22 : Confirmation bactériologique selon la méthode diagnostique ..	95
Graphique 23 : Diagnostic de sortie des 41 patients étudiés .....	96

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des vingt et une espèces de leptospires aujourd'hui décrites .....	27
Tableau 2 : Répartition des professions ou secteurs d'activité considérés à risque de leptospirose .....	41
Tableau 3 : Incidence de la leptospirose en Basse et Haute Normandie .....	47
Tableau 4 : Incidence de la leptospirose dans les régions d'Outre-mer .....	48
Tableau 5 : Avantages et inconvénients des différentes techniques diagnostiques de la leptospirose .....	59
Tableau 6 : Schéma vaccinal du Spirolept® .....	66
Tableau 7 : Symptômes au début et au cours de la maladie .....	84
Tableau 8 : Bilan de l'hospitalisation selon présence ou absence de terrain à risque accru de forme grave de leptospirose .....	88
Tableau 9 : Moyenne des données biologiques .....	89
Tableau 10 : Patients ayant des valeurs biologiques anormales .....	90
Tableau 11 : Dates des sérologies .....	93
Tableau 12 : délais entre deux sérologies .....	93
Tableau 13 : Tableau de synthèse des résultats bactériologiques .....	94
Tableau 14 : Traitements antibiotiques .....	96

## Introduction

La leptospirose est une anthroponose d'origine bactérienne due à un spirochète du genre *Leptospira*, transmis principalement par les urines de rats et autres rongeurs.

Ses manifestations cliniques sont très variées et peu spécifiques de la maladie, variant d'un syndrome pseudo-grippal d'évolution favorable à une insuffisance rénale aiguë pouvant être létale.

Zoonose largement répandue au niveau mondial, cette pathologie est en augmentation ces dernières années en France. Au début des années 1970, elle a été reconnue comme une maladie professionnelle. Aujourd'hui, elle est liée surtout aux activités de loisirs en plein air, notamment les loisirs nautiques, et aux voyages en zone tropicale (Abgueguen et Pichard, 2009).

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des leptospiroses diagnostiquées au CHU de Rouen ces 17 dernières années afin de décrire la population concernée et les modalités de prise en charge de ces infections mais aussi de formuler des messages de prévention.

Dans une première partie, nous présenterons une analyse bibliographique sur la leptospirose, puis nous exposerons et discuterons nos travaux personnels consacrés à l'étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées entre 1995 et 2012 dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales, de Réanimation Médicale et de Pédiatrie du CHU de Rouen. Enfin, nous formulerons quelques conseils de prévention aux adeptes de loisirs en plein air et aux voyageurs.

# I. Rappel bibliographique sur la leptospirose

## 1. Historique

L'histoire de la leptospirose remonte à plus d'un siècle. Décrite pour la première fois dans les années 1880 (notamment chez les animaux), la "maladie de Weil" est identifiée chez l'homme par le médecin allemand Adolf Weil à Heidelberg en 1886 (Laurent et *al.*, 2004). Les signes cliniques qu'il décrit sont "une forme bruyante d'ictère flamboyant" faisant penser aux formes les plus graves de la leptospirose. Le terme "maladie de Weil" est conservé pour distinguer la leptospirose des autres ictères.

Connu dans différentes régions et populations, la leptospirose hérite de plusieurs noms. Au cours du temps, la leptospirose va porter différentes appellations qui illustrent la diversité des habitats, réservoirs, sérotypes et métiers liés à la leptospirose : maladie de Weil, fièvre ictérohémorragique, fièvre caniculaire, fièvre des marais, fièvre automnale, grippe d'été, maladies des égoutiers, fièvre des coupeurs de jonc, fièvre des champs, maladie des porchers, fièvre de la canne à sucre, fièvre des rizières, fièvre des ramasseurs de pois (Peyrethon, 2012)...

L'agent bactérien fut initialement observé par l'américain Arthur M. Stimson en 1907 des reins (après coloration argentique) d'un patient supposé décédé de la fièvre jaune (Levett et Haake, 2009).

Au Japon, la fièvre automnale est très présente dans les mines de charbon. En 1916, Inada et ses collègues japonais inoculent du sang prélevé chez des mineurs présentant des signes de la maladie de Weil dans le foie de cobayes. Ils observent au microscope à fond noir pour la première fois des bactéries spiralées. Elles seront appelées *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* du fait de leur forme et des symptômes qu'ils provoquent. Inada prépare un vaccin à partir des suspensions de foie de cobayes, puis à partir des cultures de leptospires. Chez les mineurs vaccinés, les cas d'infection diminuent. En 1917, le groupe

japonais démontrera aussi le rôle du rat comme principal réservoir de la maladie.

Ainsi, il est supposé que la leptospirose a été introduite en Europe durant le 18ème siècle suite à l'arrivée du *Rattus norvegicus* (Figure 1) (Musso et Lascola, 2013).



Figure 1 : *Rattus norvegicus* (Cassadou et al., 2009)

Les premières souches, associées à des cas d'ictère chez les soldats durant la première guerre mondiale, sont isolées en Europe. Au même moment, les Français, Martin et Pettit, de l'institut Pasteur développent le test de microagglutination MAT (Microscopic Agglutination Test) restant aujourd'hui le test sérologique de référence de la leptospirose (HAS, 2011).

En 1917, un scientifique japonais, Noguchi, identifie d'autres spirochètes et propose le nom de genre *Leptospira* pour les bactéries spirochètes associées à la maladie de Weil (Bourhy et al., 2012).

L'infection peut survenir sous forme d'épidémie comme au cours de l'été 1949. L'épidémie de leptospirose s'est déclarée lors de baignade dans le Loing à Montargis et atteint 77 personnes. En 1964, en Dordogne 6 cas de leptospirose sont déclarés dans une colonie de vacances de 210 enfants (Mailloux, 1985).

En 1974, le Centre National de Référence (CNR) des Leptospiroses est créé en France pour évaluer l'incidence globale de la maladie et mettre au point des méthodes pour améliorer le diagnostic des leptospiroses. Mais la protection arrive via la vaccination en 1975.

Aujourd'hui, la diversité des signes cliniques de la maladie et le déficit en outils diagnostiques fiables et simples à utiliser en font une maladie encore mal connue, difficile à surveiller et à contrôler (Bourhy et *al.*, 2012).

## 2. Taxonomie

Les leptospires appartiennent à la famille des *Leptospiraceae* au sein de l'ordre des *Spirochaetales* (Figure 2).

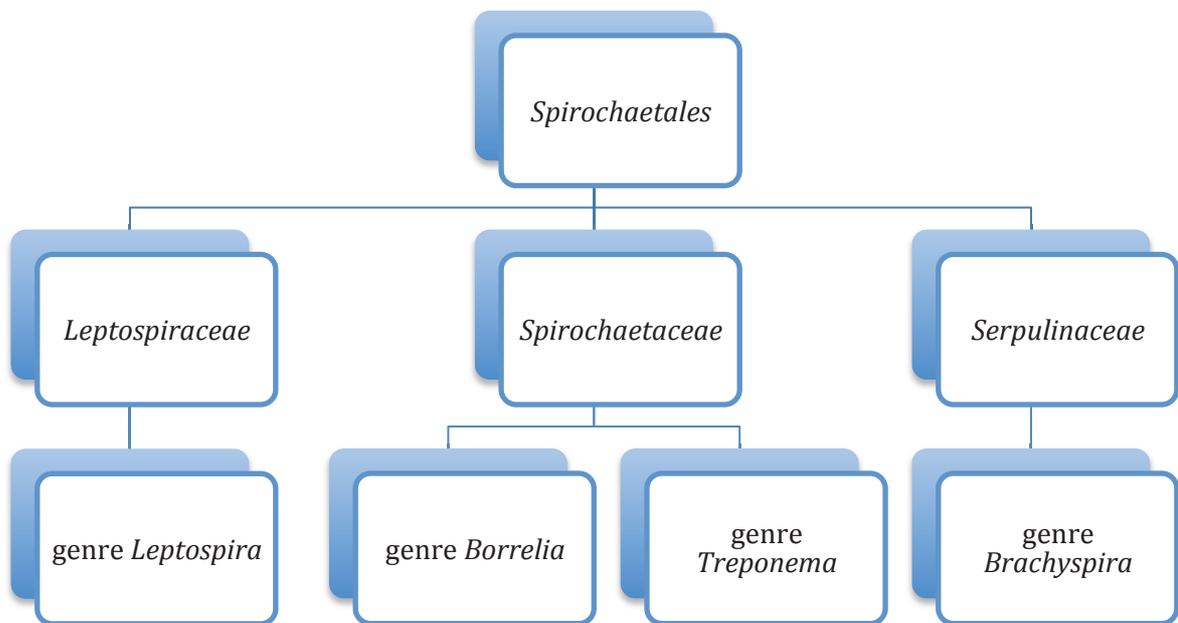


Figure 2 : Taxonomie des spirochètes (Jaulhac et *al.*, 2011)

Il existe actuellement deux classifications du genre *Leptospira* ; l'une fondée sur la pathogénicité et des critères sérologiques, l'autre, moléculaire, fondée sur l'analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal 16S (Jaulhac et *al.*, 2011).

La première classification, traditionnelle définit deux espèces selon leurs déterminants antigéniques et les formes cliniques associées ; ***Leptospira biflexa*** regroupe les souches saprophytes des eaux douces et ***Leptospira interrogans*** comprend les souches pathogènes pour l'homme et les animaux. Les deux espèces sont divisées en sérovars définis par le MAT sur la base de la structure du liposaccharide de paroi.

Puis les sérovars antigéniquement proches sont regroupés en sérogroupes. *L. biflexa* comprend 63 sérovars repartis en 28 sérogroupes et *L. interrogans* plus

de 300 sérovars rassemblés en 23 sérogroupes (HAS, 2011).

La seconde classification, plus récente, distingue trois groupes de leptospires : les saprophytes (6 espèces), les pathogènes (9 espèces) et les intermédiaires (5 espèces), établie par hybridation ADN/ADN et par séquençage de l'ADNr 16S (Figure 3).

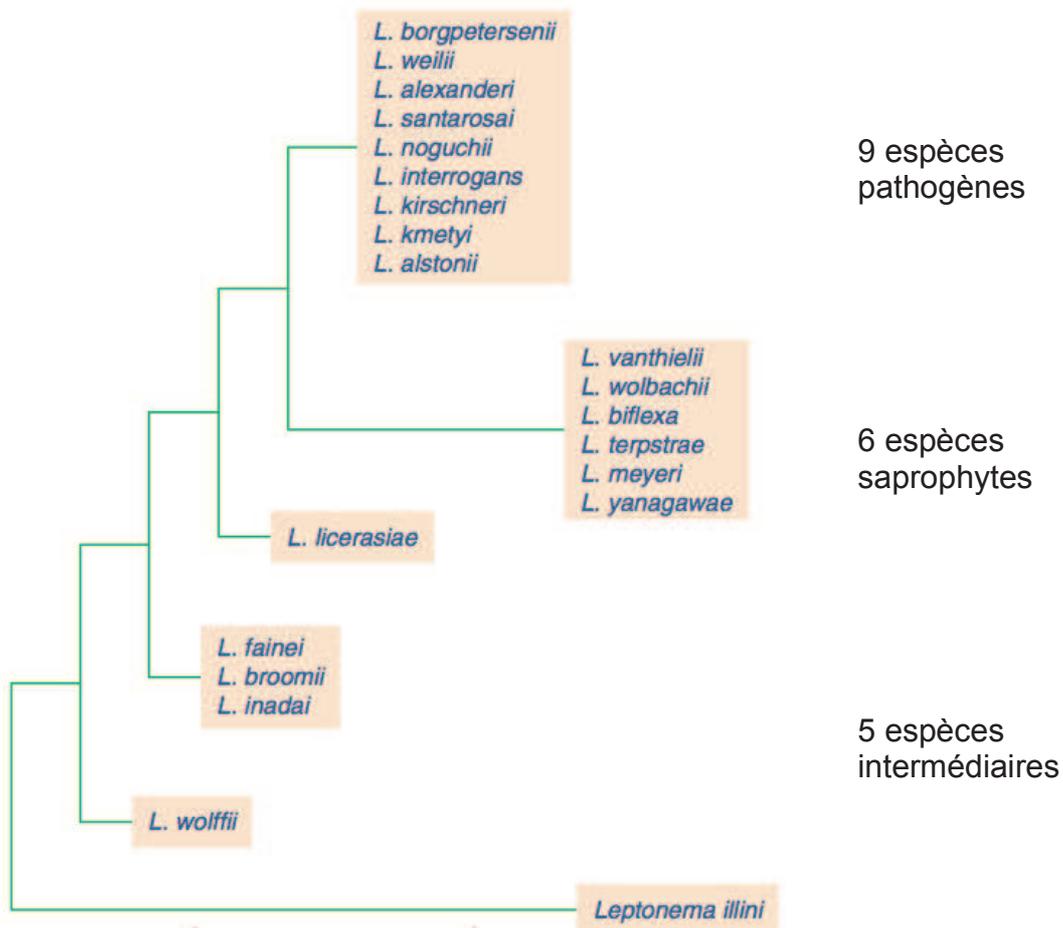


Figure 3 : Classification phylogénique des leptospires basé sur le séquençage d'un fragment du gène ribosomal *rrs* (Bourhy et al., 2012)

Les espèces dites intermédiaires forment un groupe distinct sur la base du séquençage et pour lesquelles le caractère de virulence n'a pas été démontré expérimentalement.

Ces deux classifications ne sont pas toujours corrélées (Tableau 1).

Espèce	Sérogroupe	Sérovar	Souche	Source	Origine
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	RGA	homme	Belgique
<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522C	chauve souris	Indonesie
<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K	opposum	Panama
<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroe	Sejroe	M84	souris	Danemark
<i>L. weilii</i>	Celledoni	Celledoni	Celledoni	homme	Australie
<i>L. santarosai</i>	Shermani	Shermani	LT821	rat	Panama
<i>L. alexanderi</i>	Manhao	Manhao 3	L 60	inconnue	Chine
<i>L. alstonii</i>	ND	Sichuan	79601	grenouille	Chine
<i>L. kmetyi</i>	Tarassovi	Malaysia	Bejo-Iso 9	sol	Malaysia
<i>L. wolffii</i>	ND	Khorat	Khorat-H2	homme	Thaïlande
<i>L. licerasiae</i>	Iquitos	Varillal	VAR010	homme	Perou
<i>L. inadai</i>	Tarassovi	Kaup	LT64-68	homme	Etats Unis
<i>L. fainei</i>	Hurstbridge	Hurstbridge	BUT6	cochon	Australie
<i>L. broomii</i>	Hurstbridge	inconnu	5399	homme	Danemark
<i>L. wolbachii</i>	Codice	Codice	CDC	eau	Etats Unis
<i>L. meyeri</i>	Semarang	Semarang	Veldrat Semarang 173	rat	Indonesie
<i>L. biflexa</i>	Semarang	Patoc	Patoc 1	eau	Italie
<i>L. vanthielii</i>	Holland	Holland	WaZ Holland	eau	Hollande
<i>L. terpstrae</i>	Icterohaemorrhagiae	Hualin	LT 11-33	inconnue	Chine
<i>L. yanagawae</i>	Semarang	Saopaulo	Sao Paulo	eau	Brésil
<i>L. idonii</i>	Hebdomadis	inconnu	Eri-1	eau	Japon

Tableau 1 : Caractéristiques des vingt et une espèces de leptospires aujourd'hui décrites (Picardeau et Bourhy, 2012)

Des sérovars appartenant au même sérogroupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces et une espèce peut comporter de nombreux sérogroupe. La classification sérologique reste largement utilisée :

- Dans les études épidémiologiques car les sérovars sont généralement associés à un réservoir animal et/ou à une forme clinique particulière (Bourhy et al., 2012).
- Et quand le diagnostic est réalisé par sérologie. La classification génotypique est utilisée si le diagnostic repose sur la détection du génome bactérien (cf paragraphe I.6.).

### 3. Caractères bactériologiques

#### 3.1. Structure (Levett et Haake, 2009) (Jaulhac et *al.*, 2011)

Les spirochètes sont des bacilles spiralés, mobiles et de petite taille. Ils possèdent des flagelles insérés aux extrémités de la bactérie et enroulés autour du corps bactérien formant un organe locomoteur (Figure 4).

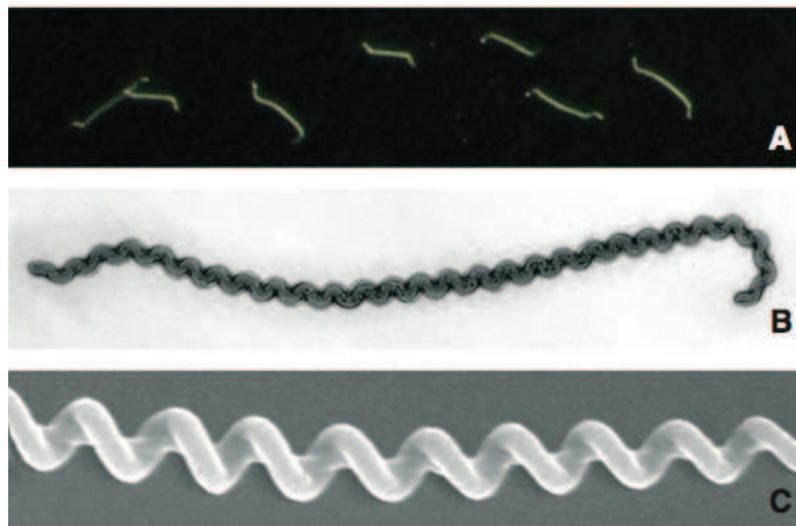


Figure 4 : *Leptospira* vue en microscopie à fond noir (A) et en microscopie électronique (B, C) (Bourhy et *al.*, 2012)

La disposition des flagelles donne une mobilité combinant torsion et rotation caractéristique.

Le genre *Leptospira*, issu du grec "leptos" (mince) et du latin "spira" (enroulé), regroupe des bactéries de 0,1 micromètre de large et de 6 à 12 micromètres de longueur. Ces bactéries possèdent un flagelle périplasmique à chacune de leurs deux extrémités en crochets. Ces deux flagelles s'enroulent jusqu'au centre de la cellule sans se chevaucher.

Leur structure et leur taille leur permettent de traverser les filtres et barrières naturels les plus fins (0,45 micromètres, jusqu'à 0,22 micromètres).

Les leptospires ne sont pas colorés par la coloration de Gram. Leur observation se fait par microscopie à fond noir au grossissement x100 ou plus, par coloration argentique ou acridine orange.

### **3.2. Génome** (Baranton et *al.*, 2007) (Bourhy et *al.*, 2012)

Le génome est constitué de deux chromosomes circulaires, d'une taille totale d'environ 4 mégabases. Son guanine-cytosine content (GC%) varie de 35 à 41%.

Le génome de la souche de *L. interrogans* séroroupe *Icterohaemorrhagiae* sérovar *lai* souche 56601 a permis la découverte de 106 gènes répartis en 9 catégories : des gènes codant des protéines de la membrane, des hémolysines, des protéines de choc thermique, des protéines de trafic intracellulaire, des protéines de sécrétion, de régulation transcriptionnelle, de chimiotaxie, de métabolisme et de fonction inconnue.

Ce séquençage a permis de mieux comprendre sa virulence : mobilité, synthèse du lipopolysaccharide, adhésion et invasion de l'organisme hôte.

Il est décrit dans le génome de *L. biflexa*, saprophyte, la présence d'un plasmide et d'un bactériophage, réplicons circulaires de 74 kilobases.

### **3.3. Métabolisme** (Baranton et *al.*, 2007) (Bourhy et *al.*, 2012)

Le métabolisme des *Leptospira* est aérobic strict, leur croissance est lente et ne nécessite pas la présence d'hydrate de carbone ni d'acides aminés dans le milieu de culture.

Les *Leptospira* chimio-organotrophes utilisent les acides gras à chaîne longue comme seule source d'énergie et de carbone. L'ion ammonium est la source d'azote, les vitamines B1, B12 et le fer ferreux sont des facteurs de croissance indispensables. La croissance optimale se fait à 28-30°C et à pH 7,2-7,6.

Les *Leptospira* ne résistent pas aux pH extrêmes, à la chaleur (41-42°C), à de faibles concentrations de chlore, aux milieux hypertoniques (environnements

salins) ni à la dessiccation. Ces bactéries possèdent une catalase et une oxydase.

Les souches saprophytes nécessitent une semaine d'incubation pour l'apparition des colonies sur milieu solide et peuvent se multiplier à de basses températures (11-13°C). Ainsi, elles sont considérées comme des espèces à croissance rapide.

Les souches pathogènes ont, elles, une croissance encore plus lente, les premières colonies sur milieu solide n'apparaissant qu'après 3 à 4 semaines d'incubation à 28-30°C. Les deux types de souches se distinguent aussi par leur sensibilité à la 8-azaguanine, seules les souches saprophytes étant résistantes.

### **3.4. Virulence**

Les mécanismes de la virulence des leptospires sont mal connus. Plusieurs éléments rendent les recherches difficiles :

- une virulence *in vitro* qui se perd rapidement (passage sur animal sensible indispensable)
- des rongeurs de laboratoires (cobaye ou hamster) potentiellement porteurs chroniques des leptospires au niveau rénal (asymptomatiques ou peu sensibles à l'infection)

En premier, c'est l'adhésion des leptospires à la matrice extracellulaire des fibroblastes qui a été prouvée, seuls les récepteurs restent à identifier (Baranton et *al.*, 2007). Par ailleurs le lipopolysaccharide de la membrane externe est défini comme un élément clé de la virulence des souches. Il pourrait correspondre, par sa variation d'une souche à l'autre, à un facteur d'adaptation à l'hôte.

Six protéines semblent être impliquées dans le franchissement des jonctions intercellulaires : la protéine de membrane OmpL1 (outer membran protein

*Leptospira*), la protéine périphérique P31 LipL45 et les lipoprotéines Lip L41, L32, L21 et L48.

Les protéines Lig (immunoglobulin-like protein), dont l'expression diminue lors des subcultures (en corrélation avec la réduction de la virulence), sont exprimées en surface et régulées par l'osmolarité. Leur présence uniquement chez les souches pathogènes est un élément essentiel pour la définition de la virulence. Elles peuvent ainsi être utilisées comme marqueurs diagnostiques et sont immunogènes.

La virulence des leptospires est essentiellement due à leur forte mobilité (même en milieu de viscosité élevée) et à leur capacité invasive autant extra- que intra-cellulaire. Ainsi, après le franchissement de la barrière cutanéomuqueuse (y compris de la peau saine), les leptospires échappent facilement à la réponse immunitaire non spécifique grâce à leur importante mobilité et pénètrent rapidement le tissu hépatique (Baranton et *al.*, 2007).

Les leptospires sont classés comme agent biologique de groupe 2 : pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs, leur propagation dans la collectivité est peu probable et il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces. Leur manipulation se fait dans un poste de sécurité microbiologique de classe II. Le port de gants est obligatoire pour manipuler les échantillons. Les mesures de sécurité en vigueur dans les laboratoires de microbiologie sont suffisantes (Musso et Lascola, 2013)

### **3.5. Antigènes et immunité** (Baranton et *al.*, 2007)

Le principal complexe antigénique est le "lipopolyoside-like substance" (LLS) ; chaque antigène est porteur d'épitopes variant selon les sérovars. Au cours de l'infection humaine, la synthèse d'anticorps permet ainsi l'identification des souches par réaction d'agglutination.

Certaines protéines situées en surface de l'enveloppe interviennent aussi dans la réponse immunitaire. Elles peuvent être corrélées à la virulence d'une souche ; LipL36 intervient dans une régulation de type négative chez l'animal infecté (asymptomatique) contrairement à LipL41 ou OmpL1 qui se manifestent durant un processus infectieux. Ceci révèle une possible instabilité antigénique des leptospires. Cette variation antigénique selon les sérovars ne permet pas l'acquisition d'une immunité efficace (contact antérieur ou vaccination) contre l'ensemble des leptospires.

## 4. Habitat et pouvoir pathogène

### 4.1. Réservoir, cycle de vie et transmission

Le réservoir est animal. Les animaux peuvent être porteurs asymptomatiques de leptospires ou malades (Figure 5).

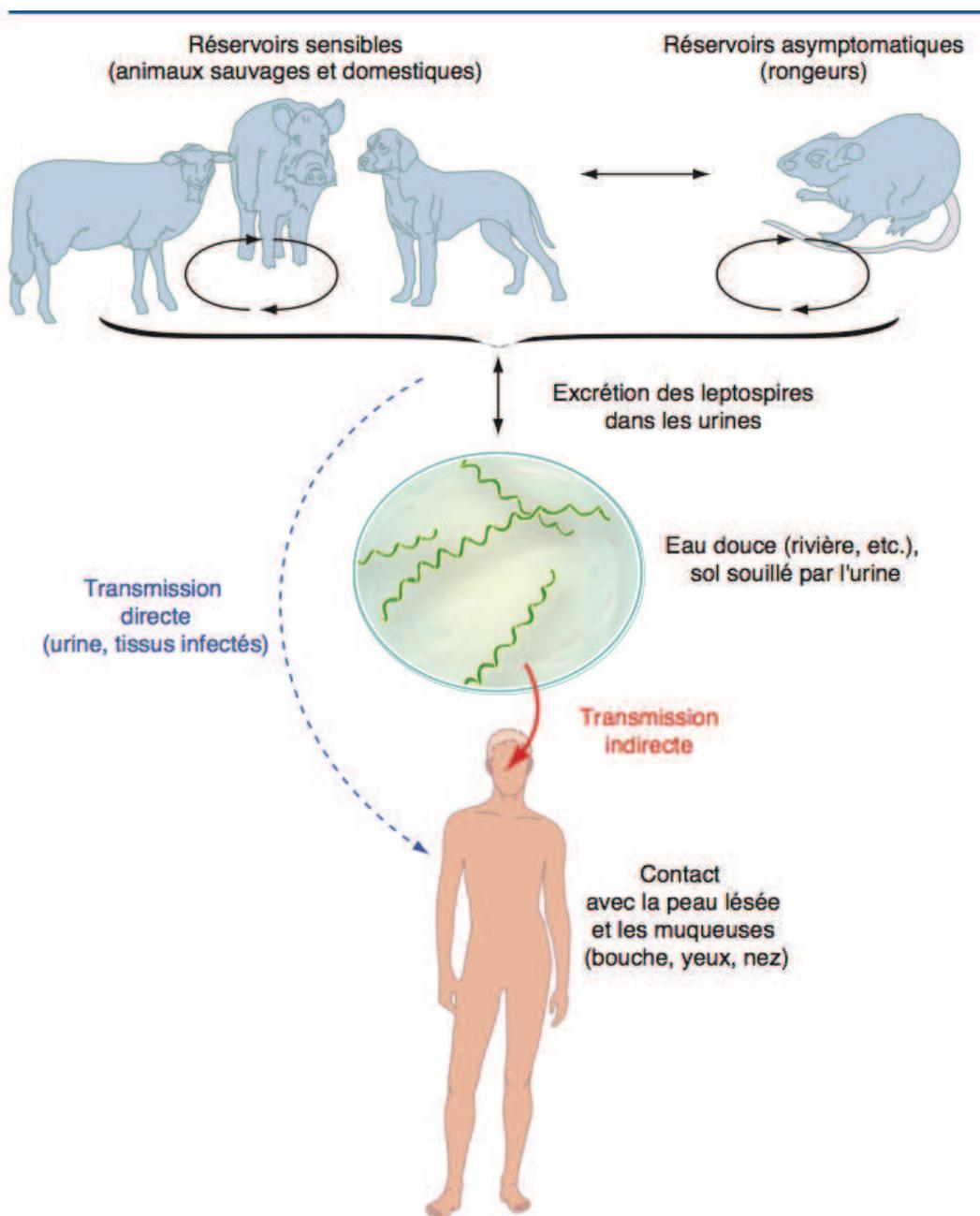


Figure 5 : Cycle de vie des leptospires (Bourhy et *al.*, 2012)

Les rongeurs (surtout le rat) constituent le principal réservoir animal en France et dans la majorité des pays du monde. Ils représentent un réservoir asymptomatique. Les bovins et autres animaux d'élevage (porcs, chevaux, ...) et les chiens participent également à la dissémination des leptospires en tant que réservoir sensible.

L'animal excrète dans ses urines des leptospires pendant plusieurs mois et les répand ainsi dans le milieu extérieur.

Les leptospires peuvent survivre plusieurs semaines dans les eaux douces, les sols boueux ou d'autres milieux humides de salinité nulle ou très faible, à pH neutre ou légèrement alcalin et en l'absence d'exposition aux ultraviolets et aux températures élevées (HAS, 2011).

La contamination se fait par contact direct avec l'animal porteur (morsure d'animaux contaminé) ou par transmission indirecte (le plus souvent) : eau contaminée, tissu ou urine contaminés. Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les excoriations cutanées, piqûre, par voie muqueuse (conjonctivale, buccale, nasale ou pharyngée), voire la peau saine ou, plus rarement, par inhalation ou aérosols.

Chez les porteurs chroniques asymptomatiques (rat et rongeurs), la bactérie est transmise d'animal à animal par contact direct ; elle est endémique chez ces espèces. Ces animaux sont parfaitement adaptés aux leptospires, ils ne présentent ni symptômes ni lésions (Acha et Szyfres, 2005).

Les porteurs accidentels, tels que l'homme, le bétail et les chiens, sont sensibles à la colonisation des leptospires ; ces hôtes sont symptomatiques (Baranton et *al.*, 2007).

Les leptospires pénètrent dans l'organisme (voie cutanéomuqueuse essentiellement) et atteignent rapidement les tissus via le réseau sanguin puis colonisent les tubules rénaux. Le passage au travers de la peau saine serait possible après un contact prolongé dans l'eau contaminée (Abgueguen et Pichard, 2009).

## 4.2. Manifestations cliniques et biologiques

Les manifestations sont très variables et non spécifiques allant d'un syndrome pseudo-grippal bénin à une atteinte hépatique et rénale mortelle. Les formes bénignes correspondent à environ 90% des cas. Tout sérovar peut être responsable d'une forme bénigne, sévère ou mortelle.

Après le passage de la barrière cutanéomuqueuse, la période d'incubation varie de 5 à 14 jours, pouvant aller jusqu'à 2 à 30 jours. L'évolution se fait ensuite en deux phases :

**La première est bactériémique** et dure environ une semaine ; le patient présente généralement une fièvre élevée, des frissons, des céphalées, des myalgies et des arthralgies. Une anorexie, des nausées et vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales, des suffusions conjonctivales, une toux et des manifestations cutanées peuvent également être observés (Levett et Haake, 2009).

La symptomatologie est très variée, parfois discrète et inconstante. Elle dépend de plusieurs facteurs : l'inoculum, la virulence du sérovar et la sensibilité de l'hôte (Estavoyer et *al.*, 2001).

**La seconde phase immunologique ou phase d'état** dure de 4 à 30 jours. La bactériémie disparaît et la production d'anticorps (IgM) débute. Une remontée thermique peut avoir lieu entre le 15<sup>ème</sup> et 25<sup>ème</sup> jour de l'infection (figure 6).

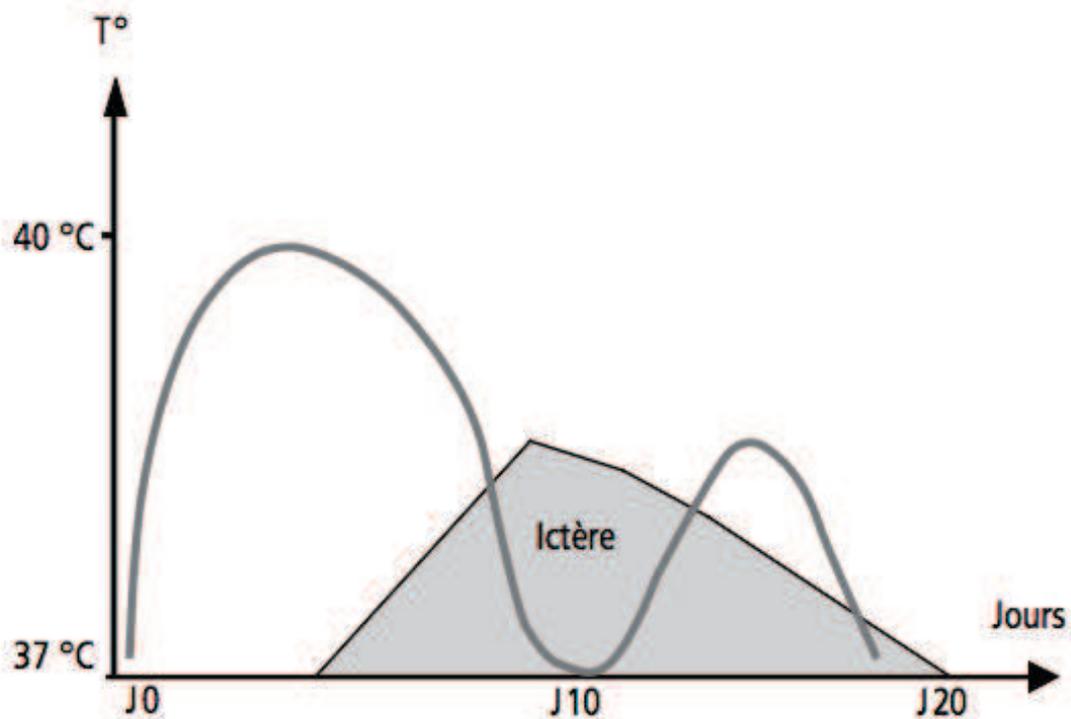


Figure 6 : Évolution de la fièvre et de l'atteinte hépatique dans la leptospirose (Castor, 2006)

Les leptospires sont présentes alors dans de nombreux tissus ; elles sont notamment excrétées dans les urines.

Cette phase évolue dans 90% des cas sous la forme anictérique pseudo grippale (forme bénigne). Les formes ictériques avec atteinte multiviscérale sont plus rares mais aussi beaucoup plus graves, potentiellement létales (Levett et Haake, 2009).

- **La forme anictérique** ressemble souvent à la grippe associant une fièvre, des myalgies, une raideur de nuque, des nausées parfois vomissements et une injection conjonctivale. C'est la forme la plus fréquente. L'examen clinique peut révéler une hépatomégalie, une splénomégalie ou des adénopathies (Levett et Haake, 2009). Les bilans biologiques peuvent montrer une élévation modérée des transaminases, des phosphatases alcalines et possiblement une hyperamylasémie. Une protéinurie et une hématurie

microscopique sont détectables. Sans antibiothérapie, les signes régressent rapidement (Estavoyer et *al.*, 2001).

- **La forme ictérique, appelé aussi leptospirose ictérohémorragique ou maladie de Weil,**

est souvent associée à *L. icterohaemorrhagiae*. Cette forme débute au 3<sup>ème</sup> jour de la maladie avec atteinte hépatique (ictère grave), atteinte rénale aggravée par une rhabdomyolyse (néphrite tubulo-interstitielle avec insuffisance rénale aiguë) et des manifestations hémorragiques diffuses (cutanéomuqueuses ou viscérales avec thrombocytopénie). Peuvent apparaître aussi des atteintes neurologiques (convulsions, troubles de la conscience voire coma), atteintes cardiovasculaires (myocardite, péricardite, choc cardiogénique), atteintes pulmonaires (toux, douleurs thoraciques, opacités radiologiques, détresse respiratoire) et manifestations oculaires souvent tardives (suffusion conjonctivale, uvéite).

Des perturbations biologiques, conséquences de ces différentes atteintes peuvent être observées : cytolyse hépatique avec élévation de la bilirubine, des transaminases et phosphatases alcalines, insuffisance rénale avec élévation de la créatininémie, thrombocytopénie (Bourhy et *al.*, 2012).

La forme ictérique est létale dans 5 à 10% des cas, tandis que la forme anictérique est d'évolution favorable (Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), 2014).

L'introduction rapide de l'antibiothérapie est essentielle dans la prise en charge de la leptospirose ; elle raccourcit la durée de l'évolution, atténue l'intensité des signes cliniques et améliore le pronostic. L'ictère, l'insuffisance rénale aiguë, l'atteinte pulmonaire grave, les troubles de repolarisation, l'altération de la conscience et l'âge supérieur à 60 ans sont de mauvais pronostic (Jaulhac et *al.*, 2011).

L'absence de signes cliniques spécifiques de la leptospirose fait de cette maladie un diagnostic différentiel de nombreuses infections : en particulier en

zone tropicale ou au retour de cette zone (CMIT, 2014). Les principaux diagnostics différentiels sont :

- en zone tropicale ou au retour de cette zone :
  - de cause bactérienne : syphilis
  - de cause virale : dengue, fièvre jaune, infection à Chikungunya et autres arboviroses
  - de cause parasitaire : paludisme
- en métropole :
  - de cause bactérienne : brucellose, tularémie, fièvre Q
  - de cause virale : primo-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), grippe, hépatite virale, méningite, fièvre hémorragique avec syndrome rénal à Hantavirus

Le diagnostic reposera donc sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et épidémiologiques.

## 5. Épidémiologie

La leptospirose est une anthroponose dont la répartition, mondiale, est fortement influencée par les conditions climatiques et hydrométriques. Reconnue comme pathologie des zones chaudes et humides, elle sévit sur tous les continents de façon endémique ou sous forme de cas groupés.

L'incidence réelle est mal connue, probablement sous estimée, très dépendante du système de surveillance mis en place, et de la sensibilisation des médecins à cette infection de présentation polymorphe ainsi qu'aux moyens diagnostiques disponibles.

### 5.1. Facteurs d'exposition individuels et environnementaux

Dès les premières publications françaises, la leptospirose est associée à une activité professionnelle ; elle est appelée la maladie des égoutiers. En 1917, en démontrant le rôle du rat comme réservoir de leptospires, la maladie est associée à une multitude de professions. L'arrivée des congés payés en 1936 et le développement des loisirs et du tourisme durant les trente glorieuses, étend la leptospirose aux sujets ayant des loisirs nautiques (Peyrethon, 2012).

Les principaux facteurs de risques mis en évidence par une étude cas-témoins réalisée en France métropolitaine en 1999-2000 sont les blessures cutanées, la pratique du canoë-kayak, le contact avec les rongeurs ou l'eau douce ainsi qu'une résidence en zone rurale (Nardone et *al.*, 2001). Une revue de la littérature sur ces 20 dernières années a étudié le lien entre sport et risque infectieux ; la leptospirose est la troisième infection contractée lors des activités sportives et la première en terme de nombres de cas décrits. Les publications étudiées mettent en avant le risque lié à la pratique de la course en forêt tropicale, du raid-aventure et du triathlon (Grosset-Janin et *al.*, 2012).

Ainsi, actuellement, il existe deux groupes de personnes pouvant être exposés à ces infections :

- **les personnes ayant des activités professionnelles suivantes** (Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2005) :

- Les travailleurs en contact avec les eaux douces ou les sols humides contaminés par les urines de rongeurs : égoutiers, personnels de station d'épuration, professionnels d'épuration des berges et voies navigables ou de travaux publics, gardes-chasses, pisciculteurs et gardes-pêches, plongeurs professionnels, certaines activités spécifiques aux DOM-TOM...

- Mais aussi les professionnels en contact avec des animaux infectés (chiens, bovins, renards, sangliers) vivants ou morts ou leur environnement souillé (locaux d'élevage, véhicule de transport) : agriculteurs, éleveurs, vétérinaires, ouvriers d'abattoir ou d'équarrissage, personnels des laboratoires vétérinaires, animaliers en contact avec les rongeurs et autres nouveaux animaux de compagnies...

- Les professionnels du secteur des activités nautiques en milieu naturel et leurs assistants, et les professionnels du secteur secourisme et sauvetage en milieu aquatique naturel (Caron, 2009).

Selon les données épidémiologiques en France métropolitaine, 30% des cas de leptospiroses sont rapportés à une profession à risque d'exposition (Tableau 2).

Professions ou secteurs d'activité	Nombre de cas	%
Agriculture ou élevage	294	54,8
Égouts ou voirie	78	14,5
Bâtiments et travaux publics	70	13,0
Boucherie ou abattoir	29	5,4
Forestiers	26	4,8
Jardiniers	10	1,9
Professions dans l'alimentaire	9	1,7
Pisciculture	4	0,7
Épuration ou déchetterie	2	0,4
Médecin – vétérinaire	2	0,4
Autres (militaire, pompier, routier, orpailleur)	13	2,4
<b>Total</b>	<b>537</b>	<b>100</b>

Tableau 2 : Répartition des professions ou secteurs d'activité considérés à risque de leptospiroses parmi les cas enregistrés et documentés par le Centre National de Référence (CNR) de 1988 à 2003 (Peyrethon, 2012)

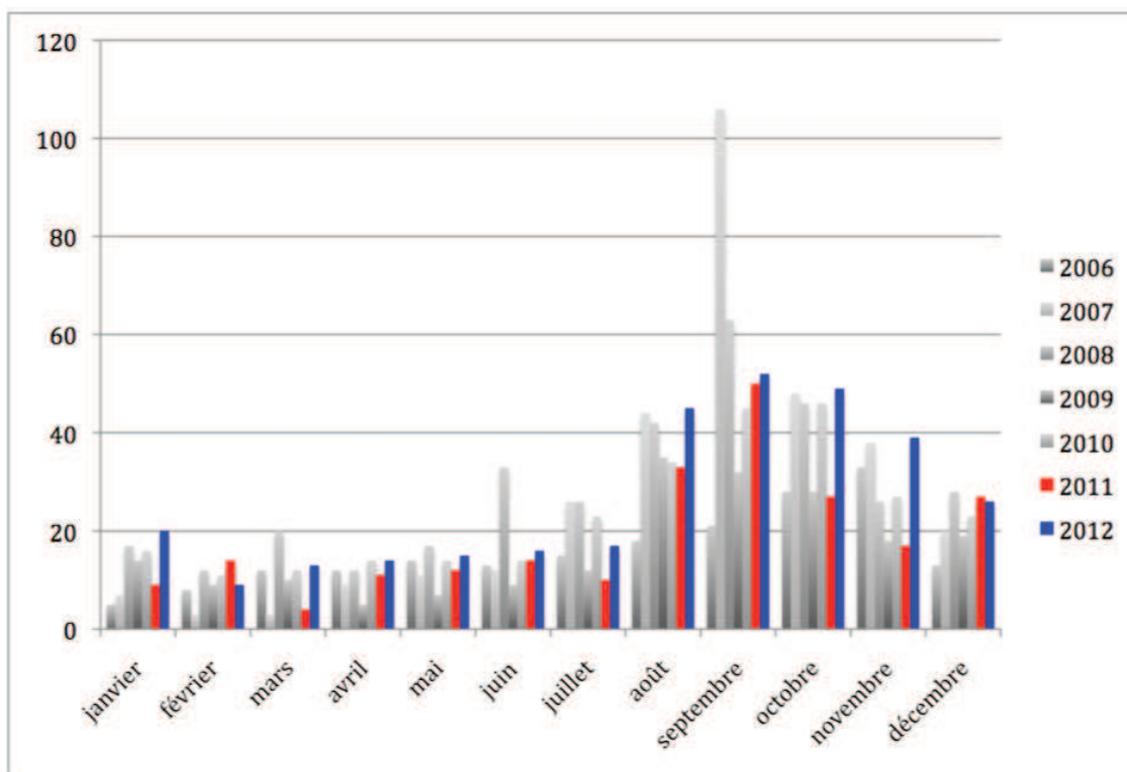
La leptospirose est d'ailleurs une zoonose inscrite sur la liste des maladies professionnelles reconnues au régime général (tableau n°19A) et agricole (tableau n°5) et prises en considération pour les catégories professionnelles définies par décrets du 31.12.1946 et du 02.11.1972 relatifs à la législation sur le travail en application du Code de la Sécurité Sociale.

- **les adeptes d'activités de loisirs suivantes** (Ministère de la santé et des solidarités, 2005) :

Sports nautiques, canoë-kayak, rafting, raid, loisirs aquatiques (baignade et plongée), pêche et chasse, triathlon ...

En lien avec les conditions de multiplication des leptospires dans l'environnement (milieux humides et chauds), la leptospirose est une maladie saisonnière. En milieu tropical (zone souvent endémique), la saison des pluies correspond à un pic d'incidence de leptospirose. Des pics épidémiques ont été rapportés lors de phénomènes climatiques inhabituels tels que les ouragans.

En milieu tempéré, pendant la période d'été (juin à septembre), propice aux baignades et loisirs nautiques, et la période d'activités agricoles (jusqu'en octobre), il existe une recrudescence des infections à leptospires. En France, 50% des cas surviennent entre août et novembre (Graphique 1) (HAS, 2011).



Graphique 1 : Répartition annuelle des cas de leptospirose en Métropole (Picardeau et Bourhy, 2012)

La répartition selon le sexe montre une nette prédominance masculine avec 80% des cas de leptospirose, s'expliquant par des activités professionnelles et de loisirs majoritairement masculines. L'âge moyen est de 40 ans, les formes pédiatriques n'excèdent pas 10%. Certains facteurs individuels augmentent le risque de forme ictérique : âge élevé (plus de 60 ans), alcoolisme, diabète, insuffisance rénale, antécédent d'atteinte hépatique, immunodépression (INRS, 2011).

## 5.2. Répartition géographique

### 5.2.1. Dans le monde

Le nombre de cas annuel est estimé à plus d'un million, avec une mortalité allant de 5 à 20% (Picardeau et Bourhy, 2012). L'incidence réelle mal connue est probablement sous estimée.

La leptospirose représente un problème majeur de santé publique, principalement dans les zones tropicales et subtropicales (Figure 7).

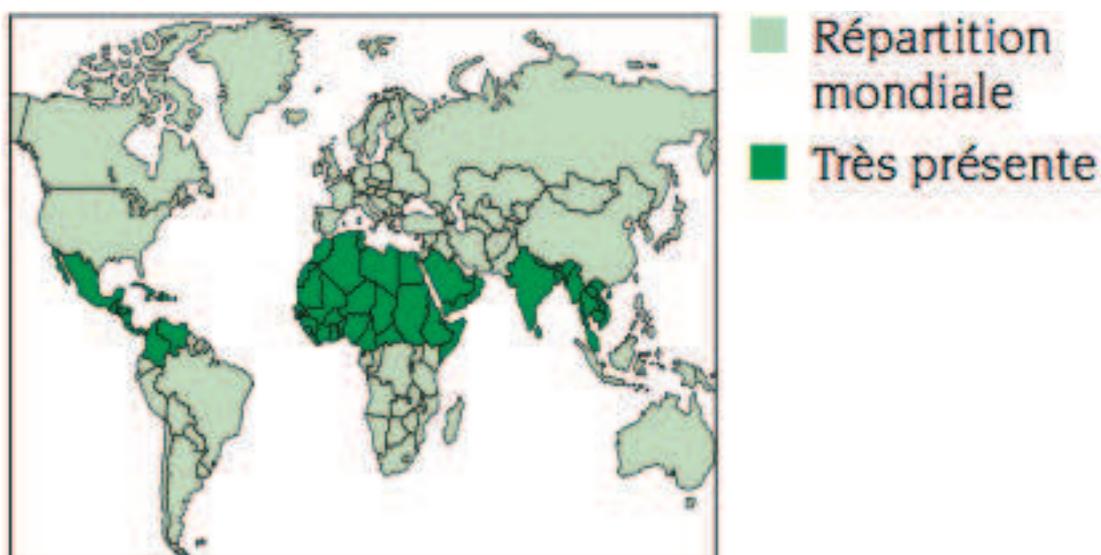


Figure 7 : Répartition mondiale des cas de leptospirose en 2004 d'après la fiche d'information sur la leptospirose du Centre National de Recherche Scientifique (CNRS) (Annexe 5)

L'incidence de la maladie est maximale en Asie (travail dans les rizières et baignades en rivières), élevée en Amérique centrale et du sud ("favélas" du Brésil), océan indien (sauf Madagascar), océan pacifique et Australie.

En Afrique, l'incidence reste mal connue mais probablement conséquente.

Elle reste rare aux États-Unis.

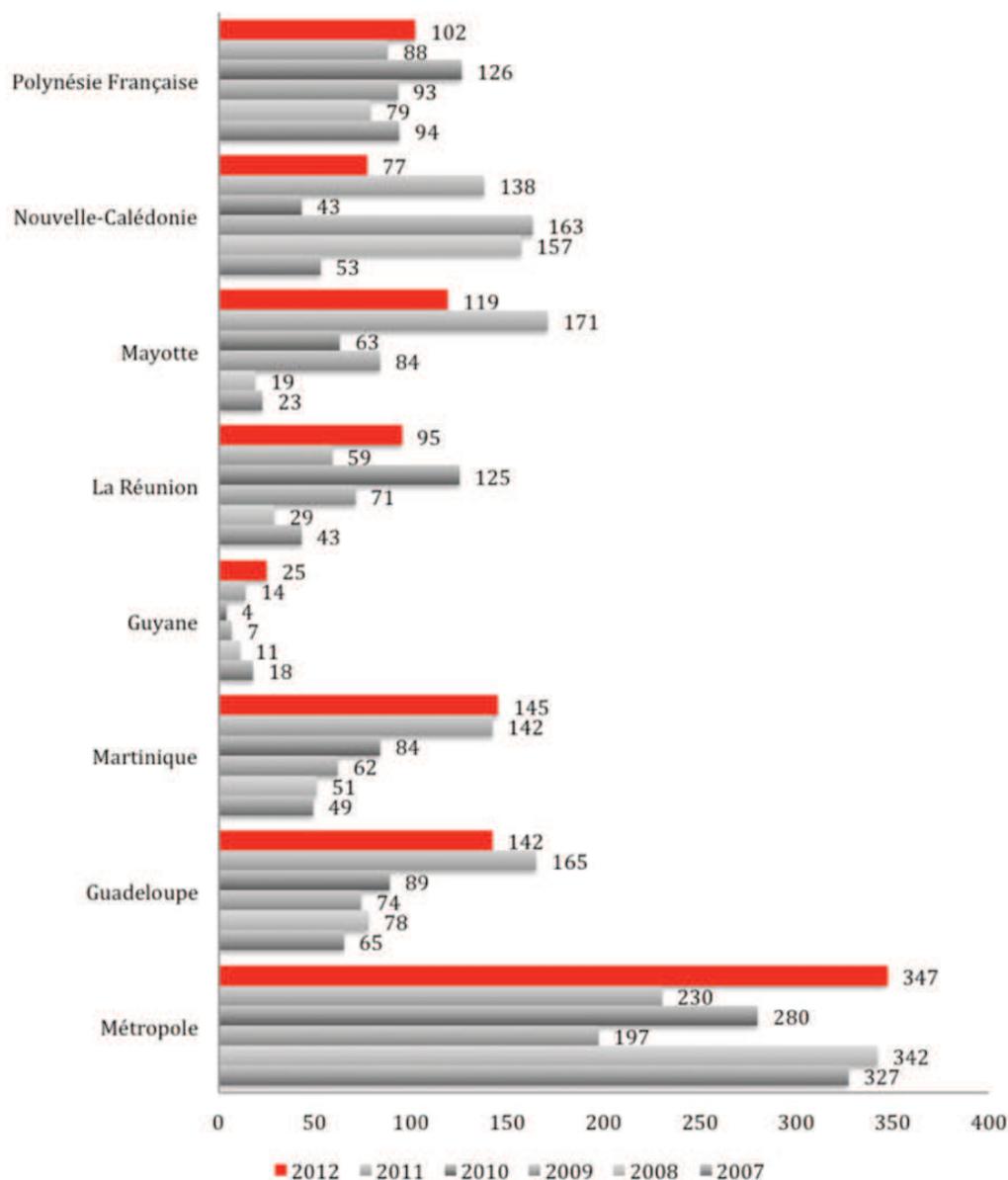
En Europe, la maladie a régressé, cependant elle reste présente en France et

en Grande-Bretagne (Abgueguen et Pichard, 2009).

Certains sérovars sont universels tels que *L. interrogans* sérovar *icterohaemorrhagiae* et sérovar *canicola* et d'autres ne se trouvent que dans certaines régions (Acha et Szyfres, 2005).

### **5.2.2. En France** (Picardeau et Bourhy, 2012)

Pour l'année 2012, un total de 347 cas de leptospirose a été recensé en Métropole et 708 cas dans les régions Outre-Mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Polynésie, Mayotte, La Réunion, Nouvelle Calédonie) (Graphique 2).



Graphique 2 : Nombre de cas de leptospirose en France par année (Picardeau et Bourhy, 2012)

### 5.2.2.1. En métropole

En 2012, l'incidence moyenne en métropole est de 0,56 cas pour 100000 habitants. Les régions les plus touchées sur les cinq années 2006 à 2010 sont la Franche-Comté (2,23 pour 100000 en 2012), la Champagne-Ardenne, la Bretagne, la Basse-Normandie et l'Aquitaine (Figure 8).

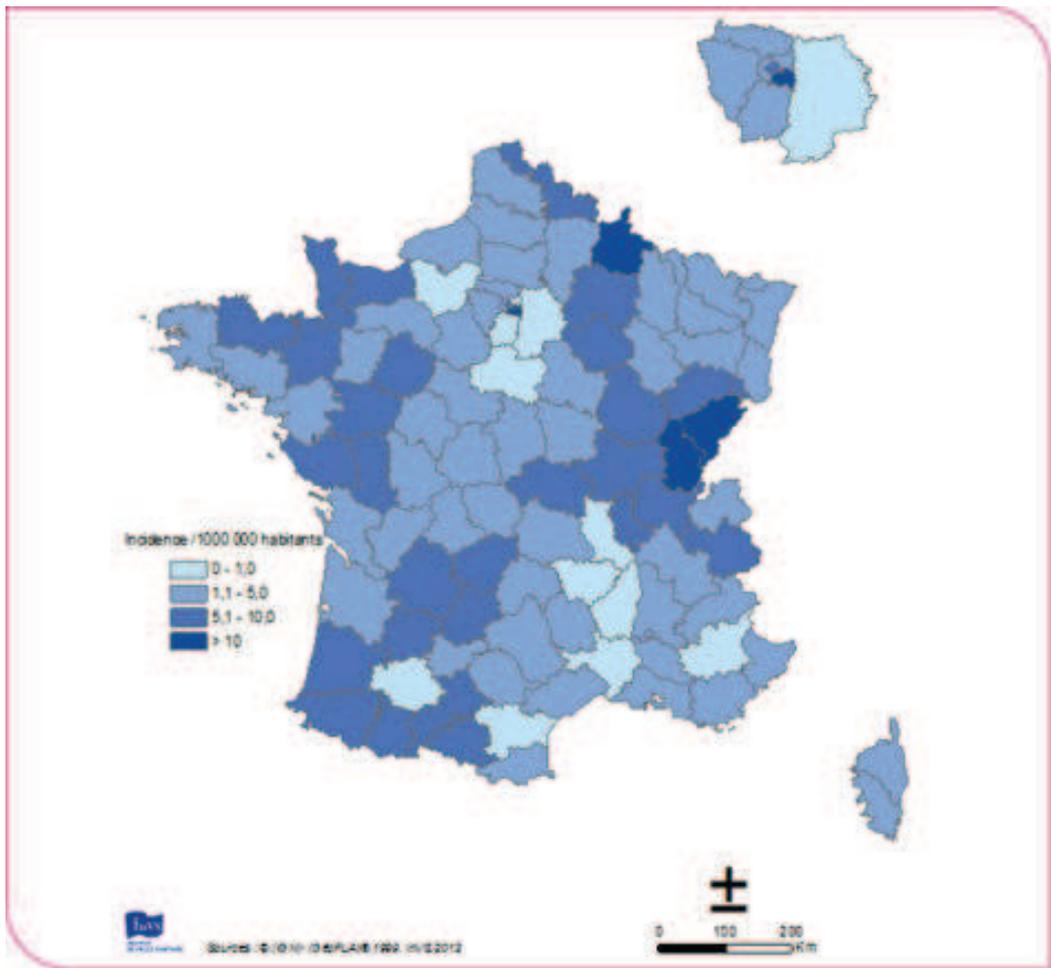


Figure 8 : Incidence moyenne de la leptospirose en métropole de 2006 à 2011 d'après les données du CNR ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr))

Au contraire, les régions du Languedoc-Roussillon (0,08 pour 100000 en 2012), Provence-Alpes-Côte d'Azur, le Centre, la Haute-Normandie et la Picardie ont une faible incidence (Picardeau et Bourhy, 2012).

Les sérogroupes prédominants sont *Icterohaemorrhagiae* (32 % des cas), *Australis*, *Grippotyphosa*, *Canicola* et *Sejroe*.

En 2012, l'incidence en Haute-Normandie et Seine Maritime (pas de cas dans l'Eure en 2012) est de 0,49 cas pour 100000 habitants (Tableau 3).

Région	Incidence / 100000 habitants par année						
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Basse Normandie	0,48	1,7	0,82	0,68	0,41	0,41	1,23
Haute Normandie	0,16	0,27	0,22	0	0,16	0,44	0,49

Tableau 3 : Incidence de la leptospirose en Basse et Haute Normandie en 2012 d'après les données du CNR (Picardeau et Bourhy, 2012)

En Basse-Normandie, l'incidence est multipliée par 2,5 par rapport à la Haute Normandie ; 1,23 cas pour 100000 habitants. Cette différence entre ces deux régions proches et similaires peut être due à plusieurs facteurs : activités de loisirs ou d'agriculture plus développées, demandes de diagnostic plus fréquentes ou encore un laboratoire plus performant.

#### 5.2.2.2. En régions Outre-mer

L'incidence est 20 à 60 fois plus élevée dans les régions Outre-mer (Tableau 4), allant de 10,92 cas pour 100000 habitants en Guyane à 63,98 pour 100000 à Mayotte en 2012.

Régions	Incidence / 100 000 habitants
Guadeloupe	35,12
Martinique	36,61
Guyane	10,92
La Réunion	11,63
Mayotte	63,98
Polynésie française	39,23
Nouvelle-Calédonie	33,19

Tableau 4 : Incidence de la leptospirose dans les régions d'Outre-mer en 2012 d'après les données du CNR (Picardeau et Bourhy, 2012)

Les sérogroupes prédominants sont Icterohaemorrhagiae, Australis, Ballum et Canicola, excepté à Mayotte, où le séro groupe dominant est Mini (74,5% des cas). Ceci s'explique par les conditions d'élevages différentes, le bétail étant constitué de zébus et/ou de chèvres.

La précarité des conditions de vie dans les régions Outre-mer a aussi probablement un rôle ; sols et/ou murs en matières non dures (terre ou vinyle) permettant une survie plus longue des leptospires dans le milieu intra-domiciliaire, jeux des enfants dans les poubelles, lessive en rivière, ... sont des facteurs supplémentaires de risque de leptospirose (Lernout et *al.*, 2013).

## 6. Diagnostic biologique

Du fait des symptômes cliniques peu caractéristiques de la maladie, le diagnostic biologique a toute sa place dans la confirmation du diagnostic de leptospirose.

Ainsi, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit en 2000 pour la surveillance de la leptospirose (Annexe 1) un cas comme :

- Suspect : cas compatible avec la description clinique suivante :  
Maladie fébrile aiguë comportant des céphalées, des myalgies et une prostration associées à n'importe lequel des symptômes suivants :
  - injection conjonctivale
  - irritation méningée
  - anurie ou oligurie et/ou protéinurie
  - ictère
  - hémorragies (intestinales ou notoirement pulmonaires dans certains endroits)
  - arythmie ou insuffisance cardiaque
  - éruption cutanée et
  - des antécédents d'exposition à des animaux infectés ou à un environnement contaminé par de l'urine d'animaux.

Les autres symptômes fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée et les arthralgies.

- Confirmé : cas suspect confirmé par un laboratoire compétent. Critères de laboratoire pour le diagnostic :
  - isolement (et typage) à partir du sang ou d'autres échantillons biologiques par culture des leptospires pathogènes,
  - sérologie positive, de préférence établie par une épreuve de micro agglutination microscopique utilisant un panel de souches de leptospires pour avoir des antigènes qui, dans l'idéal, sont représentatifs des souches existant localement.

## **6.1. Éléments d'orientation non bactériologique** (Musso et Lascola, 2013)

Les anomalies biologiques peuvent être :

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
- une thrombopénie
- une augmentation de la vitesse de sédimentation
- une perturbation du bilan hépatique : augmentation des transaminases, de la bilirubine conjuguée, des phosphatases alcalines et de l'amylase
- une augmentation de l'urée et de la créatinine
- un syndrome inflammatoire biologique

L'examen du liquide céphalorachidien peut montrer une méningite aseptique avec une augmentation des leucocytes et une prolifération lymphocytaire. La protéinorrhachie peut être élevée, la glycorrachie est habituellement normale.

L'examen des urines peut révéler une protéinurie, une pyurie, des cylindres hyalins et fréquemment une hématurie microscopique.

Ces anomalies ne sont pas spécifiques, elles permettent d'évoquer le diagnostic devant un tableau clinique pouvant évoquer une leptospirose.

## **6.2. Diagnostic bactériologique**

### **6.2.1. Diagnostic direct**

#### **6.2.1.1. Prélèvements**

Les prélèvements pour examen direct ou mise en culture doivent respecter le cycle de vie des leptospires car la positivité des techniques dépend du stade de la maladie. Ils doivent être réalisés avant l'instauration d'un traitement

antibiotique (Musso et Lascola, 2013).

Ainsi, un prélèvement sanguin peut avoir lieu dans les dix premiers jours suivant l'apparition de la fièvre, au delà la bactériémie disparaît. Le sang veineux est recueilli sur EDTA ou sur héparine (Figure 9 et 10).

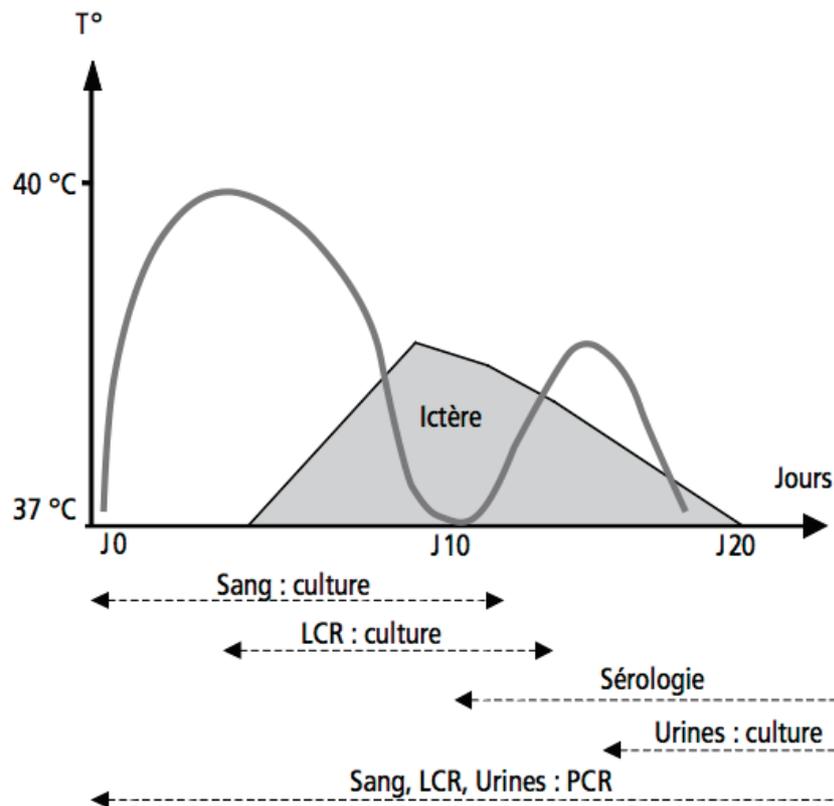


Figure 9 : Chronologie des prélèvements à effectuer pour le diagnostic de la leptospirose (Castor, 2006)

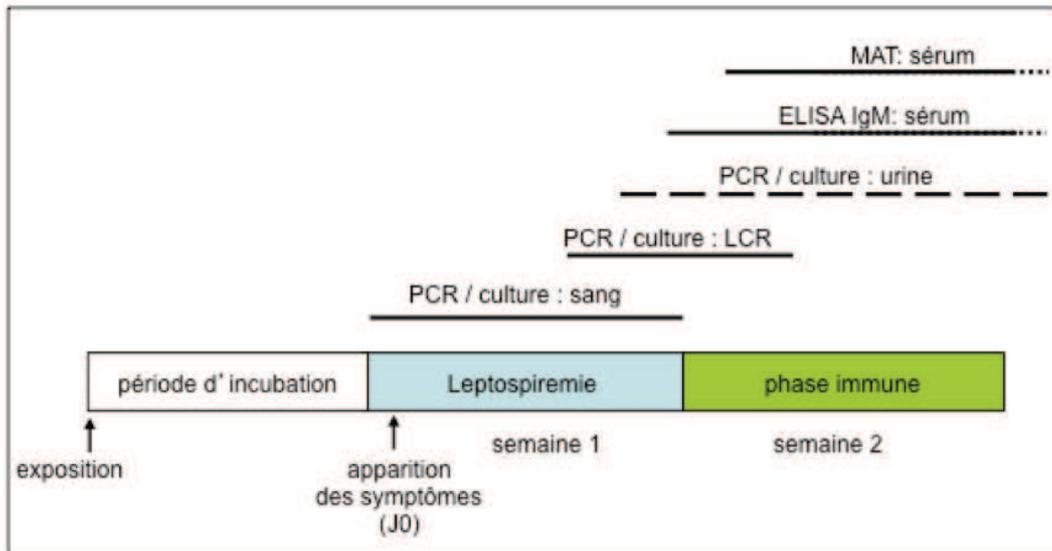


Figure 10 : Cinétique des différentes phases de la leptospirose (Picardeau et Bourhy, 2012)

Une recherche dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est possible entre le 5<sup>ème</sup> et le 15<sup>ème</sup> jour de la maladie ; un volume minimum de 0,5 mL est nécessaire (Société française de microbiologie (SFM), 2010).

Les urines peuvent être recueillies entre le 15<sup>ème</sup> et le 25<sup>ème</sup> jour suivant l'apparition de la fièvre (Musso et Lascola, 2013).

#### 6.2.1.2. Examen direct (Picardeau, 2013)

Observable uniquement au microscope à fond noir, la reconnaissance des leptospires dans le sang, le LCR et les urines reste difficile et peu sensible (seuil de détection de l'ordre de  $10^4$  bactéries). Cette méthode n'est pas recommandée, elle ne permet ni de poser ni d'exclure le diagnostic de leptospirose ; il existe de plus un risque de faux positif du à la confusion avec des filaments de fibrine ou des débris cellulaires.

### **6.2.1.3. Isolement par culture**

Les prélèvements doivent être ensemencés rapidement, en particulier dans les deux heures pour les urines car les leptospires sont fragiles en milieu acide (Musso et Lascola, 2013).

Les leptospires poussent uniquement sur des milieux spécifiques (mais il n'existe pas de milieux sélectifs) tels que le milieu de Fletcher, Korthoff, Noguchi, Stuart ou Ellignyhausen, Mc Cullough, Johnson et Harris (EMJH). Les cultures sont incubées à 28-30°C à l'obscurité (Picardeau, 2013).

La culture est longue et n'est considérée négative qu'après 13 semaines, soit plus de trois mois après le début de l'infection. Les milieux sont observés chaque semaine (microscope à fond noir) et repiqués toutes les une à deux semaines. La culture est peu sensible, donc peu utilisée, des examens sérologiques et de biologie moléculaire sont plus performants (HAS, 2011).

### **6.2.1.4. Diagnostic par amplification génique (PCR)**

C'est la principale technique diagnostique de la leptospirose à la phase aiguë mais elle nécessite une infrastructure, des équipements, et un savoir-faire spécifique.

La PCR détecte la présence d'ADN de leptospires dans les prélèvements. Amorces (fragment court d'ADN spécifique des leptospires), ADN polymérase thermostable et nucléotides sont ajoutés à l'ADN extrait du prélèvement ; l'ensemble est soumis à plusieurs cycles de température assurant dénaturation, hybridation des amorces et élongation (WHO, 2003). Ainsi, les fragments d'ADN de leptospires présents dans le prélèvement sont amplifiés (HAS, 2011). Différentes techniques de PCR existent, conventionnelle ou en temps réel, spécifique de genre (par amplification des sérovars pathogènes et saprophytes) ou combinant deux paires d'amorces pour amplifier spécifiquement les sérovars pathogènes (Musso et Lascola, 2013).

La technique actuellement utilisée est la PCR en temps réel, accessible dans la plupart des laboratoires des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU). Elle repose sur la détection d'un signal fluorescent mesurant en continu la quantité d'ADN synthétisé au cours de la PCR.

La PCR est réalisée entre J0 et J10 pour les prélèvements sanguins, à partir de la deuxième semaine après le début de la fièvre pour le LCR et les urines, de préférence avant la mise en place d'un traitement antibiotique. Les résultats sont disponibles dans les 24h (Peyrethon, 2012).

Les techniques de PCR en temps réel s'appuient sur la détection de gènes spécifiques de leptospires pathogènes : *lipL32*, *ligA* et *ligB*, *hap1* (hemolysis associated protein) (Musso et Lascola, 2013)...

La PCR ne permet pas la détermination du sérovar. Toute PCR en temps réel négative nécessite une confirmation par diagnostic sérologique car les leptospires peuvent être présentes en faible concentration dans le sang (Peyrethon, 2012).

## **6.2.2. Diagnostic indirect sérologique**

C'est l'examen le plus utilisé pour poser le diagnostic. Les anticorps de la classe IgM deviennent détectables après le 6<sup>ème</sup> jour de la maladie et restent pendant quelques mois (2 à 6 mois). Ceux de la classe des IgG apparaissent plus tard et restent dans la circulation quelques années. Plusieurs techniques sont disponibles mais il n'y a pas d'antigène standardisé pour la détection des anticorps (HAS, 2011).

### **6.2.2.1. MAT (Microscopic Agglutination Test)**

Test sérologique de référence mis au point en 1918 par Martin et Pettit (puis amélioré par la suite), le MAT est une technique d'agglutination des souches de leptospires de référence par le sérum du patient. Le test consiste à évaluer au

microscope à fond noir le degré d'agglutination des différentes souches de leptospires de référence par les dilutions du sérum du patient contenant IgM et/ou IgG. Le test est considéré positif, à une dilution donnée, si au moins 50% des leptospires restent libres (lecture effectuée par rapport à un témoin antigène). Ce test n'a de valeur diagnostique qu'à partir du 8<sup>ème</sup> jour après le début de la fièvre, délai nécessaire pour que les anticorps IgM et IgG dirigés contre les structures lipopolysidiques de surface des leptospires soient détectables (HAS, 2011).

Cette méthode nécessite une batterie de souches (antigènes) représentatives des principaux sérogroupes. Ainsi, seul le centre de référence, conservant une vingtaine de souches en culture, peut réaliser ce test de confirmation (Baranton et al., 2007).

Le MAT ne permet pas de distinguer une infection ancienne d'une infection récente ou active.

Le titre seuil est fixé à 1/100 en France métropolitaine (région de faible endémie) et de 1/400 en Outre-Mer. Il peut s'élever jusqu'à 1/800 en région fortement endémique (Musso et Lascola, 2013). Le sérovar saprophyte (non pathogène) est agglutiné en présence d'anticorps induits par de nombreux sérovars pathogènes ; le résultat *L. patoc* n'est pas significatif.

Le MAT se positive entre le 10<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jour, mais parfois plus tardivement en cas d'antibiothérapie précoce. Le premier résultat (sérum prélevé en début de maladie) est souvent positif vis-à-vis de plusieurs sérogroupes (présence de coagglutinines) et témoigne d'une probable leptospirose. Un sérum tardif, dix jours après le premier prélèvement, doit être réalisé afin de confirmer la leptospirose et de préciser le séroroupe en cause. Une séroconversion est observable si le taux est multiplié par quatre entre les deux sérums ; elle confirme le cas de leptospirose et son séroroupe. Les résultats sont disponibles après trois à quatre semaines (Jaulhac et al., 2011).

Le profil sérologique varie selon le séro groupe ; titre souvent élevé pour *L. icterohaemorrhagiae* (1/12800 et plus), modéré pour *L. australis* ou *L. grippotyphosa* (1/200 à 1/800). Les anticorps décroissent sur trois à six mois, pouvant persister à des taux résiduels plusieurs années (Bourhy et *al.*, 2012). Un titre faible et stable des sérums précoce et tardif, révèle une exposition antérieure excluant une leptospirose évolutive. En cas de nouvelle infection, le taux résiduel d'anticorps contre le séro groupe déjà rencontré peut aussi augmenter, indépendamment des résultats liés au nouveau sérovar infectant. Une sérologie peut être tardivement positive ou rester négative en cas d'antibiothérapie précoce. Dans les formes les plus graves, le patient peut décéder avant la séroconversion.

Des réactions croisées ont été rapportées avec la maladie de Lyme, la syphilis, les fièvres récurrentes, les hépatites virales, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), la légionellose ou les maladies auto-immunes (Musso et Lascola, 2013).

Pour une interprétation fiable, il est nécessaire d'effectuer les prélèvements en fonction de la cinétique des anticorps et de fournir les renseignements cliniques et chronologiques au centre de référence (Baranton et *al.*, 2007).

#### **6.2.2.2. ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)**

Cette méthode utilise un antigène issu d'une souche de *L. biflexa* sérovar *patoc* et détecte les IgM *antileptospira* spécifiques du genre et non d'un sérovar ou séro groupe. Le titre seuil est fixé à 1/400. L'ELISA se positive plus précocement, dès le 6-8<sup>ème</sup> jour, et se négative rapidement. Elle permet de différencier une leptospirose évolutive d'une infection antérieure, grâce la mise en évidence des IgM produits au début de l'infection aiguë. La recherche d'IgM est prise en défaut dans les cas impliquant *L. grippotyphosa*, 45% des tests étaient négatifs pour ce séro groupe représentant 19% des cas de leptospirose en 1996 en France métropolitaine. Des tests faussement négatifs ont aussi été rapportés pour les infections à *L. australis* (Baranton et *al.*, 2007).

Cette réaction est une méthode de dépistage standardisée réalisable techniquement dans tous les laboratoires. Les résultats d'ELISA sont disponibles en 24h (Musso et Lascola, 2013). Cependant, un test ELISA positif ne donne aucune indication sur le sérovar ou séro groupe responsable de l'infection et doit être confirmé par un test MAT (HAS, 2011).

### **6.2.2.3. Autres techniques**

**Le test TR ou macro agglutination sur lame** avec antigène thermorésistant est un test de dépistage utilisant un antigène thermorésistant issu de la souche saprophyte *L. biflexa* sérovar *patoc* (antigène commun au genre *Leptospira*). Il détecte les anticorps sur une lame en verre par agglutination et lecture sur visionneuse à fond noir éclairé indirectement. Le test est réalisable à partir de la deuxième semaine de la maladie. Les sérovats *grippotyphosa*, *australis*, *ballum* et *panama* sont peu détectés par cette méthode. Une sérologie négative au test TR ne permet pas d'exclure une leptospirose, une sérologie positive doit être confirmée par un MAT.

**Le test unitaire à lecture visuelle sur bandelette** (dipstick-assay) est fondé sur le même principe que l'ELISA, le complexe antigénique est fixé sur la bandelette, après fixation des anticorps sur la bandelette, une réaction colorée permet la lecture du résultat. Une réponse semi-quantitative est possible en proposant plusieurs concentrations sur la bandelette (HAS, 2011).

### **6.2.3. Intérêt et utilisation des différentes méthodes diagnostiques**

L'examen direct est peu utilisé car la reconnaissance des leptospires reste difficile et demande une grande habitude d'observation. Cette méthode, ni sensible ni spécifique, n'est pas recommandée (Jaulhac et *al.*, 2011).

La culture est longue et difficile, pouvant être rendue négative à partir de la 13<sup>ème</sup> semaine. La culture peut se faire dans tout laboratoire mais une fois positive, l'identification n'est réalisable que par le laboratoire de référence (CNR). La méthode reste peu adaptée en raison de son délai de réponse trop long (Musso et Lascola, 2013).

La PCR en temps réel est une technique plus rapide et plus sensible que les techniques sérologiques. Elle est standardisée, quantitative et d'une grande sensibilité et spécificité. Elle comporte un faible taux de contamination. Cependant, cette méthode nécessite un équipement spécifique et cher, un protocole et un savoir-faire rigoureux. La PCR en temps réel est réalisée à partir du sang uniquement dans les huit premiers jours de la maladie et idéalement avant le début de l'antibiothérapie (Musso et Lascola, 2013).

Le MAT est une méthode quantitative, de spécificité diagnostique élevée et permettant l'identification des sérogroupes. Ce test est réservé aux centres de référence ; sa lecture et son interprétation sont complexes et la technique n'est pas standardisée. Il existe une variation des résultats d'un laboratoire à un autre. Il s'agit d'une technique lourde qui nécessite l'utilisation d'une vingtaine de souches de référence, maintenues en cultures fraîches. L'infection peut être causée par une leptospire n'entrant pas dans le panel diagnostique des souches testées ou non identifiée. Ce test ne distingue pas une leptospirose ancienne d'une active (détection des IgM et IgG). Des réactions croisées avec d'autres pathogènes ont été rapportées. Deux sérums (au minimum) sont nécessaires pour l'interprétation et la détermination du séro groupe. Les résultats sont donc rendus plusieurs semaines après le début de l'infection. Le MAT est cependant la technique de référence actuellement utilisée pour la confirmation d'une leptospirose (Musso et Lascola, 2013).

L'ELISA est une technique standardisée et accessible dans tous les laboratoires. Elle est sensible et spécifique et permet de différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie. Cependant les IgM peuvent

persister dans la circulation pendant plusieurs mois après la guérison et donc leur seule présence ne signifie pas toujours une infection récente. Cette méthode reste un test de dépistage, devant être confirmée par MAT, et ne permettant pas l'identification de la leptospire. Les faux négatifs chez les patients infectés par les sérovars *grippotyphosa* et *australis* représentent un écueil. La composition antigénique n'est pas précisée et pourrait différer d'un fait commercial à un autre. L'ELISA est donc un test de dépistage réalisé en première intention dans une suspicion de leptospirose en France (HAS, 2011) (Tableau 5).

	Examen direct	Culture	Biologie moléculaire	Sérologie MAT – ELISA
Délai de rendu en pratique courante de laboratoire	1 J	De 15 J à 4 mois	1 J	ELISA 1 J MAT plusieurs semaines
Diagnostic en phase aiguë	Non	Oui (diagnostic rétrospectif, technique longue)	Oui	Non
Diagnostic après la phase aiguë	Non	Non	Non	MAT à partir de J10/J12 ELISA à partir de J6/J8
Possibilité de typage	Non	Oui	Oui	Oui (MAT)
Période de positivité moyenne		J0 à J10 dans le sang	J0 à J10 dans le sang	Après la phase aiguë
Diagnostic de certitude	Non	Oui	Oui	Oui (si séroconversion uniquement)
Disponibilité des tests	Nécessite un microscope à fond noir	Laboratoires de référence	Laboratoires de référence Centre hospitalier universitaire	ELISA, réalisable techniquement dans tout laboratoire MAT : centre de référence
Prise en charge par l'assurance maladie	Oui	Non en première intention Oui en confirmation	Non	Non
Faux positifs	Oui +++	Non	Non (contamination de laboratoire avec les anciennes techniques)	Oui (surtout en ELISA)
Faux négatifs	Oui +++	Oui (faible sensibilité)	Oui (dus à la faible charge bactérienne)	Oui (surtout en ELISA)

Tableau 5 : Avantages et inconvénients des différentes techniques diagnostiques de la leptospirose (Musso et Lascola, 2013)

Le test TR n'est pas recommandé par la Haute Autorité de Santé (HAS) en raison d'une sensibilité et spécificité insuffisante, en particulier à la phase aiguë de la maladie.

De même, les tests unitaires à lecture visuelle ne sont pas recommandés dans les zones non endémiques, telles que la France métropolitaine, en raison de

l'absence d'études de leur performance dans ces conditions (Musso et Lascola, 2013).

En pratique, selon les recommandations de l'HAS, pendant les six premiers jours après le début de la fièvre, seule la PCR en temps réel doit être réalisée. Entre J6 et J10, la PCR en temps réel (jusqu'à J8), l'ELISA et le MAT sont utiles. Au delà de dix jours, les techniques sérologiques ELISA et MAT sont recommandées (Figure 11).

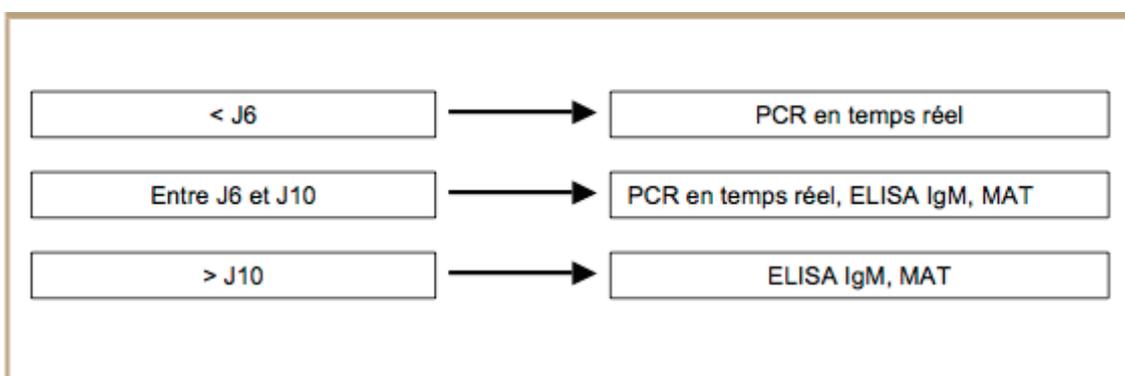


Figure 11 : Intérêt des principaux tests diagnostiques de la leptospirose selon l'HAS (Musso et Lascola, 2013)

La détermination du sérotype ou sérovar, n'a pas d'importance pour la prise en charge du patient (risque de forme grave et traitement antibiotique commun à tous les leptospires) mais présente un intérêt épidémiologique et en santé publique (HAS, 2011).

## **7. Sensibilité aux antibiotiques et prise en charge thérapeutique**

### **7.1. Sensibilité aux antibiotiques** (Baranton et *al.*, 2007)

Les leptospires, quel que soit leur sérotype, sont des bactéries sensibles à la majeure partie des antibiotiques ( $\beta$ -lactamines, macrolides, tétracyclines, fluoroquinolones, streptomycine). La réalisation d'un antibiogramme, permettant de définir la sensibilité *in vitro* d'une souche, est peu réalisée en routine compte tenu des contraintes liées à la culture des leptospires et de l'absence de technique standardisée. Quelques souches résistantes à la vancomycine et aux aminosides ont été décrites.

### **7.2. Traitement antibiotique** (Brett-Major et Coldren, 2012) (HAS, 2011)

L'antibiothérapie doit être débutée le plus tôt possible, après le prélèvement ; cela permet de diminuer l'intensité et l'évolution de la maladie, et donc la mortalité.

L'efficacité du traitement antibiotique versus placebo chez l'homme a été démontrée par plusieurs études. Elles prouvent aussi une efficacité équivalente entre pénicilline G, céphalosporines de troisième génération (C3G) et doxycycline.

Le choix de l'antibiotique ne dépend pas du sérotype. En première intention et dans les formes graves, la pénicilline G (6 millions d'Unités Internationales (UI) par 24h) en voie Intra-Veineuse (IV) est utilisée pour une durée de traitement de 7 à 10 jours. Les pénicillines A (amoxicilline 100mg/kg/j) ou les C3G (ceftriaxone 1g/j) sont souvent utilisées pendant 7 à 10 jours pour leur facilité d'emploi. À signaler le risque de réaction de Jarish-Herxheimer (réaction inflammatoire due à la lyse des spirochètes) lors de l'initiation du traitement antibiotique. En cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines et en l'absence d'insuffisance rénale, on aura recours à la doxycycline (200mg/j) par voie orale pendant 7 jours.

Le pronostic de la leptospirose dépend de la précocité du diagnostic, de l'état général du malade et de la virulence de la souche (HAS, 2011)

### **7.3. Traitements symptomatiques** (CMIT, 2014)

Les différentes atteintes viscérales sont à prendre en charge : hépatique, rénale, cardiovasculaire, pulmonaire et neurologique. Dans les formes les plus graves, une hospitalisation en service de réanimation est nécessaire.

## **8. Mesures de prévention**

Elles comprennent des mesures générales, humaines et animales (dératisation) et des mesures individuelles de protection. La prévention peut éventuellement faire appel à la chimioprophylaxie et la vaccination (Peyrethon, 2012).

### **8.1. Prophylaxie pré-exposition**

Les mesures individuelles sont :

- un lavage des mains en cas de contact direct avec l'eau ou l'animal
- en cas de projection, un lavage immédiat des yeux à l'eau potable
- éviter et protéger les plaies cutanées du contact de l'eau
- laver et désinfecter immédiatement toute plaie
- porter gants, bottes (ou cuissardes), lunettes et combinaison imperméables

#### **8.1.1. Chez la population ayant une activité professionnelle à risque**

Il est important d'informer le salarié sur les risques liés à la leptospirose et de le former aux précautions à prendre (Annexe 7). La formation sur la maladie, ses symptômes et ses modes de transmission doit être réalisée à l'entrée dans l'entreprise et renouvelée régulièrement. Elle est complétée par une formation sur les précautions à prendre pour limiter le risque et les protections à utiliser (Peyrethon, 2012).

Les mesures de protection collectives reposent sur la réduction et le contrôle des réservoirs de la bactérie (efficace mais difficile à mettre en place) :

- lutte contre le réservoir :

Dératisation des locaux et mesures de contrôle des pullulations de rongeurs (si possible), nettoyage régulier des locaux, fermeture des locaux poubelles, éviter

le stockage de nourriture.

Il faut éviter le contact direct avec rongeurs morts ou vivants, le transport des déchets et cadavres doit se faire dans un sac étanche (Caron, 2009).

- hygiène générale des élevages :

Vaccination des animaux d'élevage et des animaux domestiques (pouvant être en contact avec le bétail), contrôle des effluents, emplacements réservés au stockage des déchets et cadavres d'animaux, lavage et désinfection des sites et des matériels. Les vaccins disponibles en France sont Lepto ci® chez le chien et Spirovac lepto® chez les bovins.

Dans un élevage, isoler tout animal malade, limiter son accès aux personnels autorisés, laver et désinfecter les sites et matériels en contact avec l'animal (INRS, 2009).

- réduire les eaux contaminées :

Drainage et assèchement des eaux stagnantes, déshumidification par aération des lieux clos.

- en laboratoire :

Travail sous hotte, confinement en cas de manipulation de tissus et/ou de liquides susceptibles d'être contaminés (Caron, 2009).

En cas de contact accidentel en laboratoire, une chimioprophylaxie peut être envisagée : une prise unique de 200mg de doxycycline (Jaulhac et *al.*, 2011).

### **8.1.2. Chez la population générale**

En cas d'activité exposant à un contact régulier avec les urines de rongeurs ou un environnement infesté de rongeurs, la population doit être informée régulièrement sur la leptospirose. Les associations de chasseurs et de pêcheurs, les centres de vacances, de loisirs aquatiques et camping doivent transmettre ces informations à leurs adhérents. Il faut rappeler l'importance des mesures générales individuelles de protection et conseiller de consulter

rapidement son médecin en cas d'apparition d'un syndrome grippal (suite à l'activité à risque).

Les activités à risque sont la baignade, la plongée ou pêche en eau douce, le canoë-kayak, le rafting et autres sports en environnement humide, ainsi que la chasse. À noter qu'il faut aussi informer les propriétaires de nouveaux animaux de compagnie (NAC) (notamment rongeurs, rats, souris, cobayes,...) (Ministère de la santé et des solidarités, 2005).

Une chimioprophylaxie par doxycycline 200mg par semaine peut être envisagée en cas d'exposition prévisible à haut risque (catastrophes naturelles, rafting, raid en zone endémique, groupes militaires) (CMIT, 2014).

## **8.2. Prophylaxie post-exposition**

En cas de morsure par un rongeur, de contact accidentel direct (sans protection adaptée) avec des urines de rongeurs ou avec une eau ou un sol probablement contaminés par leur urine, ou lors de contamination accidentelle de laboratoire, il faut nettoyer la peau à l'eau potable et au savon, puis désinfecter à l'aide d'une solution antiseptique toute plaie ou égratignure (INRS, 2009). Cette plaie devra être protégée jusqu'à cicatrisation par un pansement imperméable (Peyrethon, 2012).

Dans le cas d'une projection oculaire, il faut laver à l'eau potable et utiliser un collyre antiseptique (selon avis du médecin du travail) (INRS, 2011).

La personne devra surveiller un éventuel syndrome pseudo-grippal après l'exposition et le signaler à son médecin (exposition et syndrome grippal).

En post-exposition, une antibiothérapie n'est pas systématique, sauf pour la contamination accidentelle de laboratoire (Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2005).

### 8.3. Vaccination

Il existe un vaccin humain disponible en France contre la leptospirose : Spirolept®. Ce vaccin est un vaccin inactivé. Il contient 200 millions d'unités de *Leptospira interrogans* du sérotype Icterohaemorrhagiae formolée pour une dose de 1mL. Il induit une réponse immunitaire dirigée uniquement contre ce sérotype représentant un tiers des infections en France métropolitaine et à l'origine des formes les plus graves de leptospirose.

Le schéma vaccinal comporte deux injections sous-cutanées à 15 jours d'intervalle, une troisième injection quatre à six mois plus tard et un rappel tous les deux ans (Tableau 6).

	Schéma vaccinal	Effets indésirables	Contre-indications
Première injection	J 0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réactions locales ou locorégionales à type de douleur, induration, scapulalgies</li><li>• Réactions systémiques rares : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies ; éruptions cutanées urticariennes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• En cas d'allergie à l'un des composants du vaccin</li><li>• Ne doit pas être utilisé en cas de grossesse</li><li>• Pas de données chez l'enfant</li></ul>
Deuxième injection	J 15		
Troisième injection	M 4 - 6		
Rappels	Tous les 2 ans		

J : jour ; M : mois.

Tableau 6 : Schéma vaccinal du Spirolept® (Abgueuen et Pichard, 2009)

Une protection efficace apparaît 15 jours après la deuxième injection et persiste deux ans après chaque rappel (Direction générale de santé, 2012). En cas de vaccination incomplète, l'immunité acquise après la deuxième injection durera un an (Peyrethon, 2012).

Le vaccin a une efficacité courte et incomplète, contrôlée en pratique par des sérologies réalisées chez les professionnels exposés. Depuis l'introduction de

la vaccination en 1974, aucun cas n'a été relevé chez les égoutiers de la ville de Paris vaccinés. Cette efficacité reste de courte durée et nécessite un rappel tous les ans. La tolérance du vaccin est satisfaisante, les effets indésirables sont des réactions locales (douleurs) et réactions systémiques rares (syndrome grippal, éruption cutanée) (Peyrethon, 2012).

En cas d'allergie à l'un des composants du vaccin ou de grossesse, le vaccin est contre-indiqué. Il n'existe pas de données concernant la vaccination de l'enfant (Abgueguen et Pichard, 2009).

Un délai de trois semaines doit être respecté avec toutes autres vaccinations ou infection aiguë (Direction générale de santé, 2012).

La vaccination se fait aujourd'hui au cas par cas par le médecin du travail ou le médecin traitant après une évaluation individuelle du risque. Le prix moyen d'une injection de Spirolept® est de 40€ non remboursé par la sécurité sociale.

En milieu professionnel, l'évaluation de la nécessité de vaccination repose sur (Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2005) :

- l'existence de cas documentés de la maladie pour les personnes ayant occupé le même poste dans des conditions et pour des activités identiques,
- l'existence sur le lieu de travail de protections collectives ou de mesures de lutte contre les rongeurs,
- une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, notamment *Rattus norvegicus*, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :
  - curage et/ou entretien de canaux, étang, lacs, rivières, voies navigables, berges;
  - activités liées à la pisciculture en eau douce;
  - travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration;

- certaines activités spécifiques en eau douce pratiquées par les pêcheurs professionnels, gardes-pêche;
  - certaines activités spécifiques aux régions d'outre-mer.
- Une prédisposition individuelle du travailleur tendant à majorer le risque d'exposition et/ou sa sensibilité à la maladie.

En population générale, l'évaluation repose sur (Ministère de la santé et des solidarités, 2005) :

- l'existence de cas documentés de la maladie pour des personnes soumises aux mêmes conditions ou ayant des activités identiques, notamment dans une zone géographique de haute endémicité connue de leptospirose,
- la répétition ou la persistance de l'exposition au risque de leptospirose,
- la pratique régulière et durable d'une activité de loisir exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, notamment *Rattus norvegicus*,
- une prédisposition individuelle tendant à majorer le risque d'exposition et/ou sa sensibilité à la maladie.

Le conseil supérieur de l'hygiène publique de France recommande d'informer les sujets vaccinés des limites de l'efficacité du vaccin et d'insister sur les mesures de protection collectives et individuelles.

## 9. Conclusion

La leptospirose est une anthroponose mal connue à laquelle on pense rarement, sauf dans les zones de forte endémie. La variété des sérotypes et la diversité des réservoirs animaux accroissent la difficulté de surveillance.

Il s'agit d'une infection potentiellement mortelle qui doit être évoquée devant tout symptôme fébrile en zone endémique, et au vu des facteurs de risque potentiels hors zone endémique. C'est une maladie dont la répartition géographique et la fréquence sont fortement liées aux écosystèmes.

Le réservoir animal (rongeurs) excrète les leptospires dans ses urines. Celles-ci survivent longtemps dans les sols humides et eaux douces à partir desquels l'homme se contamine.

Le diagnostic à la phase aiguë, par PCR en temps réel, est capital car le traitement antibiotique est d'autant plus efficace qu'il est prescrit tôt.

La prévention repose avant tout sur la mise en place de mesures préventives collectives et individuelles. La vaccination doit être étudiée au cas par cas par le médecin généraliste ou le médecin du travail.

## **II. Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées entre 1995 et 2012 dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales, de Réanimation Médicale et de Pédiatrie du CHU de Rouen**

### **1. Objectifs de l'étude**

Les objectifs étaient de décrire les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et biologiques des leptospiroses diagnostiquées et d'identifier les facteurs de risque afin d'améliorer l'efficacité de la prévention de la leptospirose.

### **2. Matériel**

Cette étude est une étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales (MIT), de réanimation médicale et de pédiatrie du CHU de Rouen entre 1995 et 2012.

Les cas ont été identifiés à partir des listes de demande de sérologie ELISA recensées par le laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen durant ces 17 années.

Nous avons consulté les dossiers des patients concernés afin d'obtenir d'une part les résultats biologiques et bactériologiques, d'autre part la description clinique et la conclusion médicale. Suite à ce travail, nous avons conservé pour l'étude les cas suspects et confirmés selon la définition de l'OMS pour la surveillance de la leptospirose.

### 3. Méthodes

Nous avons étudié les dossiers de 41 cas de leptospirose dans les services de MIT (36 cas), de réanimation médicale (4 cas) et de pédiatrie (1 cas) du CHU de Rouen de 1995 à 2012 répondant aux critères d'inclusion précédemment définis.

Les données suivantes ont été recueillies (Annexes 2, 3 et 4) :

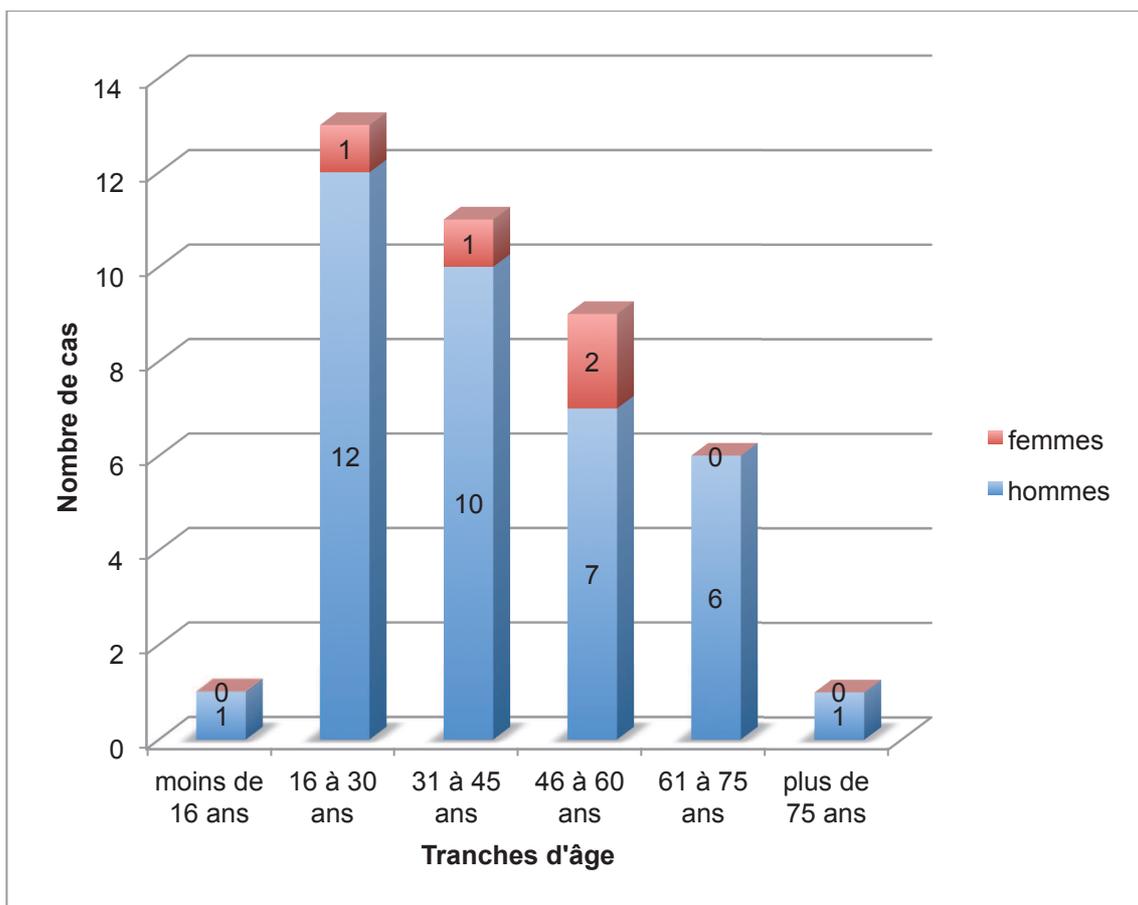
- Identification du patient : nom et prénom, année de naissance, âge, sexe, profession, lieu du domicile,
- Symptomatologie : terrain à risque accru de forme grave (âge supérieur à 60 ans, consommation quotidienne ou régulière d'alcool, diabète, insuffisance rénale, antécédent d'atteinte hépatique et/ou immunodépression), date et symptômes du début de la maladie, date d'hospitalisation et symptômes au cours de l'hospitalisation, séjour en réanimation médicale au cours de l'hospitalisation,
- Bactériologie : prélèvements (hémoculture, LCR, urine), culture, PCR, sérologie, sérotype de la leptospire,
- Étiologie : contamination professionnelle, liée à une activité au domicile ou à une activité de loisirs ; contact direct ou indirect avec des animaux ; contact avec l'eau ; blessures ; voyage en zone endémique,
- Hospitalisation : délai de suspicion de leptospirose, traitement antibiotique ou non, délai de mise en route d'un traitement antibiotique efficace, durée du traitement antibiotique,
- A la sortie d'hospitalisation : conseil de vaccination, évolution (guérison, séquelle ou décès).

## 4. Résultats

### 4.1. Description générale des cas

#### 4.1.1. Âge et sexe

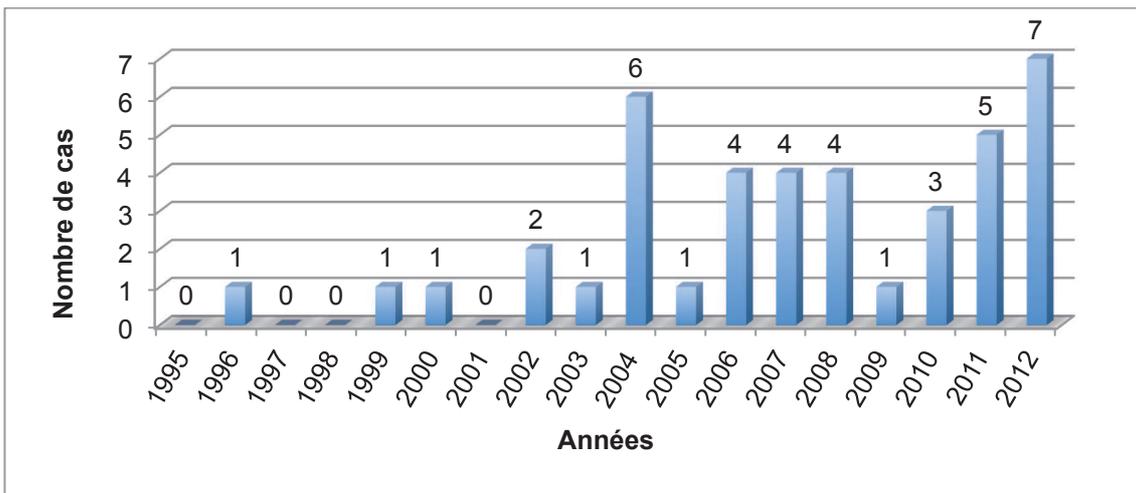
L'étude a porté sur 41 cas de leptospirose ; la moyenne d'âge des patients était de 42 ans, les âges variant de 15 à 79 ans (Graphique 3). La tranche d'âge la plus fréquemment retrouvée était celle des 16-30 ans. La majorité des cas sont survenus chez des hommes ; parmi ces 41 cas seulement quatre étaient des femmes.



Graphique 3 : Distribution des cas selon la tranche d'âge et le sexe

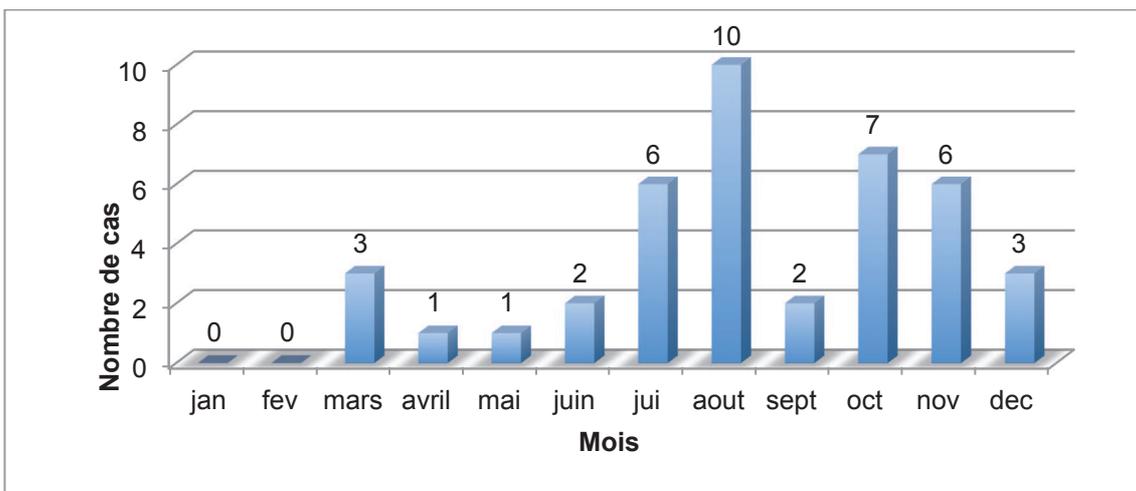
#### 4.1.2. Distribution dans le temps

La répartition annuelle montrait un nombre de patient diagnostiqué plus fréquent depuis 2002, un pic de 6 cas dans l'année 2004 et de 7 cas pour 2012 (Graphique 4). À noter en 2012, l'existence d'un cas groupé de 3 patients après un voyage en Thaïlande.



Graphique 4 : Distribution annuelle

La distribution annuelle des cas révélait un pic saisonnier de juillet à novembre, avec cependant peu de cas pendant les mois de septembre (Graphique 5).



Graphique 5 : Distribution mensuelle sur l'ensemble des années de 1995 à 2012

Vingt sept patients sur 41 ne présentaient aucune blessure et étaient pourtant infectés par les leptospires. Neuf avaient des écorchures superficielles (piqûre ou morsure d'insecte, griffure de chat) et cinq des plaies plus profondes (pied, jambe, main).

Description des cas groupés de 2012 :

Monsieur D. âgé de 24 ans, étudiant ingénieur en construction, a été hospitalisé pour leptospirose sévère en mars 2012. Il avait rejoint le 29 février 2012 deux amis qui faisaient un tour du monde (États-Unis, Malaisie, Singapour) depuis novembre 2011 ; une femme de 25 ans et un homme de 24 ans. Tous les trois ont visité en Thaïlande le parc national de Khao Sok avec un trek dans la jungle et une baignade en rivière au cœur du parc le 12 mars 2012.

Durant son séjour de deux semaines, Monsieur D. a été piqué par les moustiques et mordu par une sangsue au pied droit. À son retour en France le 19 mars, il a présenté une asthénie, une fièvre, une diarrhée et des vomissements ainsi qu'une toux. L'aggravation des symptômes l'a amené à consulter aux urgences. Le patient a été hospitalisé en réanimation médicale pendant 21 jours puis 4 jours en MIT. Un traitement antibiotique de 10 jours lui a été administré.

Apprenant l'état du patient et le diagnostic de leptospirose fin mars, les deux amis en tour du monde ont consulté au Cambodge pour hémoptysie et dyspnée. Ils ont été traités par antibiotique pour une durée de 7 jours et rapatriés en France.

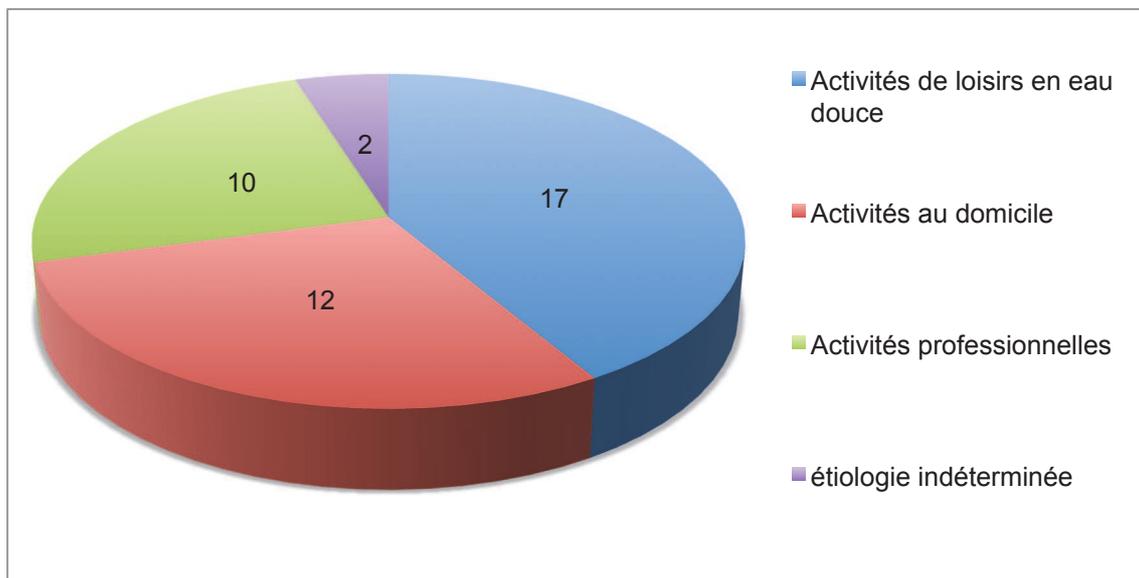
Les trois voyageurs ont présenté des symptômes similaires mais de gravité différente.

Le diagnostic de leptospirose sévère à *L. autumnalis* compliquée d'hémorragie intra-alvéolaire et d'insuffisance rénale aiguë a été retenu pour Monsieur D. tandis que les deux autres patients sont restés des cas suspects de leptospirose sans complication.

### 4.1.3. Distribution selon l'activité

L'origine de la contamination du patient par les leptospires était divisée en trois catégories ; activités professionnelles, activités de loisirs en eau douce et activités au domicile.

La principale cause de contamination est due à une activité de loisirs en eau douce (17 patients sur les 41) (Graphique 6).



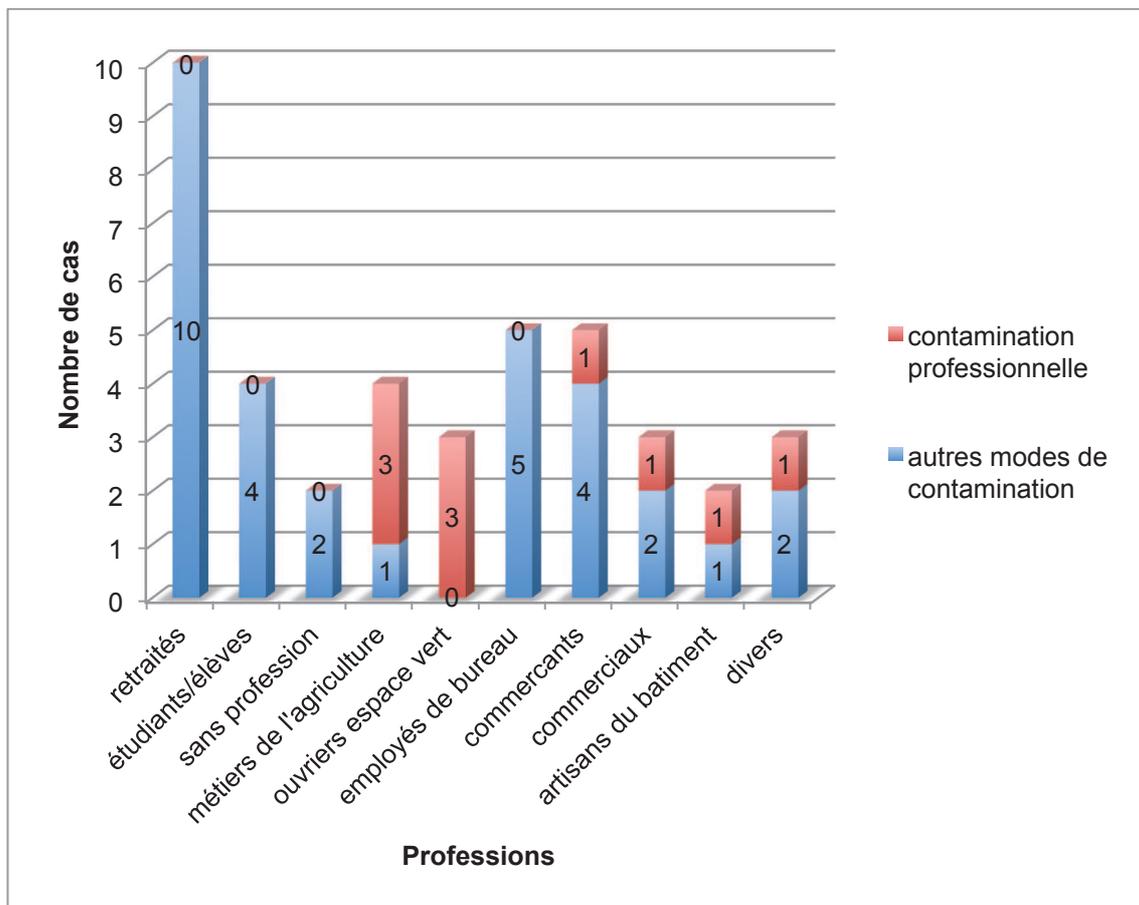
Graphique 6 : Distribution des cas selon l'activité à l'origine de la contamination

#### 4.1.4. Activités professionnelles

Une majorité des patients était inactive ; les retraités, les étudiants/élèves et les personnes sans profession représentaient 16 cas sur les 41 cas étudiés.

La contamination professionnelle représentait 10 des 41 cas étudiés.

Neuf des 10 déclaraient un contact indirect possible avec les rongeurs sur leur lieu de travail, la moitié travaillait près d'eau douce et stagnante (Graphique 7).



Graphique 7 : Distribution des cas selon l'activité professionnelle et la contamination professionnelle

Seulement 7 patients exerçaient une activité professionnelle à risque ; agriculteurs (4 cas) et ouvriers des espaces verts (3 cas). Six de ces patients ont été infectés à la suite d'une contamination professionnelle, le septième était un agriculteur Italien (éleveur de bétail) en vacances en France pendant une

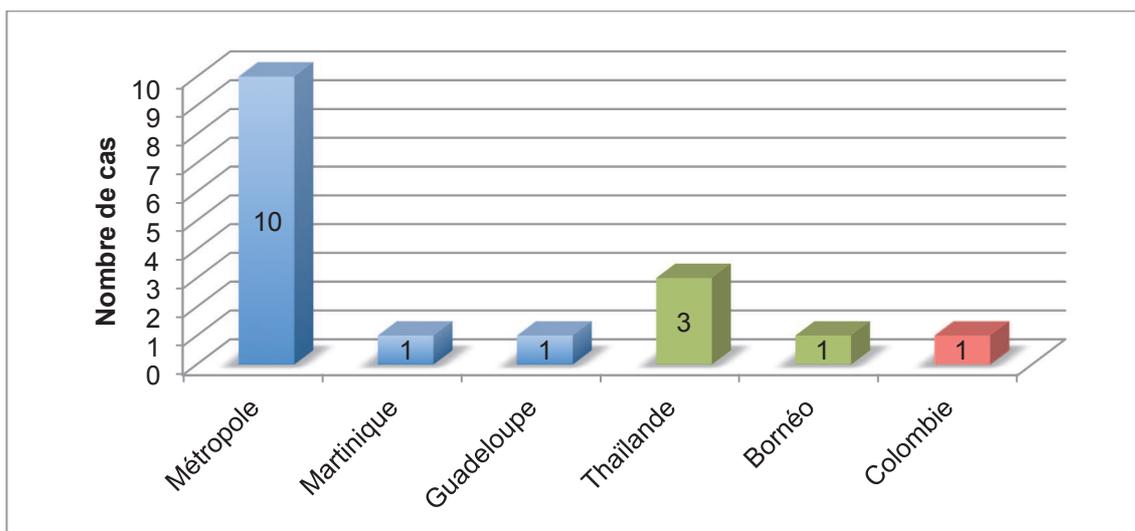
semaine. Aucun contact avec les rongeurs ou l'eau stagnante n'a été retrouvé. L'étiologie reste indéterminée pour ce patient.

Chez les professions sans risque, un contact indirect avec les rongeurs, l'eau stagnante ou une plaie non désinfectée expose à un risque de leptospirose. Dans le cas d'un chauffeur poids lourd, nous avons retrouvé un contact avec des animaux pouvant être porteurs de leptospires lors d'un transport de bétail (bovins/porcins).

Un homme de 38 ans, chef d'atelier, a été hospitalisé pour céphalées fébriles en juillet 2000. Sur son lieu de travail une semaine auparavant, il manipulait des cartons détrempés par l'eau. Il a été noté que l'entreprise voisine avait été dératisée récemment. Le patient était resté 12 jours en hospitalisation et un traitement antibiotique de 10 jours lui a été prescrit pour une leptospirose à *L. grippotyphosa*.

#### 4.1.5. Activités de loisirs

La contamination au cours d'une activité de loisirs en eau douce, notamment les loisirs nautiques, était la plus fréquente avec 17 cas sur les 41 cas étudiés (Graphique 8).



Graphique 8 : Lieux des activités de loisirs en eau douce

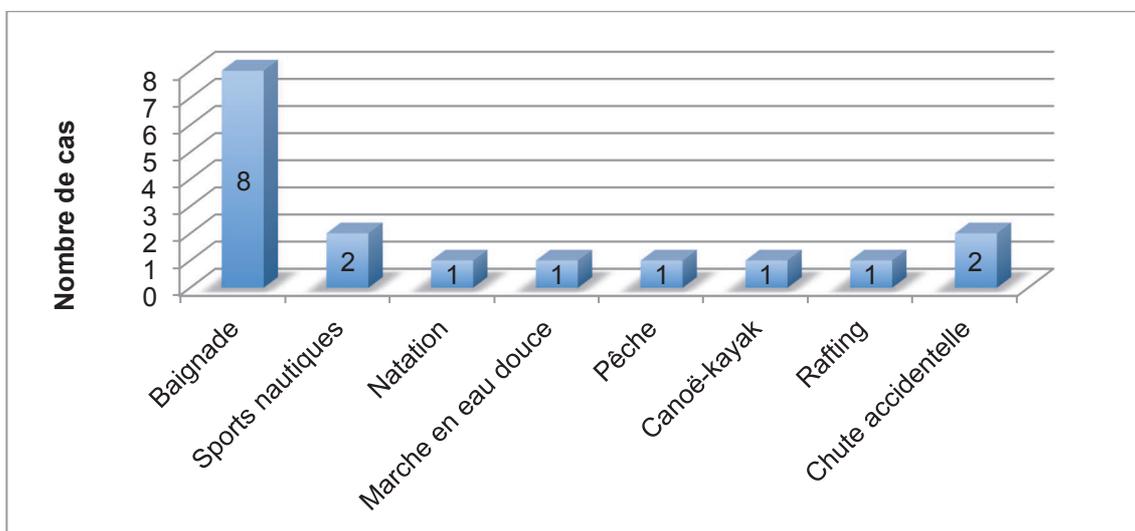
Un seul cas provenait de Charente (retour de vacances), les autres cas en France métropolitaine étaient issus de la région Haute Normandie. Certains résultaient d'une baignade ou pêche, en étang ou en rivière, d'autres d'activités nautiques, natation ou canoë en Seine. Un cas multipliait les risques en cumulant une baignade quotidienne dans la Seine et une alimentation hydrique à partir d'une nappe phréatique, le patient est décédé 48h après son admission en réanimation médicale (seul décès observé dans l'étude de cas).

Deux patients ont déclaré leur leptospirose après un voyage en régions Outre Mer ; la Martinique (1 cas) et la Guadeloupe (1 cas). L'Asie était représentée par les 3 cas cités précédemment en Thaïlande et un cas dans le cadre d'une mission pour une association de défense de la forêt tropicale et des primates à Bornéo.

Une femme de 38 ans, directrice d'une société de vente, a été hospitalisée pour fièvre et myalgies au retour de Bornéo en mars 2012. Elle revenait d'un voyage de deux semaines en jungle dans des conditions précaires (bivouac). La patiente présentait de multiples piqûres de moustique et morsures d'araignée et de sangsue. Une trace de morsure d'araignée sur le front s'était infectée (plaie suintante) et avait été désinfectée par un antiseptique local. Elle reconnaissait avoir marché dans l'eau douce (rivière). La patiente est restée hospitalisée 8 jours avec un traitement antibiotique de 10 jours pour une leptospirose sans signe de gravité. La vaccination lui a été conseillée dans l'éventualité d'une nouvelle mission similaire.

Un patient a contracté l'infection en Amérique du Sud après avoir pratiqué du rafting en Colombie dans la région de Bogota.

La simple baignade était responsable de 8 cas sur 17, deux chutes accidentelles ayant été déclarées (Graphique 9).

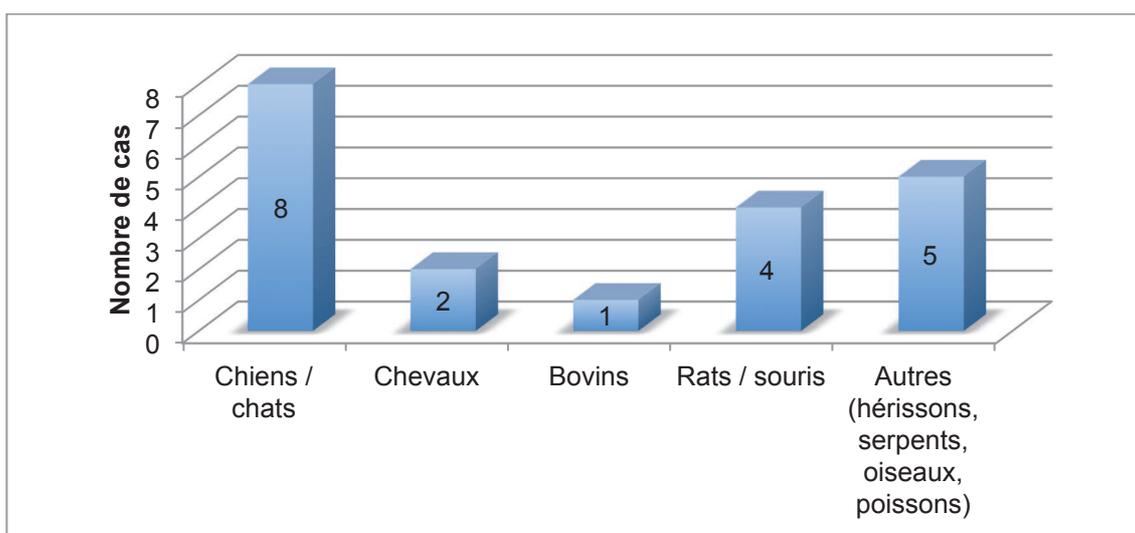


Graphique 9 : Activités de loisirs en eau douce

#### 4.1.6. Activités au domicile

La contamination au domicile représente le deuxième mode de contamination avec 12 cas, le lieu d'habitation était principalement rural (11 cas). Un seul patient habitait en zone péri-urbaine.

Dix des 12 cas déclaraient avoir des animaux de compagnie (Graphique 10).



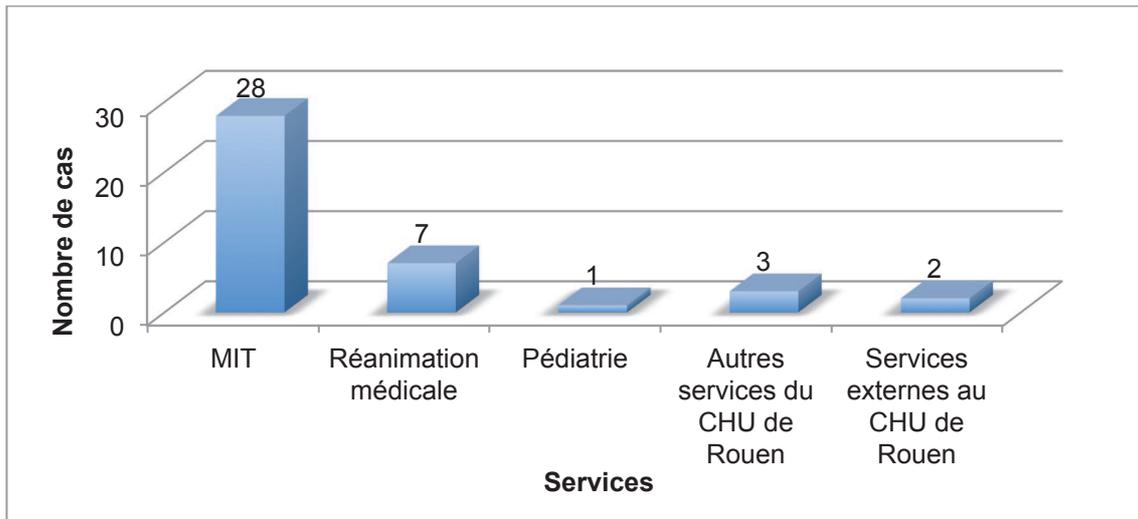
Graphique 10 : Animaux présents au domicile

La moitié des cas déclaraient un contact avec l'eau stagnante. L'un des cas s'exposait à une contamination par manipulation à mains nues de poissons dans un étang mais aussi en « siphonnant l'eau de ses piranhas » (maintenus en aquarium).

Sept des 12 cas reconnaissaient la présence de rongeurs sauvages à proximité de leur domicile.

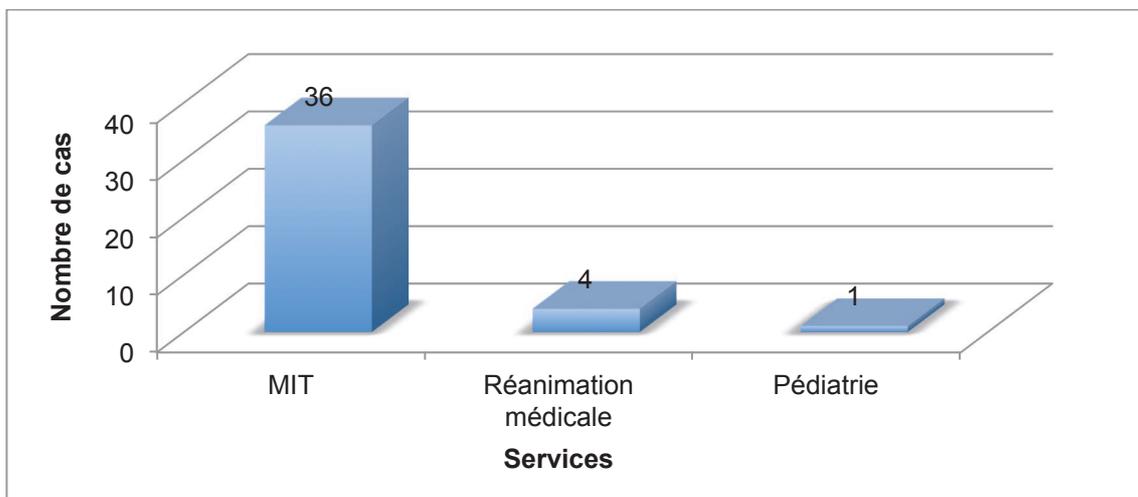
## 4.2. Caractéristiques cliniques

Le service des MIT a été le service d'accueil pour 28 patients sur 41 (Graphique 11). Les cas les plus graves (7 patients) ont été directement hospitalisés en réanimation médicale.



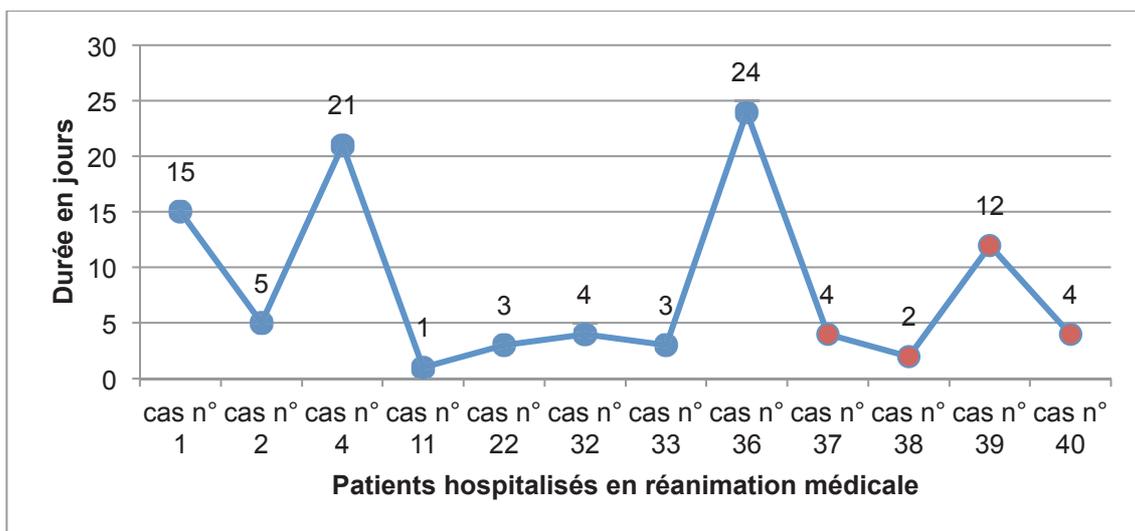
Graphique 11 : Distribution des cas selon le service d'admission

La plupart des cas non admis en MIT était réorientée vers ce service au cours de leur hospitalisation, sauf les cas demandant une surveillance continue (réanimation médicale) et les cas pédiatriques (Graphique 12).



Graphique 12 : Distribution des cas selon le service de prise en charge

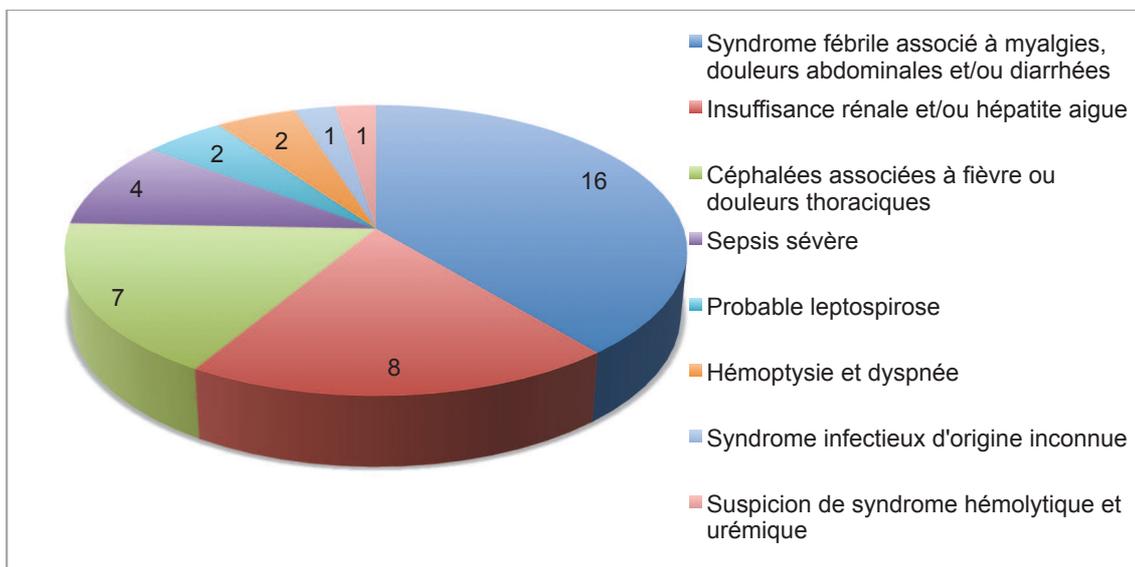
La durée d'un séjour en réanimation médicale variait d'une nuit en observation à 24 jours. Huit patients ont été transférés de MIT en réanimation médicale (cas n° 1, 2, 4, 11, 22, 32, 33 et 36) et 4 patients ont été hospitalisés d'emblée en réanimation médicale (cas n° 37, 38, 39 et 40). La durée moyenne du séjour en réanimation médicale (au total 12 patients) était de 8 jours (Graphique 13).



Graphique 13 : Durée des séjours en réanimation médicale

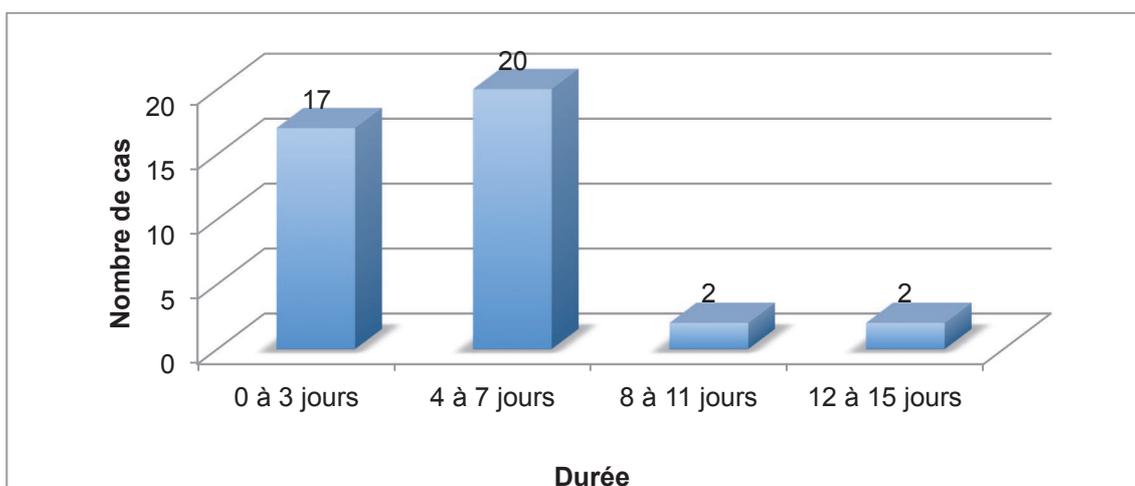
- Patients hospitalisés en MIT et ayant été transférés en réanimation médicale
- Patients hospitalisés d'emblée et pendant toute la durée de leur hospitalisation en réanimation médicale

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était un syndrome fébrile associé à des myalgies, des douleurs abdominales et/ou des selles diarrhéiques. En seconde place, une insuffisance rénale et/ou une hépatite aiguë (un stade plus avancé de la maladie) était retrouvé (Graphique 14).



Graphique 14 : Distribution des cas selon le motif d'hospitalisation

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation était en moyenne de 5 jours et le plus souvent inférieur à 7 jours. Ce délai variait de 0 à 15 jours (Graphique 15).



Graphique 15 : Délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation

L'ensemble des signes cliniques observés chez les 41 cas est décrit dans le tableau 7.

	Premiers symptômes	Symptômes au cours de l'hospitalisation
<b>Symptômes généraux</b>		
<b>Fièvre</b>	40	39
<b>Myalgie, arthralgie</b>	28	23
<b>Céphalée</b>	14	10
<b>Diarrhée</b>	10	9
<b>Nausée, vomissement</b>	9	7
<b>Douleurs abdominales</b>	4	3
<b>Autres symptômes</b>		
<b>Atteinte hépatique</b> (ictère, cytolyse hépatique)	8	34
<b>Atteinte rénale</b> (insuffisance rénale)	8	30
<b>Atteinte pulmonaire</b> (toux, hémoptysie, dyspnée)	10	16
<b>Atteinte neurologique</b> (syndrome méningé)	2	7
<b>Atteinte cardiologique</b> (arythmie, insuffisance cardiaque)	2	2
<b>Atteinte oculaire</b> (injection conjonctivale, uvéite)	0	4
<b>Atteinte cutanée</b> (rash, éruption)	2	4
<b>Hémorragie cutanéomuqueuse</b>	1	3
<b>Adénopathie</b>	0	5

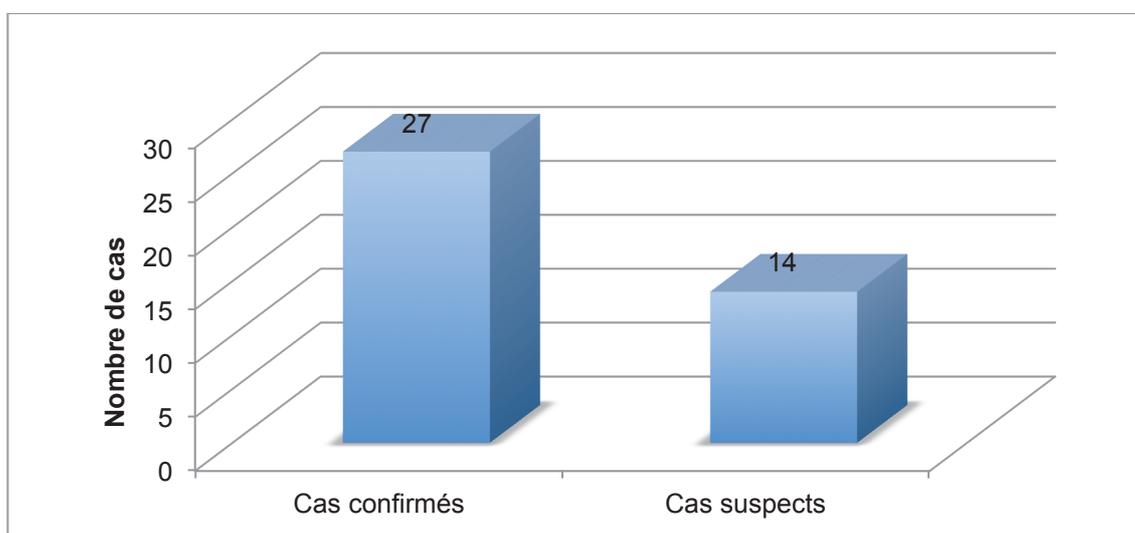
Tableau 7 : Symptômes au début et au cours de la maladie

La fièvre était le symptôme quasi-permanent dans la leptospirose ; il était présent chez 40 patients sur 41. Les myalgies et/ou arthralgies étaient décrites

dans 28 cas sur 41. Des céphalées (14 patients), une diarrhée (10 patients), des nausées et vomissements (9 patients) ainsi que des douleurs abdominales (4 patients) pouvaient s'ajouter au tableau clinique.

Des atteintes hépatique et rénale ont été diagnostiquées pour 34 et 30 patients respectivement. Seize patients ont présenté une atteinte pulmonaire. Les atteintes neurologiques (7 patients), cardiologiques (2 patients), oculaires (4 patients) et cutanées (4 patients) étaient les moins fréquentes, ainsi que l'hémorragie cutanéomuqueuse (3 patients) et les adénopathies (5 patients).

Les cas confirmés représentaient 27 cas des 41 cas retenus pour l'étude. Ils associaient une description clinique et une confirmation par le laboratoire par une culture, une PCR ou une sérologie positive. Les 14 patients suspects avaient un tableau clinique évoquant la leptospirose sans confirmation du laboratoire (Graphique 16).



Graphique 16 : Cas confirmés et suspects selon la définition de la leptospirose de l'OMS

L'évolution clinique révélait un cas de **décès** ; un patient de sexe masculin, âgé de 68 ans, hospitalisé en réanimation médicale, cinq jours après les premiers symptômes, pour prise en charge d'un sepsis sévère très évocateur d'une

leptospirose grave. Le cas de leptospirose a été confirmé par le laboratoire (PCR positive). Le retraité, ancien ingénieur en chimie, habitait en zone urbaine et se baignait quotidiennement dans la Seine. Il profitait par ailleurs d'une nappe phréatique pour son alimentation hydrique domestique. Malgré son hospitalisation en réanimation médicale et la mise en route le jour même d'un traitement antibiotique efficace, il est décédé deux jours plus tard suite à un choc septique réfractaire et une défaillance multiviscérale (atteinte hépatique, rénale et pulmonaire).

Seule une patiente a présenté des **séquelles**. Âgée de 57 ans, elle était agricultrice. Elle a été exposée à un contact régulier et direct avec des animaux : des chats à la ferme, des bovins pour l'élevage (épidémie actuelle de fièvre catarrhale) et la présence de souris. Elle s'est présentée au CHU, sept jours après les premiers symptômes, avec des signes cliniques d'ictère et d'insuffisance rénale. Elle a été hospitalisée pour insuffisance rénale et hépatite aiguë. Le cas est resté suspect (non confirmé par le laboratoire) ; le diagnostic retenu a été la leptospirose devant le tableau de fièvre associé à une insuffisance rénale aiguë et une cytolyse hépatique d'évolution favorable sous antibiothérapie (mise en route trois jours après l'hospitalisation, soit dix jours après le début de la maladie). Malgré le traitement antibiotique efficace d'une durée de dix jours, la patiente a présenté une réduction néphronique due à l'atteinte rénale parenchymateuse initiale.

Le reste des patients ne présentaient pas de séquelles ; cependant, la guérison a tardé à être observée (survenant deux à trois semaines après la sortie d'hospitalisation voire après deux mois), avec une fatigue, des douleurs musculaires et/ou articulaires, des céphalées et une fonction rénale de normalisation lente.

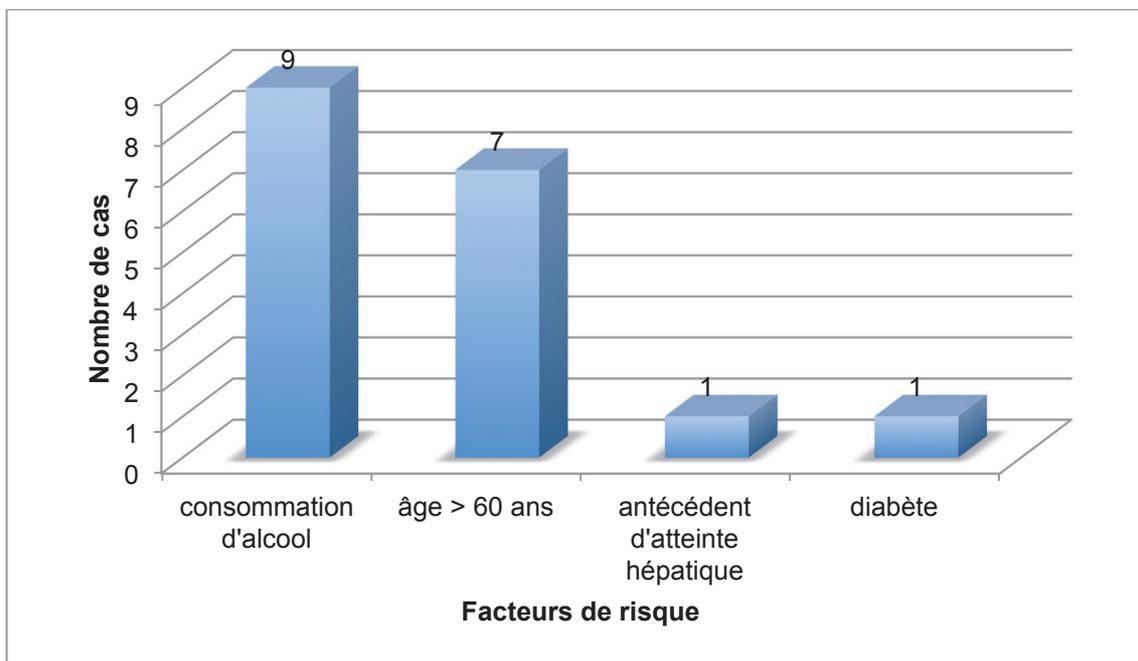
### 4.3. Terrain à risque accru de forme grave de leptospirose

(Institut national de recherche et de sécurité, 2011)

Plusieurs facteurs de risque accrus de forme grave de leptospirose sont définis :

- un âge supérieur à 60 ans
- une consommation anormale d'alcool
- un diabète
- une insuffisance rénale
- un antécédent d'atteinte hépatique
- une immunodépression

Sur les 41 cas de l'étude, 16 patients présentaient un ou plusieurs de ces facteurs (Graphique 1).



Graphique 17 : Patients ayant un terrain à risque de forme grave de leptospirose

Le tableau 8 compare ces 16 cas aux 25 autres patients sans terrain à risque :

	<b>Avec terrain à risque</b>	<b>Sans terrain à risque</b>
	<b>Total : 16 cas</b>	<b>Total : 25 cas</b>
<b>Atteinte</b>		
<b>Hépatique</b>	14/16	20/25
<b>Rénale</b>	11/16	19/25
<b>Pulmonaire</b>	5/16	11/25
<b>Cardiologique</b>	1/16	0
<b>Neurologique</b>	1/16	5/25
<b>Hospitalisation ou séjour en réanimation médicale</b>	8/16	4/25
<b>Durée moyenne du séjour</b>	8 jours	8,5 jours
<b>Évolution clinique</b>		
<b>Décès</b>	1/16	0
<b>Leptospirose ictérique avec sepsis sévère</b>	5/16	4/25
<b>Leptospirose ictérique</b>	9/16	20/25
<b>Forme anictérique</b>	1/16	1/25

Tableau 8 : Bilan de l'hospitalisation selon présence ou absence de terrain à risque accru de forme grave de leptospirose

#### 4.4. Caractéristiques biologiques

Les données biologiques révélait des perturbations classiquement observées lors d'une leptospirose : une thrombocytopénie et une élévation des leucocytes, des transaminases, de la bilirubine, de la phosphatase alcaline et de la créatininémie.

Le tableau 9 décrit la moyenne des données biologiques de l'ensemble des patients.

Données biologiques	Moyenne des données (41 cas) ± écart type (minimum-maximum)
<b>Thrombocytes</b>	<b>173 ± 187 (13-792) G/L</b>
<b>Leucocytes</b>	<b>11 ± 7 (2-30) G/L</b>
<b>ASAT</b>	<b>164* ± 127 (20-703) U/L</b>
<b>ALAT</b>	<b>158* ± 125 (17-635) U/L</b>
<b>Bilirubine totale</b>	<b>56 ± 78 (6-455) µmol/L</b>
<b>Phosphatase alcaline</b>	<b>328 ± 354 (28-1626) µmol/L</b>
<b>Créatinine</b>	<b>211 ± 194 (22-709) mL/min</b>

Tableau 9 : Moyenne des données biologiques

\* Est exclu de la moyenne, le patient décédé ayant un résultat de 38948 U/L pour ASAT et 12687 U/L pour ALAT.

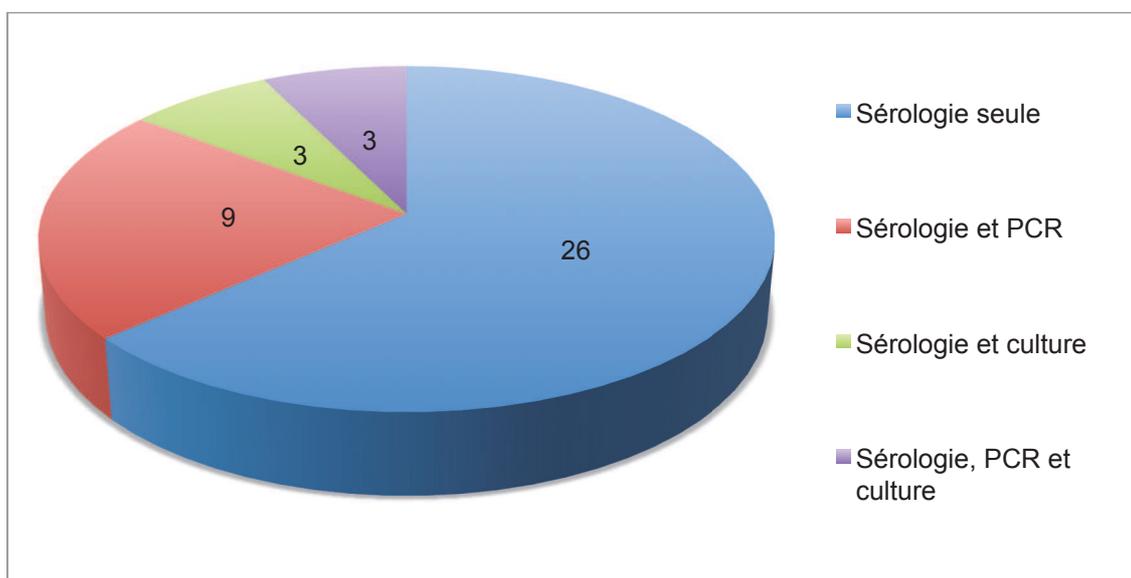
Le tableau 10 illustre le nombre de patients ayant des valeurs anormales pour les paramètres biologiques évalués.

Valeurs biologiques anormales	Nombre de patients
Thrombocytes < 150 G/L	27/41
Leucocytes > 10 G/L	19/41
ASAT > 50 U/L	33/41
ALAT > 50 U/L	35/41
Bilirubine totale > 18 µmol/L	27/41
Phosphatase alcaline > 130 µmol/L	27/41
Créatinine > 120 mL/min	21/41

Tableau 10 : Patients ayant des valeurs biologiques anormales

#### 4.5. Caractéristiques bactériologiques

Le graphique 18 illustre les techniques diagnostiques dont ont bénéficié les 41 patients étudiés.



Graphique 18 : Techniques diagnostiques utilisées

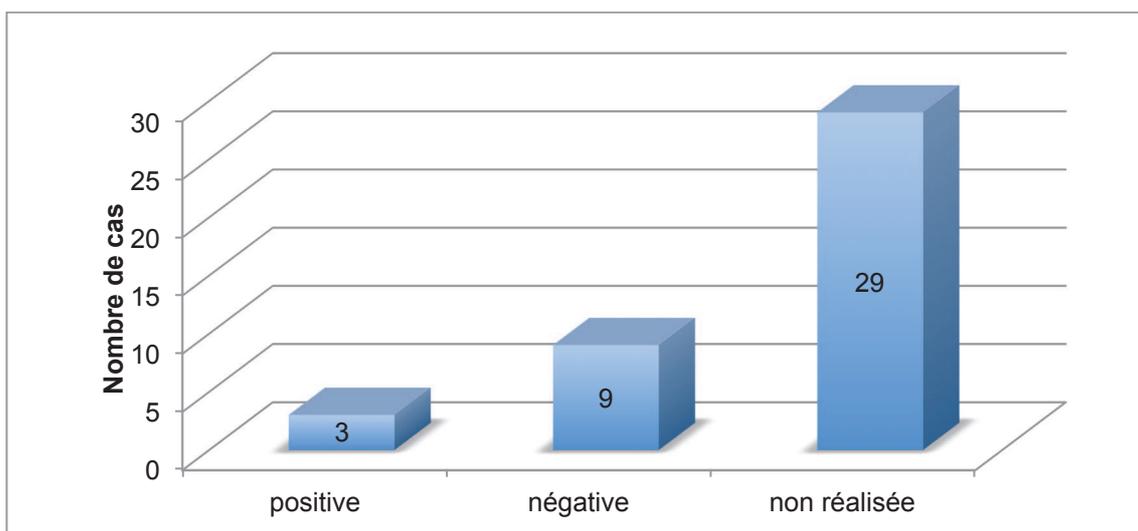
### 4.5.1. Culture

Six cultures ont été réalisées ; quatre sur prélèvement sanguin et deux sur prélèvements sanguin et urinaire. Les prélèvements ont été fait en moyenne 5 jours après les premiers symptômes.

Seules deux cultures sur prélèvement sanguin ont été rendues positives.

### 4.5.2. PCR en temps réel

La PCR en temps réel a été réalisée sur prélèvement sanguin pour 12 patients et s'est révélée positive pour 3 patients (Graphique 19).



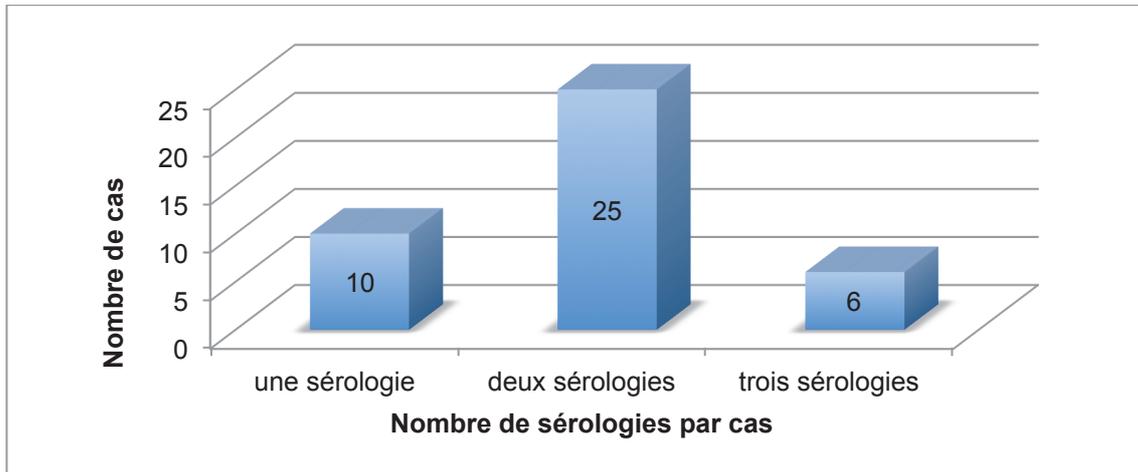
Graphique 19 : Diagnostic par PCR en temps réel

La moitié des PCR ont été réalisées au laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen, l'autre moitié a été envoyée au Centre de référence.

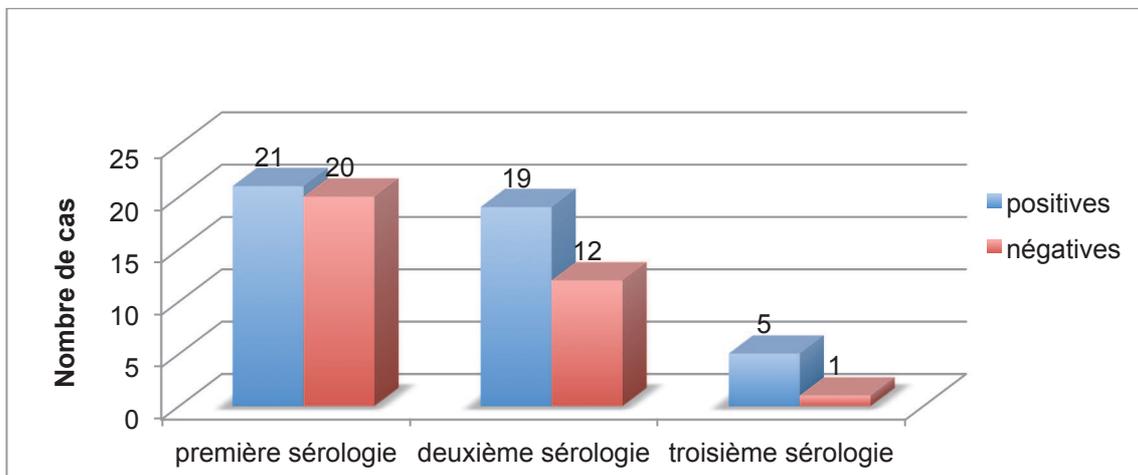
Les prélèvements ont été fait en moyenne 8 jours après le début de la maladie. Mais 3 PCR ont été réalisées au delà de 10 jours.

### 4.5.3. Sérologie par MAT

Trente et un patients sur 41 ont eu au moins deux sérologies par MAT (Graphique 20 et 21).



Graphique 20 : Nombre de patients ayant bénéficié d'un diagnostic sérologique par MAT



Graphique 21 : Résultats du diagnostic sérologique par MAT

Le tableau 11 précise les dates des différentes sérologies effectuées :

<b>Nombre de jours après les premiers symptômes</b>	<b>Première sérologie</b>	<b>Deuxième sérologie</b>	<b>Troisième sérologie</b>
<b>Moyenne (minimum-maximum)</b>	<b>7 (2-19) jours</b>	<b>26 (5-41) jours</b>	<b>52 (26-99) jours</b>

Tableau 11 : Dates des sérologies

Le tableau 12 relève les délais entre deux sérologies :

<b>Nombre de jours entre deux sérologies</b>	<b>Entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> sérologie</b>	<b>Entre la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> sérologie</b>
<b>Moyenne (minimum-maximum)</b>	<b>19 (3-35) jours</b>	<b>30 (15-80) jours</b>

Tableau 12 : Délais entre deux sérologies

L'envoi des sérologies au CNR des leptospiroses a permis neuf identifications de souches sur les 27 cas confirmés (selon l'OMS) en laboratoire.

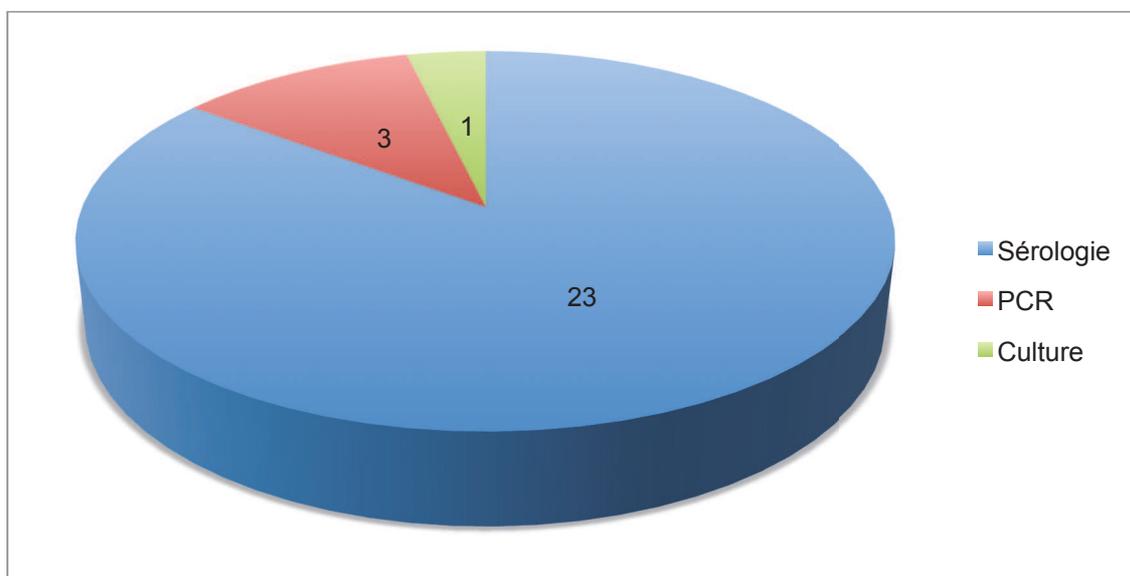
On retrouvait principalement le séro groupe Grippotyphosa (6 patients). Les trois autres cas appartenaient à des sérogroupes différents : Icterohaemorrhagiae (1 cas), Autumnalis (1 cas) et Castellonis (1 cas).

Les résultats bactériologiques obtenus pour les 41 patients sont résumés dans le tableau 13 ci dessous.

Cas	Année	Culture	PCR	Sérologie	Sérogroupe
n° 19	2007	+	Non faite	+	
n° 27	2004	+	Non faite	-	
n° 41	2010	-	+	+	Grippotyphosa
n° 1	2012	-	+	+	
n° 38	2006	-	+	-	
n° 4	2012	-	Non faite	+	Autumnalis
4 cas (n° 2, 3, 30 et 37)	2012 (n° 2, 3) 2010 (n° 37) 2004 (n° 30)	Non faite	-	+	
10 cas (n° 9, 11, 17, 23, 25, 28, 31, 33, 35, 39)	2011 à 1999	Non faite	Non faite	+	
5 cas (n° 8, 10, 26, 29, 34)	2011 à 2000	Non faite	Non faite	+	Grippotyphosa
n° 32	2002	Non faite	Non faite	+	Icterohaemorrhagiae
n° 36	1996	Non faite	Non faite	+	Castellonis
5 cas (n° 5, 6, 20, 21, 24)	2012 (n° 5, 6) 2007 (n° 20, 21) 2006 (n° 24)	Non faite	-	-	
9 cas (n° 7, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 22, 40)	2012 à 2004	Non faite	Non faite	-	

Tableau 13 : Tableau de synthèse des résultats bactériologiques

Le diagnostic bactériologique était réalisé principalement par sérologie : 23 patients des 27 cas confirmés (Graphique 22).



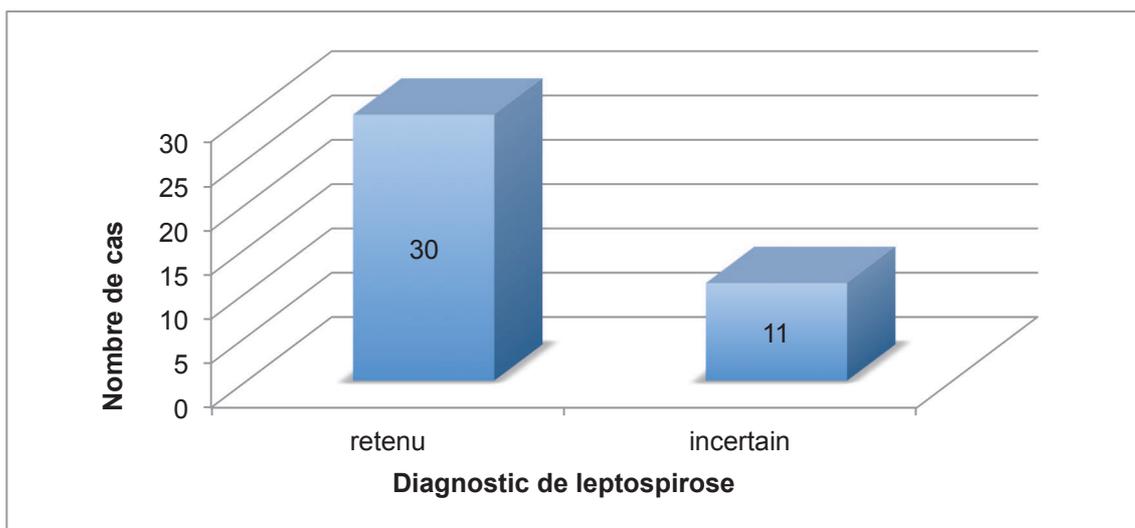
Graphique 22 : Confirmation bactériologique selon la méthode diagnostique

#### 4.6. Traitement

À l'entrée du patient, l'équipe médicale mettait en moyenne un à deux jours (sept jours maximum) pour évoquer un diagnostic de leptospirose et prescrire les premiers examens bactériologiques (PCR, sérologie, culture).

Le diagnostic a été posé selon les examens bactériologiques et selon l'analyse clinique du patient.

À la sortie du patient, ou en consultation en hôpital de jour pour le suivi (résultats tardifs de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> sérologie), les médecins ont confirmé le diagnostic de leptospirose dans 30 des 41 cas retenus pour l'étude (Graphique 23).



Graphique 23 : Diagnostic de sortie des 41 patients étudiés

Selon les diagnostics évoqués au cours de l'hospitalisation, un traitement antibiotique a été instauré chez 37 patients sur 41. Le délai de mise en route d'un traitement antibiotique efficace contre la leptospirose était en moyenne de deux à trois jours, ce délai allant jusqu'à 22 jours.

Dans la plupart des cas, l'antibiothérapie a été constituée de plusieurs antibiotiques administrés simultanément ou consécutivement ; elle était en moyenne d'une durée de douze jours (variant de 7 à 28 jours) (Tableau 14).

Type d'antibiothérapie	Nombre de cas
Absence d'antibiothérapie	4
Amoxicilline seule	10
Doxycycline	3
Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération (C3G)	2
Amoxicilline / C3G	8
C3G / doxycycline	2
2 antibiotiques parmi amoxicilline, pénicilline G, fluoroquinolone, métronidazole et cotrimoxazole	5
3 antibiotiques parmi amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, pénicilline M, C3G, aminoside et métronidazole	3
4 antibiotiques parmi amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique, C3G, aminoside, fluoroquinolone et métronidazole	4

Tableau 2 : Traitements antibiotiques

#### **4.7. Vaccination par Spirolept®**

Aucun des patients de l'étude n'avait été vacciné contre la leptospirose avant son hospitalisation. La vaccination a été conseillée à cinq des 39 patients (exclus un patient décédé et un enfant) : l'un étant exposé à un risque de leptospirose par son travail, les quatre autres s'étant infectés suite à un voyage (un cas en retour de Bornéo et un au retour de Thaïlande) ou à leur domicile (un retraité en contact régulier avec les rongeurs ou leur urine et un patient de 35 ans dont l'origine de la contamination n'a pas été retrouvée).

Dans l'un des cas, la vaccination n'a volontairement pas été proposée (risque d'induire une fausse sécurité chez ce patient adepte du canoë-kayak en rivière).

Parmi les cinq propositions de vaccination, seul un patient a été vacciné en hôpital de jour. Ce patient, ouvrier dans les espaces verts, s'était contaminé sur son lieu de travail.

## 5. Discussion

La leptospirose est une maladie diagnostiquée plus fréquemment ces dernières années au CHU de Rouen peut être parce que les cliniciens l'évoquent plus volontiers après avoir été confrontés à quelques cas mais aussi en raison de progrès récents des méthodes diagnostiques. La population concernée était essentiellement masculine ; les hommes pratiquent plus volontiers des activités de loisirs nautiques ou de jardinage et l'entretien des espaces verts. La moyenne d'âge était de 42 ans, avec un pic de 16 à 45 ans.

Le caractère saisonnier de la leptospirose, de juillet à novembre, habituellement décrit dans la littérature, était bien représenté dans notre étude (Abgueguen et *al.*, 2008).

Ces caractéristiques identifiées chez l'ensemble de nos patients sont comparables à celles décrites dans plusieurs études auparavant, telle que celle de Castor (2006).

Une blessure que ce soit une simple écorchure type piqûre d'insecte ou de puce, morsure d'araignée ou griffure de chat, ou que ce soit une plaie superficielle ou profonde type morsure de sangsue, de souris, ou coupure, est une porte d'entrée pour les leptospires. La notion de blessure était rare dans notre série par rapport aux études déjà publiées comme celle de Nardone et *al.* (2001) qui rapportait une porte d'entrée cutanée identifiée pour 82% des patients. La majorité des patients n'ayant pas été blessée avant ou pendant l'activité à risque, ceci suggère le passage des leptospires à travers la peau saine. Cependant, le caractère rétrospectif de cette étude limite son interprétation car la question de blessures n'était pas systématiquement posée et ces blessures ont également pu passer inaperçues.

Toute activité en contact avec les eaux douces ou les sols humides contaminés par les urines de rongeurs ou en contact avec des animaux infectés expose à un risque de leptospirose (Estavoyer et *al.*, 2001).

Ces facteurs d'exposition habituels de la leptospirose ont été retrouvés dans cette étude.

Les patients sans activité professionnelle étaient les plus représentés mais on observe plusieurs patients exerçant des professions à risque de leptospirose dans le domaine de l'agriculture ou de l'entretien des espaces verts. La majorité des cas à contamination professionnelle reconnaissait un possible contact indirect avec les rongeurs et/ou une proximité d'eau douce et stagnante sur leur lieu de travail. Toutefois le respect des mesures de protection recommandées pour ce type d'activité reste difficile à établir.

L'importance de l'exposition liée aux loisirs reflète l'évolution de l'épidémiologie de la leptospirose, évoluant d'une maladie professionnelle à une infection liée aux activités de loisirs en eau douce (Capek et Vaillant, 2004).

La baignade était la principale activité relevée.

La contamination en provenance d'une zone endémique était faible. Trois patients ont voyagé ensemble en Thaïlande et s'étaient baignés dans la même rivière. D'autres zones endémiques étaient également représentées : Guadeloupe (1 patient), Martinique (1 patient), Bornéo (1 patient) et Colombie (1 patient). Un quart des patients étudiés s'était contaminé lors d'une activité de loisirs en eau douce dans notre région alors que l'incidence de la leptospirose en Haute Normandie est faible (0,49 /100000 habitants en 2012) par rapport à d'autres régions.

L'exposition au domicile était essentiellement en zone rurale et la plupart des cas possédaient des animaux de compagnie. La contamination s'était faite au contact avec les animaux : chasse ou présence de rats indésirables au domicile ou possession de nouveaux animaux de compagnie (souris, rats, hérisson, boa, python,... ainsi que souris ou rats servant à l'alimentation de serpent). Le contact avec les rongeurs n'est pas toujours facile à retrouver.

Un contact avec de l'eau souillée a été déclaré pour quelques patients : nettoyage d'une citerne d'eau ouverte, entretien d'un conduit d'évacuation des eaux usées, manipulation de poisson dans un bassin extérieur ou une mare. La

moitié des patients déclarait un contact avec l'eau stagnante et/ou la présence de rongeurs sauvages à proximité de leur domicile. Le rôle des rongeurs dans l'épidémiologie de la leptospirose est bien connu. Les rongeurs sont un des réservoirs des leptospires et une séroprévalence importante a été détectée parmi les rongeurs en France métropolitaine (André-Fontaine, 2004). Cependant, d'autres réservoirs animaux existent tel que les chiens, les ovins et les bovins. Le contact avec ces animaux est connu comme un facteur de risque (Peyrethon, 2012).

Les symptômes généraux comme la fièvre et les myalgies étaient des signes facilement détectés par le patient lui même et ce sont eux qui l'ont amené à consulter. Au cours de l'hospitalisation, l'examen clinique et le bilan biologique révélaient diverses atteintes (hépatique, rénale et pulmonaire). L'atteinte pulmonaire était plus facilement décrite dès le début de la maladie, le patient repérant facilement une toux ou des difficultés respiratoires (dyspnée).

La définition des cas de leptospirose est particulièrement difficile et repose pour l'essentiel sur le diagnostic biologique, lui même complexe. La majorité des cas ont été confirmés par le laboratoire dans un délai minimum de 2 à 3 semaines. L'évolution de la leptospirose sous traitement antibiotique était plutôt favorable et sans séquelles (phase de guérison longue).

Nous avons relevé la présence de facteurs de risque accru de forme grave de leptospirose chez 16 patients. Comparativement aux 25 autres patients, ils ne présentaient pas de différences d'atteintes viscérales.

Chez ces patients, il existait une augmentation du risque d'hospitalisation en service de réanimation médicale. La durée moyenne du séjour était équivalente dans les deux groupes.

L'évolution clinique montrait un décès et un taux deux fois plus élevé de leptospirose compliquée (avec sepsis sévère) chez les sujets à risque de forme grave.

Les prélèvements effectués pour la culture et la PCR étaient conformes aux recommandations actuelles. Concernant les sérologies, la première était souvent précoce (7 jours, le MAT se positive à partir du 10<sup>ème</sup> jour) et la seconde « tardive » ; elle été réalisée 19 jours après la première, tandis qu'elle est recommandée 10 à 14 jours après.

Peu de cultures ont été réalisées car elles sont longues, difficiles et inhibées par l'antibiothérapie (Musso et Lascola, 2013). Deux sur les six demandes ont été rendues positives après 11 et 10 semaines d'incubation.

La PCR en temps réel est une technique rapide, sensible et disponible au CHU de Rouen. Réalisée dans les huit premiers jours de la maladie (phase initiale), elle permet un diagnostic rapide. Sur 12 PCR demandées, trois ont été positives (soit un quart des PCR, sachant que 3 PCR ont été réalisées plus de 10 jours après le début de la maladie). Elle était peu utilisée dans notre étude car récemment mise en place (depuis début 2011) ; mais la plupart des patients auraient pu bénéficier de cette technique diagnostique car ils se présentaient au CHU dans un délai inférieur à huit jours après l'apparition des premiers symptômes. Un diagnostic a pu être confirmé grâce à la PCR (cas n° 38, culture et sérologie étaient négatives).

La sérologie par MAT est le test de référence, le plus souvent utilisé au laboratoire de bactériologie. Tous les patients étudiés ont bénéficié de cette technique, 26 ont eu au moins une sérologie positive. La majorité des cas de leptospirose en métropole sont diagnostiqués par sérologie MAT (Picardeau et Bourhy, 2012). Deux sérums au minimum sont nécessaires pour une interprétation fiable et une identification du sérogroupe. Seulement trois quarts des cas avaient deux ou trois sérologies de MAT réalisées. Ainsi, peu de sérologies permettaient à une identification du sérogroupe (9 souches). Six d'entre eux appartenaient au sérogroupe Grippotyphosa, 2<sup>ème</sup> sérogroupe le plus fréquent en métropole après Icterohaemorrhagiae. Deux autres sérogroupe en métropole ont été détecté : Icterohaemorrhagiae (1 cas) et

Castellonis (1 cas). Un sérotype Autumnalis a été identifié chez un patient de retour de Thaïlande.

Ainsi, pour toute demande de culture, il faut conseiller d'y ajouter une demande de PCR.

L'instauration d'un traitement antibiotique efficace contre la leptospirose était souvent rapide. Mais les résultats sérologiques étant disponibles trois à quatre semaines plus tard, ce délai pouvait plus être long en cas de diagnostic différentiel avec une arbovirose ou un paludisme ne nécessitant pas d'antibiothérapie. De même, le diagnostic restant incertain en début d'hospitalisation, l'antibiothérapie était peu adaptée au traitement d'une leptospirose et souvent constituée de plusieurs antibiotiques. Sinon une fois le diagnostic confirmé, l'antibiothérapie correspondait aux recommandations et consistait en la prescription d'une  $\beta$ -lactamine pour une durée de prescription de 7 à 10 jours, là aussi selon les recommandations (CMIT, 2014).

Si le traitement curatif par antibiotique est généralement efficace, les mesures de prévention en population générale telle que la vaccination (ou l'antibioprophylaxie) sont extrêmement restreintes. La vaccination a été peu conseillée parmi les cas de cette étude. De plus, le prix du Spirolept® (non remboursé par la sécurité sociale) peut être un frein à la vaccination.

En terme d'enjeux de santé publique, la leptospirose reste une maladie relativement rare en France métropolitaine. Cependant, c'est une pathologie qui présente un caractère de gravité certain, nécessitant le plus souvent une hospitalisation voire même des soins de réanimation médicale et dans 5 à 10% des cas, elle peut entraîner le décès.

### **III. Conseils à la population générale**

#### **1. La gestion des risques à domicile**

L'hygiène personnelle est la première des mesures de protection. Le lavage des mains est indispensable après tout travail en milieu extérieur ou tout contact avec les animaux.

En cas de blessure, laver et désinfecter la plaie puis la protéger du contact de l'eau jusqu'à cicatrisation.

Il est préférable de boire l'eau provenant du circuit de distribution contrôlé ou l'eau minérale ou l'eau de source en bouteille.

##### **1.1. Auprès des animaux domestiques** (André-Fontaine, 2004)

La maladie est rare chez le chat mais est plus fréquente chez le chien, notamment en cas d'activité de chasse ou de promenade en zone humide et sauvage. La leptospirose, chez le chien, est globalement maîtrisée par l'utilisation du vaccin.

L'arrivée à domicile des nouveaux animaux de compagnie (rats, souris et autres rongeurs) constitue un risque de leptospirose majeur ; en effet le commerce de ces animaux se développe hors de tout contrôle sanitaire.

Pour la manipulation d'animaux d'élevage, le port systématique de vêtement de protection, de gants et de bottes est recommandé (Annexe 5).

##### **1.2. Auprès des animaux sauvages** (Dalvai, 2009)

La dératisation doit être pratiquée en milieu urbain comme en milieu rural. Elle doit s'accompagner d'actions de lutte contre la prolifération des rongeurs :

- La réduction des sites d'habitation des rongeurs repose sur la lutte contre les encombrants déposés sur la voie publique et la limitation des ouvertures des logements ou autres bâtiments où les rongeurs pourraient pénétrer. La pose de grilles anti-rongeurs peut être une solution.

- La réduction de l'accès à la nourriture et à l'eau peut être menée par la gestion des poubelles (respect des systèmes de fermeture des locaux de stockage des poubelles, fermeture systématique des sacs poubelles et ramassage régulier). Elle passe également par le ramassage des fruits tombés à terre chez le particulier (arbres fruitiers dans les jardins) et le nettoyage et pelage des fruits consommés.

En cas de contact avec un animal sauvage (par exemple lors du recueil des animaux blessés) ou cadavre, le port de gants est indispensable (Annexe 6).

### **1.3. Concernant les activités en milieu extérieur** (Dalvai, 2009)

Il est nécessaire de rappeler à la population (notamment personnes en retraite, utilisateurs de jardins familiaux) que le jardinage doit s'effectuer avec le port de bottes (voire cuissardes si rivière ou mare) et de gants pour éviter tout contact possible avec l'eau douce, la boue, la terre humide, ...

Sont aussi concernés tous les particuliers amenés à faire un rangement ou nettoyage de caves, hangars ou tout autre bâtiment extérieur. Le port de vêtements adaptés (combinaisons imperméables), gants et bottes ainsi que des lunettes de protection est conseillé pour tous travaux en milieu extérieur possiblement contaminés par les urines de rongeurs (Annexe 7).

## **2. La gestion des risques en cas d'activités de loisirs** (Dalvai, 2009) (Acha et Szyfres, 2005) (Ministère de la santé et des solidarités, 2005)

Les mesures envisagées pour protéger les personnes pratiquant des activités de loisirs en eau douce, seules ou en association, reposent sur l'information et l'éducation.

Des documents d'information peuvent être diffusés dans le secteur médical (cabinet médical) et paramédical (officine), dans les associations sportives (aviron, canoë-kayak, voile, pêche) ainsi qu'auprès des bases de loisirs nautiques (lac) proposant baignade, promenade en barque, pédalo, ski nautique, « stand up paddle »...

Les adeptes des sports nautiques qui pratiquent dans un cadre institutionnel (clubs) sont probablement mieux informés que les personnes pratiquant occasionnellement.

Lors des activités de loisirs en eau douce, il faut protéger toute blessure par un pansement imperméable, ainsi que procéder à une désinfection à la fin de l'activité après retrait du pansement. Dans le cas d'une nouvelle blessure (au cours de l'activité à risque), le lavage et la désinfection de la plaie doivent se faire rapidement.

En cas de syndrome pseudo-grippal et/ou de fièvre survenant après ce type d'activité, il est nécessaire de consulter rapidement un médecin en lui signalant l'activité à risque.

Dans le cadre d'un voyage à l'étranger, notamment en zone tropicale et endémique de la leptospirose, il est conseillé d'éviter de marcher dans les eaux de crue et de se baigner dans des cours d'eau douce pouvant être contaminées. Les activités en eau douce sont donc déconseillées dans ces zones endémiques.

Il est nécessaire d'informer les pratiquants de raids nature, notamment en régions d'outre mer, avant la course des consignes de prudence et de proposer des moyens de désinfection. Dans ce cadre, il peut être proposé une chimioprophylaxie par antibiotique.

## IV. Conclusion

La leptospirose est une anthroponose saisonnière, due à la bactérie *Leptospira*. Elle est transmise par contact cutanéomuqueux avec l'eau souillée par les urines de rongeurs ou par contact direct avec ces urines. Son expression clinique varie d'un syndrome pseudo-grippal (forme anictérique) à une insuffisance rénale ou/et hépatique (forme ictérique) nécessitant une hospitalisation et pouvant être létale dans 5 à 10% des cas.

Cette maladie présente sur tous les continents est endémique en zone tropicale. Sa fréquence en France métropolitaine est rare mais en augmentation ces dernières années.

Le diagnostic clinique est difficile, car peu spécifique. Ce sont les analyses bactériologiques qui confirment le diagnostic de leptospirose. Les examens bactériologiques reposent essentiellement sur la PCR à la phase initiale et la sérologie par microagglutination. La PCR apporte un diagnostic rapide. La sérologie par MAT (2 sérologies au moins) permet la détermination du sérotype responsable de l'infection. Ce sérotype est essentiel dans le recueil des informations du CNR pour la surveillance de la leptospirose.

Le traitement repose sur une antibiothérapie par  $\beta$ -lactamines ou doxycycline, ainsi que sur un traitement symptomatique. La période de guérison peut être longue (plusieurs semaines) mais le plus souvent sans séquelles.

Historiquement associée à un risque professionnel, la leptospirose s'étend désormais à l'ensemble de la population au travers des activités de loisirs. Au vu de l'augmentation des pratiques nautiques ces dernières années, il paraît important d'informer et d'éduquer la population concernée au risque de leptospirose et aux mesures de prévention adaptées. La prévention repose aussi sur des mesures individuelles de protection des sujets exposés et la vaccination des professionnels exposés.

## Bibliographie

- Abadia, G., G. André-Fontaine, G. Baranton, M. Bonnier, F. Dantoine, I. Capek, J.M. Estavoyer, et al. "Rapport Du Groupe de Travail Du Conseil Supérieur D'hygiène Publique de France - Nouvelles Recommandations À La Prévention Du Risque Chez Les Personnes Exposées À La Leptospirose," 2005.  
[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Nouvelles\\_recommandations\\_relatives\\_a\\_la\\_prevention\\_du\\_risque\\_chez\\_les\\_personnes\\_exposees\\_a\\_la\\_leptospirose\\_CSH\\_PF\\_18\\_mars\\_2005\\_.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Nouvelles_recommandations_relatives_a_la_prevention_du_risque_chez_les_personnes_exposees_a_la_leptospirose_CSH_PF_18_mars_2005_.pdf).
- Abgueguen, P., V. Delbos, J. Blanvillain, J.M. Chenebault, J. Cottin, S. Fanello, and É. Pichard. "Clinical Aspects and Prognostic Factors of Leptospirosis in Adults. Retrospective Study in France." *British Infection Society*, no. 57 (2008): 171–78.
- Abgueguen, P., and É. Pichard. "Leptospirose." *La Revue Du Praticien* 59 (2009): 665–73.
- Acha, P.N., and B. Szyfres. "Leptospirose." In *Zoonoses et Maladies Transmissibles Communes À L'homme et Aux Animaux (3e Édition Volume 1)*, 121–30. Oie, 2005.
- André-Fontaine, G. "Leptospiroses Animales." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)*, no. 12 (2004): 1–3.
- Aubry, P., and B.A. Gaüzère. "Leptospiroses." *Médecine tropicale*, 2013.  
<http://medecinetropicale.free.fr/cours/leptospirose.pdf>.
- Aviat, F., B. Blanchard, V. Michel, B. Blanchet, C. Branger, J. Hars, F. Mansotte, et al. "Leptospira Exposure in the Human Environment in France : A Survey in Feral Rodents and in Fresh Water." *Comparative Immunology Microbiology & Infectious Diseases*, no. 32 (2009): 463–76.

Baranton, G., and D. Postic. "La Leptospirose En France de 2001 À 2003." Institut de veille sanitaire (InVS), 2005.

<http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/leptospirose.pdf>.

Baranton, G., D. Postic, and O. Dauwalter. "Chapitre 93 - Leptospira." In *Précis de Bactériologie Clinique (2e Édition)*, 1507–20. Eska, 2007.

Bourhy, P., P. Hochedez, and M. Picardeau. "Leptospirose." *EMC - Maladies Infectieuses* 9, no. 1 (2012): 1–12.

Brett-Major, D.M., and R. Coldren. "Antibiotics for Leptospirosis (Review) - The Cochrane Collaboration." Wiley, 2012.

Capek, I., and V. Vaillant. "Leptospirose En France Métropolitaine : Été 2003." Institut de veille sanitaire (InVS), 2004.

[http://www.invs.sante.fr/publications/2004/leptospirose/rap\\_leptosirose.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2004/leptospirose/rap_leptosirose.pdf).

Caron, V. "Leptospirose et Milieu Professionnel." *Documents Pour Le Médecin de Travail*, no. 120 (2009): 485–89.

Castor, C. "Étude Descriptive et Prospective de L'incidence de La Leptospirose En Aquitaine, Juin 2004 À Décembre 2006." Institut de veille sanitaire (InVS), 2006. [http://www.inma.fr/files/piece\\_jointe/fr/77.pdf](http://www.inma.fr/files/piece_jointe/fr/77.pdf).

Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT). "Chapitre 80 - Leptospiroses." In *Maladies Infectieuses et Tropicales, E. Pilly (24e Édition)*, 333–34. CMIT Alinéa plus, 2014.

Dalvai, J. “La Leptospirose : Propositions Pour Une Stratégie de Gestion Des Risques En Martinique et En Guadeloupe.” Ecoles des hautes études en santé publique (EHESP), 2009.

<http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Ehesp/Memoires/igs/2009/dalvai.pdf>.

Direction générale de la santé, Sous-direction prévention des risques infectieux. “Leptospirose.” Ministère des affaires sociales, 2013.

<http://www.sante.gouv.fr/leptospirose.html>.

Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. “Vaccination Contre La Leptospirose.” In *Guide Des Vaccinations (édition 2012)*, 123–27. Varia, 2012.

Estavoyer, J.M., T.A. Tran, and B. Hoen. “Leptospiroses.” *La Revue Du Praticien* 51 (2001): 2086–90.

“Glean.” Accessed April 7, 2014. <http://www.glean-lepto.org/>.

Glynn, K., R. Hartskeel, A. Ko, and F. Meslin. “Leptospirose -Manuel - Contrôle Des Maladies Transmissibles - 19ème Édition.” Fondation Mérieux, 2008.

<http://www.globe-network.org/sites/default/files/leptospirosis.pdf>.

Gouvernement du Canada. “Leptospirose,” 2014. <http://voyage.gc.ca/voyager/sante-securite/maladies/leptospirose>.

Grosset-Janin, A., X. Nicolas, and A. Saraux. “Sport and Infectious Risk : A Systematic Review of the Literature over 20 Years.” *Médecine et Maladies Infectieuses* 42, no. 11 (2012): 533–44.

Haute autorité de santé (HAS). “Diagnostic Biologique de La Leptospirose - Rapport D'évaluation Technologique - Juin 2011.” HAS, 2011. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic\\_biologique\\_de\\_la\\_leptospirose\\_-\\_rapport\\_devaluation\\_2011-08-05\\_12-35-31\\_268.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_rapport_devaluation_2011-08-05_12-35-31_268.pdf).

Institut national de recherche et de sécurité (INRS). “Leptospira Interrogans - Agent de La Leptospirose.” Institut national de recherche et de sécurité (INRS), 2011. [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCLEPTOSPIROSE?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCLEPTOSPIROSE?OpenDocument).

Institut national de recherche et de sécurité (INRS). “Zoonoses En Milieu Professionnel.” Institut national de recherche et de sécurité (INRS), 2009. <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=DW%2064>.

Jaulhac, B., S. de Martino, and C. Le Brun. “Chapitre 37 - Bactéries Spirales.” In *Bactériologie Médicale (2e Édition)*, 475–505. Elsevier Masson, 2011.

Laurent, D, C Chirouze, A. C Galois, C Lion, T May, and C Rabaud. “La Leptospirose : Étude Clinique et Microbiologique À Propos de 11 Cas.” *Médecine et Maladies Infectieuses* 34 (2004): 42–47.

Lernout, T., P. Bourhy, L. Collet, E. Durquét, A. Achirafi, and L. Filleul. “La Leptospirose, Une Maladie À Surveiller À Mayotte (France). Résultats D'une Étude de Séroprévalence.” *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)*, no. 32 (2013): 402–7.

Levett, P.N., and D.A. Haake. “Chapitre 240 - Leptospira Species (Leptospirosis).” In *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7e Edition Volume 2)*, 3059–65. Churchill livingstone, 2009.

Mailloux, M. "Cours Sur Les Leptospiroses À L'istituto Superiore Di Sanita." Istituto superiore di sanita, 1985.

[http://www.iss.it/binary/publ/cont/Pag369\\_375Vol21N31985Comp.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/Pag369_375Vol21N31985Comp.pdf).

Michalopoulos, A., G. Pappas, E. Papadakis, T. Christoforatos, P. Malamos, C. Koumoudiou, and G. Chalevelakis. "Leptospirosis in a European Intensive Care Unit." *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, no. 42 (2010): 69–71.

Ministère de la santé et des solidarités, Direction générale de la santé. "Avis Du Conseil Supérieur D'hygiène Publique de France, Relatif Aux Recommandations Pour La Prévention de La Leptospirose En Population Générale - Séance Du 30 Septembre 2005." Ministère de la santé et des solidarités, 2005.

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis\\_du\\_CSHPF\\_du\\_30\\_septembre\\_2005\\_relatif\\_aux\\_recommandations\\_pour\\_la\\_prevention\\_de\\_la\\_leptospirose\\_en\\_population\\_generale.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CSHPF_du_30_septembre_2005_relatif_aux_recommandations_pour_la_prevention_de_la_leptospirose_en_population_generale.pdf).

Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, Direction générale de la santé. "Avis Du Conseil Supérieur D'hygiène Publique de France Section Maladies Infectieuses, Relatif Aux Recommandations Pour La Prévention de La Leptospirose En Cas D'activité Professionnelle À Risque - Séance Du 18 Mars 2005." Ministère des solidarités, de la santé et de la famille, 2005.

[http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis\\_du\\_18\\_mars\\_2005\\_relatif\\_aux\\_recommandations\\_pour\\_la\\_prevention\\_de\\_la\\_leptospirose\\_en\\_cas\\_d\\_activite\\_professionnelle\\_a\\_risque.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_18_mars_2005_relatif_aux_recommandations_pour_la_prevention_de_la_leptospirose_en_cas_d_activite_professionnelle_a_risque.pdf).

Musso, D., and B. Lascola. "Diagnostic Biologique de La Leptospirose." *Revue Francophone Des Laboratoires*, no. 449 (2013): 39–46.

- Nardone, A., C. Campese, and I. Capek. “Les Facteurs de Risque de Leptospirose En France : Une Étude Cas-Témoins Nationale, Juillet 1999 - Février 2000.” Institut de veille sanitaire (InVS), 2001.  
[http://www.invs.sante.fr/publications/2003/leptospirose/rapport\\_leptospirose.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/leptospirose/rapport_leptospirose.pdf)
- “OMS | Les Maladies Liées À L'eau.” *WHO*. Accessed April 7, 2014.  
[http://www.who.int/water\\_sanitation\\_health/diseases/leptospirosis/fr/](http://www.who.int/water_sanitation_health/diseases/leptospirosis/fr/)
- Organisation mondiale de la santé (OMS). “La Leptospirose : Un Problème de Santé Publique Émergent.” *Relevé Épidémiologique Hebdomadaire* 86, no. 6 (2011): 45–50.
- Organisation mondiale de la santé (OMS), Département des maladies transmissibles - Surveillance et action. “Normes Recommandées Par l'OMS Pour La Surveillance - 2ème Édition.” OMS, 2000.  
[http://data.unaids.org/publications/irc-pub04/surveillancesstandards\\_fr.pdf](http://data.unaids.org/publications/irc-pub04/surveillancesstandards_fr.pdf)
- Peyrethon, C. “Leptospirose – Quels Moyens de Prévention En Milieu Professionnel ?” *Archives Des Maladies Professionnelles et de L'environnement* 73 (2012): 37–47.
- Picardeau, M. “Diagnosis and Epidemiology of Leptospirosis.” *Médecine et Maladies Infectieuses*, no. 43 (2013): 1–9.
- Picardeau, M., and P. Bourhy. “Rapport D'activité Année 2012.” Centre national de référence de la leptospirose, 2012.  
<http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-00004r-004/ra2012cnrleptoshortv.pdf>

Société française de microbiologie (SFM). "Chapitre 36 - Leptospira Spp." In *Référentiel En Microbiologie Médicale (Rémic) (4e Édition)*, 229–31. SMF, 2010.

World health organization (WHO). "Human Leptospirosis : Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control." WHO, 2003.

[http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EPH\\_2002.23.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf).

World health organization (WHO), Regional office for south-east Asia.

"Leptospirosis - Fact Sheet." WHO. Accessed April 7, 2014.

[http://www.searo.who.int/about/administration\\_structure/cds/CDS\\_leptospirosis-Fact\\_Sheet.pdf](http://www.searo.who.int/about/administration_structure/cds/CDS_leptospirosis-Fact_Sheet.pdf).

# Annexes

## Annexe 1 : Normes recommandées par l'OMS pour la surveillance de la leptospirose

Normes de surveillance OMS WHO/CDS/CSR/ISR/99.2

### A27 Leptospirose

#### JUSTIFICATION DE LA SURVEILLANCE

La leptospirose est une zoonose présente dans le monde entier, qui survient plus fréquemment dans les pays à climat sub-tropical ou tropical, souvent de manière saisonnière et en relation avec certaines professions, parfois sous la forme de flambées épidémiques. De nombreuses espèces domestiques ou sauvages peuvent être à l'origine de l'infection par l'un des nombreux sérovars de *Leptospira*. L'infection se transmet aux êtres humains par contact direct avec l'urine des animaux infectés ou par contact avec un environnement contaminé par cette urine, principalement les eaux de surface, le sol et les plantes. Chez l'homme la gravité de la maladie va de modérée à mortelle. La leptospirose est une affection qui est probablement sous-notifiée dans de nombreux pays à cause de la difficulté du diagnostic clinique et du manque de services de laboratoire. La surveillance fournit une base pour des stratégies d'intervention en santé publique humaine et vétérinaire.

#### DÉFINITION DE CAS RECOMMANDÉE

##### Description clinique

Maladie fébrile aiguë comportant des céphalées, des myalgies et une prostration associées à n'importe lequel des symptômes suivants :

- injection conjonctivale
- irritation méningée
- anurie ou oligurie et/ou protéinurie
- ictère
- hémorragies (intestinales ou notoirement pulmonaires dans certains endroits)
- arythmie ou insuffisance cardiaque
- éruption cutanée **et**
- des antécédents d'exposition à des animaux infectés ou à un environnement contaminé par de l'urine d'animaux.

Les autres symptômes fréquents sont les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée et les arthralgies.

##### Critères de laboratoire pour le diagnostic

- isolement (et typage) à partir du sang ou d'autres échantillons biologiques par culture des leptospires pathogènes
- sérologie positive, de préférence établie par une épreuve de microagglutination microscopique utilisant un panel de souches de leptospires pour avoir des antigènes qui, dans l'idéal, sont représentatifs des souches existant localement.

##### Classification des cas

**Suspect :** Cas compatible avec la description clinique.

**Probable :** Ne s'applique pas.

**Confirmé :** Cas suspect confirmé par un laboratoire compétent.

**Remarque :** Il est difficile de poser le diagnostic clinique de leptospirose dans des régions où des maladies à symptômes similaires surviennent fréquemment.

#### SURVEILLANCE RECOMMANDÉE

Notification immédiate des cas individuels suspects ou confirmés, du niveau périphérique (hôpital/ généraliste/ laboratoire) vers le niveau intermédiaire. Chaque cas doit faire l'objet d'une enquête.

Notification mensuelle systématique des données cumulatives du niveau intermédiaire vers le niveau central. La sérosurveillance peut fournir des

informations sur la présence éventuelle de la leptospirose dans certaines régions ou au sein de certaines populations.

**Au niveau international :** La *Société internationale pour la Leptospirose (International Leptospirosis Society)*\* rassemble au niveau mondial les données concernant la survenue de la maladie.

\* Koninklijk Tropen Instituut – Département de la Recherche biomédicale, Laboratoire NH Swellengrebel, Melbergdreef 39, 1105 AZ Amsterdam, Pays-Bas.

#### MINIMUM D'INFORMATIONS À RECUEILLIR

##### Données relatives aux cas pour l'enquête et la notification

- âge, sexe, informations géographiques, profession
- symptômes cliniques (morbidité, mortalité)
- hospitalisation (O/N)
- antécédents et lieu de l'exposition (contact avec un animal, environnement)
- données microbiologiques et sérologiques
- date du diagnostic
- précipitations, inondations.

##### Données cumulatives à notifier

- nombre de cas
- nombre d'hospitalisations
- nombre de décès
- nombre de cas par type de leptospirose (séovar/ sérogroupe incriminé).

#### ANALYSE DES DONNÉES, PRÉSENTATION ET RAPPORTS RECOMMANDÉS

- nombre de cas en fonction de l'âge, du sexe, de la profession, de la zone, de la date de début de la maladie, des séovars/ sérogroupe incriminés, de la source d'infection (présumée), des conditions de transmission (graphiques, tableaux, cartes)
- distribution de la fréquence des signes et symptômes par cas et séovar incriminé (tableaux)
- rapports sur les flambées épidémiques, les mesures de prévention, surveillance de la population humaine et des populations d'animaux sauvages et domestiques.

#### PRINCIPALES UTILISATIONS DES DONNÉES DANS LE PROCESSUS DÉCISIONNEL

- évaluer l'ampleur du problème dans les différentes régions, les divers groupes à risques et selon les situations et les régions
- identifier les flambées épidémiques
- identifier les sources animales de contamination
- suivre l'apparition de la leptospirose dans de nouvelles régions et de nouveaux groupes (professionnels) à risque
- concevoir des méthodes rationnelles de lutte et de prévention
- identifier les nouveaux séovars et leur répartition
- donner des informations sur les séovars locaux pour obtenir un panel représentatif pour les épreuves de microagglutination.

### **ASPECTS SPÉCIFIQUES**

L'anamnèse du malade peut donner des indices sur les sources de contamination et les conditions de transmission. La sérologie par microagglutination microscopique peut donner des informations présomptives sur les sérogroupes pathogènes. Il faut donc essayer d'isoler les leptospires et de typer les isolats pour identifier les sérovars qui circulent localement.

### **PERSONNES/SERVICES À CONTACTER**

#### **Dans les bureaux régionaux**

Voir en pages 20 à 25 les personnes ou les services à contacter dans les régions

#### **Au Siège : 20 avenue Appia CH-1211 Genève 27, Suisse**

Département des Maladies transmissibles - Surveillance et Action (CSR)

Courrier électronique : [cosivio@who.ch](mailto:cosivio@who.ch) / [outbreak@who.ch](mailto:outbreak@who.ch)

Téléphone : (41 22) 791 2531 / 4687 / 2111

Télécopie : (41 22) 791 4893 / 0746 à l'attention de CSR.

## Annexe 2 : fiche de renseignements accompagnant la demande de diagnostic de leptospirose au CNR



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  
(nom, téléphone et fax) : .....

Cachet du Laboratoire ou Service hospitalier

.....  
.....

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
- Syndrome méningé
- Syndrome algique
- Injection conjonctivale
- S. neuro-encéphalitique
- Atteinte oculaire
- Autres à préciser :

- Atteinte rénale
- Ictère
- Atteinte hépatique
- Atteinte pulmonaire
- Taux de plaquettes :
- Uvéite

Blessure ou écorchure dans le mois précédent la maladie :

Contact avec les animaux :

- Rongeurs
- Chiens
- Bovins
- Rats
- Chevaux
- Porcs
- Autres : .....

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

- Bain
- Pêche
- Aquaculture
- En rivière
- Lac ou étang
- Autre à préciser : .....
- 
- Sports nautiques à préciser :
- Canôe, kayak
- Dériveur
- Planche à voile
- Chute accidentelle
- Rafting, canyoning
- Autres : .....
- 

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

Traitement antibiotique :

- Oui
  - Non
- Nature et Date : .....

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

Annexe 3 : fiche de renseignements accompagnant la demande de diagnostic de leptospirose au laboratoire de bactériologie du CHU de Rouen

Laboratoire de Bactériologie – Parasitologie  
Hôpital Charles Nicolle  
76031 ROUEN Cedex

**Fiche accompagnant le prélèvement pour le diagnostic de leptospirose**

Date de l'envoi :

Cachet du médecin ou formation hospitalière :

Nom : Prénom :  
Age : Sexe :  
Lieu d'habitation : Code postal :  
Profession : ou Occupations :

Date de début de la maladie (JJ/MM/AAAA) :  
Date du prélèvement (JJ/MM/AAAA) :

Des cultures ont-elles été effectuées ?  Hémocultures  L.C.R.  Urines

**Symptomatologie :**  S. fébrile  S. algique  Suspicion d'hépatite virale  
 S. méningé  S. rénaux  Hépatite toxique  
 Infection conjonctivale  Ictère  Autres (préciser) :  
 S. neuro-encéphalitique  Troubles de coagulation (plaquettes :....)

**Contact avec des animaux :**

Rongeurs : Rats :  
Chiens : Chevaux :  
Bovins : Porcs :  
Autres (préciser) :

**Contact avec l'eau douce (préciser) :**

Nature :  bains  pêche  sports nautiques  autres :  
Lieu :  en rivière  lac  étang  plan d'eau  autres :  
Voyages Outre-mer récents :  
Thérapeutique antibiotique :  oui → Date : Nature :  
 non

A envoyer à : Institut Pasteur – Laboratoire des Leptospores – 28 Rue du Docteur Roux – 75724 Paris Cedex 15  
Tél. : 01.45.68.83.37

Annexe 4 : fiche de renseignement utilisée pour l'étude (3 pages)

## + Renseignements cliniques et biologiques

NOM Prénom ..... Lieu d'habitation .....

Année de naissance ..... Profession .....

Année d'hospitalisation ..... Age ..... Service initial d'hospitalisation .....

Sexe            FEMININ                            MASCULIN            Passage en Réa            OUI            NON

<p><b>Symptomatologie</b> Terrain à risque accru de Age &gt;60 ans / alcool / diabète / insuffisance rénale</p> <p>Délai entre les premiers symptômes et l'hospitalisation : .....</p> <p>Symptômes au début des signes le : .....</p>	<p>forme grave : antécédent atteinte hépatique / immunodépression</p> <p>Motif d'hospitalisation : .....</p> <p>Symptômes au cours de l'hospitalisation le : .....</p>
--	--

<p><input type="radio"/> Atteinte neurologique (syndrome méningé)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte hépatique (ictère, hépatosplénomégalie)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte rénale (insuffisance rénale)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte oculaire (conjonctivite, uvéite, chorioretinite, ...)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte cutanée (rash, érythème)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte pulmonaire (toux, hémoptysie)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte cardiologique (myocardite, atteinte coronarienne)</p> <p><input type="radio"/> Hémorragies cutanéomuqueuses</p> <p><input type="radio"/> Adénopathies</p> <p><input type="radio"/> Autres : .....</p>	<p><input type="radio"/> Atteinte neurologique (syndrome méningé)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte hépatique (ictère, hépatosplénomégalie)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte rénale (insuffisance rénale)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte oculaire (conjonctivite, uvéite, chorioretinite, ...)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte cutanée (rash, érythème)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte pulmonaire (toux, hémoptysie)</p> <p><input type="radio"/> Atteinte cardiologique (myocardite, atteinte coronarienne)</p> <p><input type="radio"/> Hémorragies cutanéomuqueuses</p> <p><input type="radio"/> Adénopathies</p> <p><input type="radio"/> Autres : .....</p>
---	---

Contact avec les animaux	
DIRECT	INDIRECT
<p><input type="radio"/> Rongeurs : .....</p> <p><input type="radio"/> Rats</p> <p><input type="radio"/> Chiens</p> <p><input type="radio"/> Chevaux</p> <p><input type="radio"/> Bovins</p> <p><input type="radio"/> Porcs</p> <p><input type="radio"/> Autres : .....</p>	

Blessures ou écorchures dans le mois :	OUI	NON
Détails : .....		
Voyage(s) en pays à risque dans le mois :	OUI	NON
Détails : .....		
<b>Contact avec l'eau douce et activité</b>		
Eau douce		Activité
<input type="radio"/> Bain <input type="radio"/> Pêche <input type="radio"/> Aquaculture <input type="radio"/> En rivière <input type="radio"/> Lac ou étang <input type="radio"/> Autres : .....	<input type="radio"/> Sport nautique : ..... <input type="radio"/> Canoë, kayak <input type="radio"/> Dériveur <input type="radio"/> Planche à voile <input type="radio"/> Rafting, canyoning <input type="radio"/> Chute accidentelle <input type="radio"/> Autres : .....	

<b>Prélèvements</b>		
Nature du/des prélèvement(s) :		
<input type="radio"/> Hémoculture <input type="radio"/> LCR <input type="radio"/> Urine		
Culture :	OUI	NON
Délai de culture : .....		
Résultat : .....		
PCR :	OUI	NON
Résultat : .....		
Sérologie :		
Nombre de sérum : .....		
Résultat(s) :		
Sérum n°1	Sérum n°2	Sérum n°3
POSITIF      NEGATIF	POSITIF      NEGATIF	POSITIF      NEGATIF
Sérogroupe : .....		

Paramètres biologiques	
Sang	Normal
Leucocytes : .....	4 à 10 G/L
Plaquettes : .....	150 à 400 G/L
ASAT : .....	10 à 50 U/L
ALAT : .....	10 à 50 U/L
Bilirubine total : .....	2 à 18 µmol/L
CPK : .....	25 à 195 U/L
Phosphatase alcaline : .....	40 à 130 U/L
Créatinine : .....	65 à 120 µmol/L
Clairance : .....	80 à 120 mL/min
Glycémie : .....	0,6 à 1,1 g/L soit 4 à 6 mmol/L

Traitement			
Diagnostic de leptospirose retenu :	OUI	NON	INCERTAIN : .....
Délai de diagnostic : .....			
Antibiotique :	OUI	NON	
Délai de mise en route d'un traitement antibiotique efficace : .....			
Nature : .....			
Début : .....			
Posologie et durée de traitement : .....			
.....duré totale : .....			

Vaccination			
OUI	NON	INCONNUE	
Conseil de vaccination :	OUI	NON	

Evolution	
<input type="radio"/>	Guérison
<input type="radio"/>	Séquelles : .....
<input type="radio"/>	Décès

# Les leptospires

b

## EN BREF

Maladie de répartition mondiale. Elle est particulièrement endémique dans les départements d'outremer. La forme la plus dangereuse est la leptospirose ictérohémorragique.

Cette maladie peut être transmise par un grand nombre de mammifères, mais les rats sauvages demeurent les principaux vecteurs. La transmission se fait surtout par contact avec les milieux

souillés, par les animaux infectés. La prévention en laboratoire consiste essentiellement en la surveillance de l'animal et la recherche du germe chez les espèces sauvages.

## AGENT

**Bactérie** : famille des Spirochètaeae, genre des *Leptospira*, GRAM négatif anaérobie stricte, mobile, très allongée, hélicoïdale, de culture longue et délicate.

Il existe deux espèces de Spirochètes : *Leptospira interrogans* : pathogène pour l'Homme et l'animal ; *L. fitzina* : exceptionnellement pathogène, saprophyte libre en eaux profondes.

Différents sérogroupes et sérovars sont identifiables pour **L. interrogans** : on dénombre **220 sérovars répartis en 23 sérogroupes** dont *L. interrogans grippolyphosa* et *L. interrogans icterohémorragiae, canicola, hebdomadis, australis, autamnalis* et *jananica*.

**Sensibilité de l'agent pathogène**  
destruction par chaleur, lumière, eau salée, antiseptiques usuels. Résiste plusieurs années en milieu extérieur, en zone ombragée et humide, à pH neutre ou légèrement alcalin.

## EPIDÉMIOLOGIE



■ Répartition mondiale  
■ Très présente

### → Réservoirs

Animaux infectés avec leptospiurie prolongée et en particulier les rats (*L. i. icterohémorragiae*), les campagnols (*L. i. grippolyphosa*) les rongeurs, le porc (*varanoni*), le chien (*canicola*), le hérisson (*australis*)

**Facteurs favorisant le développement de la maladie** : pullulation des rats. La spécificité hôte réservoir existe, elle est dominante mais non exclusive.

**Facteurs climatiques** : leptospirose endémique en région tropicale. Pic du nombre des cas en saison des pluies (humidité + fortes chaleurs).

**NB** : Attention aux inondations qui poussent les rats vers les villes.

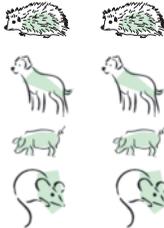
**Les facteurs environnementaux** : rôle dans la survie des leptospires et non dans leur multiplication qui ne peut se faire que dans l'organisme d'un mammifère.

### → Répartition géographique

Mondiale, régions tropicales en particulier.

**Espèces infectées** : rat, campagnol, souris et nombreux autres mammifères : porc, carnivores, insectivores, herbivores et accidentellement l'Homme.

**Fréquence chez l'animal** : courante chez les animaux sauvages et domestiques.



hérisson,  
canidés,  
suidés,  
rat

hérisson,  
canidés,  
suidés,  
rat

**b**

## MALADIE CHEZ L'ANIMAL

Description de la maladie chez les rongeurs : en général adaptés aux leptospires, ils ne présentent ni symptômes, ni lésions.

### → Diagnostic

**Sur l'animal vivant** : par isolement de l'agent étiologique.

**Sources** : sang pour la première semaine de maladie, urine plus tard.

**Méthodes** : culture directe (longue et délicate), inoculation à de jeunes hamsters.

**Par examens sérologiques** : ils sont possibles à partir de la première semaine d'infection (apparition d'anticorps). Des prélèvements sanguins répétés sont nécessaires.

**Pour un individu** : si pour le premier échantillon, le taux d'anticorps est +/- à - et si pour le deuxième échantillon, le taux d'anticorps est +++ alors l'animal est atteint d'une leptospirose.

**Pour un élevage** : des titres d'anticorps élevés chez plusieurs animaux indiquent une infection récente. Des titres faibles, en revanche, peuvent correspondre :

- à des anticorps (Ac) résiduels d'une infection passée,
- à des anticorps récemment formés mais n'ayant pas atteint leur niveau maximal.

**Test de référence** : réaction d'agglutination microscopique.

### Test de dépistage :

- épreuve sur lamelle avec antigènes inactivés,
- test d'agglutination sur lamelle,
- immunofluorescence indirecte et test E.L.I.S.A. (plus récents).

**Sur l'animal mort** : cultures de reins (indispensable) et examens d'échantillons de plusieurs tissus du même animal.

**Autopsie** : lésions de nécrose hépatique et de néphrite interstitielle.

### → Traitement

**Rongeurs d'élevage** : aucun. Si dépistage positif : abattage de tout le lot.

**Autres animaux et l'Homme** : chimiothérapie prometteuse.

**Pour les bovins et les porcs** : Dihydrostreptomycine 25 mg/kg.

**Pour les autres** : Pénicilline 5 000 UI/kg ou streptomycine ou terramycine. L'efficacité de la Doxycycline n'est pas encore totalement démontrée.

**Traitement symptomatique** : rétablir l'équilibre hydroélectrolytique.

### Voies de pénétration de l'agent :

- **Voie transcutanée** : excoriations, plaies, ou simplement macération due à la sueur. Infection possible en marchant pieds nus là où des animaux ont uriné.

- **Voie muqueuse** : digestive, nasale, conjonctivale même si celle-ci est saine. La transmission par inhalation n'est pas exclue (aérosols).

**Transmission inter-humaine exceptionnelle** :

**Contamination des animaux** : mêmes modes que la contamination humaine.

**b**

## MALADIE CHEZ L'HOMME

Relativement rare en France sous forme sporadique ou anadémique - zoonose professionnelle -

### → Description de la maladie humaine

**Durée d'incubation** : 15 jours.

Début brutal associant fièvre, frissons, douleurs musculaires et céphalées.

Puis, survient un tableau septicémique avec :

### Atteintes viscérales :

- hépatique avec un ictère cutanéomuqueux (jaunisse),
- rénale (insuffisance rénale fonctionnelle)
- méningite hémorragique (saignements diffus).

### → Diagnostic

isolement de la leptospire dans les 5 à 7 premiers jours dans le sang (hémoculture) ou dans le liquide céphalo-rachidien.

Recherche de leptospires dans les urines à partir du 12<sup>e</sup> jour (mais élimination urinaire intermittente).

**Sérologie** : recherche d'anticorps à partir du 7<sup>e</sup> jour. Test de micro agglutination (MAT) - Elisa - Agglutination sur lame de l'antigène TR.

### → Traitement

**Antibiotiques** : pénicilline G.

- Cyclines (minocyclines, doxycyclines).

## PRÉVENTION

### Chez l'animal

#### Vaccination

- non pratiquée chez les rongeurs - annuelle voire semestrielle chez les autres animaux.

- **aléatoire** : existence de nombreux sérovars et immunité spécifique d'un sérovat. La vaccination doit être calquée sur l'épidémiologie de l'infection.

- **dangereuse** : les vaccinés peuvent être infectés sans symptôme clinique et peuvent même avoir une leptospirose (et donc être contaminants) quoiqu'à un degré moindre et pendant moins longtemps que les non-vaccinés.

- n'interfère pas avec le diagnostic.

**Prophylaxie collective** - drainage des terrains marécageux aux abords des locaux d'élevage.

- construction de bâtiments d'élevage à l'épreuve des Rongeurs sauvages.

- lutte contre les Rongeurs sauvages envahissants.

- élimination rationnelle des ordures.

- contrôle de l'infection au sein même de l'élevage par un dépistage systématique et un abattage des animaux porteurs sains de leptospires. Contrôle de l'infection auprès de tout animal domestique en contact avec l'élevage.

#### Chimioprophylaxie utilisation d'antibiotiques

Doxycycline à activité de prévention démontrée ou tétracycline pendant 10 jours dans l'alimentation (1 g/kg). Cependant cette chimioprophylaxie n'est justifiée que dans les régions où l'incidence est supérieure ou égale à 5 %.

### Chez l'homme

**Prévention individuelle.** Respect des règles générales d'hygiène : ne pas manger, fumer, boire ou entreposer des aliments dans l'animaillerie, lavage des mains après chaque manipulation et en fin de poste, tenue de travail personnelle changée quotidiennement, port de gants, ne pas manipuler d'eau douce de

lacs, de rivières ou de boue à mains nues. Port de bottes.

#### Prévention médicale

##### Vaccination

uniquement efficace contre la leptospirose ictérohémorragique (ne protège pas contre les autres formes de leptospiroses).

Réservée à certaines catégories professionnelles - égoutiers, préleveurs d'eau, géographes. Il ne s'agit pas d'une maladie à déclaration obligatoire. Elle peut être reconnue comme maladie professionnelle, si elle répond aux conditions requises par les tableaux 5 et 19 (agriculture, commerce, industrie).

#### Principales références

- ACHA PN et SZVFRES B - Zoonoses et maladies communes à l'homme et à l'animal - 13<sup>ème</sup> édition 2001.

- BENET II : WWW.vet-alfort.fr - Cours des maladies contagieuses.

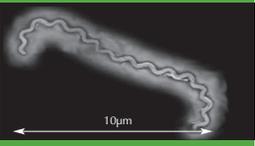
- E. PILLY : Maladies infectieuses et tropicales - 19<sup>ème</sup> édition 2004.

**Les leptospiroses**

# Annexe 6 : fiche d'informations sur la leptospirose du ministère des affaires sociales et de la santé

## Leptospirose | La bactérie

Elle peut survivre plusieurs mois uniquement dans un milieu extérieur humide.



**Où se trouve la bactérie ?**

- principalement dans les urines des rongeurs (même si l'infection se rencontre chez d'autres mammifères) ;
- dans les eaux douces (même limpides) ou dans un environnement humide, contaminés par ces urines.

**Comment pénètre-t-elle notre organisme ?**

- en général lors d'un contact avec une eau douce contaminée\* ;
- surtout par les muqueuses (œil, bouche, nez...) ;
- par la peau, en présence de lésions même insignifiantes (égratignures, plaies).

\* mais il peut s'agir aussi d'un contact avec un environnement humide ou des animaux contaminés.

## Leptospirose | Les origines de la contamination



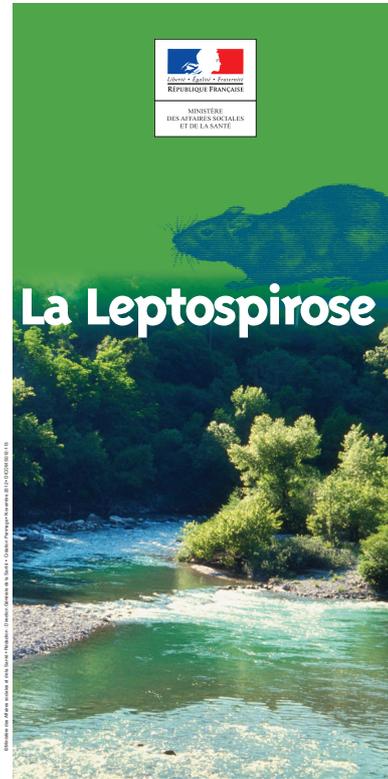
**Pour en savoir plus**

Sur INTERNET

- [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)
- à la rubrique « Zoonoses » dans les dossiers classés par ordre alphabétique ;
- [www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)



Ministère des Affaires sociales et de la Santé  
 Direction générale de la Santé  
 14 av. Duquesne - 75007 Paris  
 Tél. : 01 40 56 60 00 - Fax : 01 40 56 40 56  
[www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)



## Leptospirose | La maladie

- La leptospirose est une maladie grave, parfois mortelle, dont on observe plusieurs centaines de cas par an en France.
- Elle est due à des bactéries, les leptospires, répandues dans le monde entier, et dont il existe plusieurs variétés\*.
- On la contracte en général lors d'une activité en relation avec l'eau douce ou avec des animaux contaminés.

**Quels sont les signes de la maladie ?**

Ils apparaissent 1 à 2 semaines en moyenne après la contamination. Il s'agit :

- d'une fièvre élevée (en général >39°) d'apparition brutale ;
- de douleurs musculaires, articulaires, abdominales et de forts maux de tête.

La maladie peut s'aggraver 4 à 5 jours après les premiers signes et s'étendre aux méninges, au foie, aux reins, aux poumons...

**Si l'un de ces signes apparaît quelques jours après une activité à risque,**

- il ne faut pas se dire : « ça passera tout seul... » ;
- il faut consulter rapidement un médecin, en lui signalant l'activité à risque pratiquée (un traitement existe, d'autant plus efficace qu'il est donné tôt).

\* Sa fréquence est plus élevée en zone tropicale en raison des conditions climatiques et écologiques favorables.

## Leptospirose | Les activités à risque

Ce sont celles qui favorisent le contact de l'homme :

EN POPULATION GÉNÉRALE	EN MILIEU PROFESSIONNEL
Avec un environnement contaminé par des urines d'animaux, en particulier l'eau douce, stagnante ou vive :	
<b>EN EAU DOUCE :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• baignade ;</li> <li>• pêche ;</li> <li>• canoë-kayak, rafting ;</li> <li>• autres sports de nature ;</li> <li>• etc.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• égoutiers ;</li> <li>• employés de stations d'épuration, d'entretien de canaux, berges, voies navigables et voisines ;</li> <li>• pisciculture en eau douce.</li> </ul>
Ou directement avec ces urines :	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chasseurs ;</li> <li>• propriétaires d'animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cobayes, etc)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• piégeurs, gardes-chasse ;</li> <li>• gardes-pêche ;</li> <li>• employés d'animaleries ;</li> <li>• vétérinaires ;</li> <li>• employés des abattoirs.</li> </ul>

## Leptospirose | Les mesures de prévention

**Mesures générales de lutte**

Limiter la pullulation des rongeurs :

- par la dératisation en milieu urbain ;
- par le contrôle de leurs populations en milieu rural.

**Mesures individuelles de protection**

Équipements de protection contre l'eau et les urines d'animaux :

- gants, bottes, cuissards ;
- combinaisons ou vêtements de protection ;
- voire lunettes anti-projections.

En cas de plaie

**IL FAUT :**

- laver abondamment à l'eau potable et au savon ;
- désinfecter avec une solution antiseptique ;
- protéger la plaie avec un pansement imperméable.

**IL NE FAUT PAS :**

- rincer avec une eau non potable, même limpide.

**Et la vaccination ?**

- elle n'est efficace que contre une seule variété de leptospires ;
- elle est justifiée lors de conditions d'exposition majeure et/ou permanente, essentiellement en milieu professionnel ;
- son indication doit être posée par le médecin au cas par cas après évaluation individuelle du risque ;
- elle ne dispense en aucun cas du port d'équipements de protection.

## Annexe 7 : fiche d'informations sur la leptospirose du ministère de l'agriculture et de la pêche (2 pages)



# LEPTOSPIROSES

### QUEL AGENT RESPONSABLE ?

Bactéries *Leptospira*. Une seule espèce responsable de maladies : *Leptospira interrogans sensu lato*, dont il existe plus de 200 variétés appelées sérovars.

### QUELLE MALADIE CHEZ L'HOMME ?

#### Épidémiologie

##### Transmission de la leptospirose

Par contact des muqueuses ou de la peau, surtout quand celles-ci présentent des lésions :

- ▶ Le plus souvent avec des eaux douces ou un environnement souillés par les urines de rongeurs.
- ▶ Ou directement par les urines ou l'environnement des animaux contaminés.

##### Fréquence des cas

Métropole : environ 300 à 400 cas par an confirmés (mais nombre réel de cas probablement supérieur). La majorité des cas se rapporte à des activités de loisirs en rapport avec l'eau douce (baignade, canoë-kayak...).

DOM : environ 300 cas par an (par rapport à la population, risque nettement plus important qu'en métropole).

##### Activités professionnelles à risque

Personnes travaillant en contact étroit :

- ▶ Avec des eaux douces ou des sols humides contaminés par des urines de rats : égoutiers et personnel de station d'épuration, professionnels d'entretien de berges et voies navigables ou de travaux publics, pisciculteurs et garde-pêche, personnes travaillant en milieu naturel aquatique, en rizières, en champs de canne à sucre...
- ▶ Avec des animaux infectés ou leur environnement souillé (locaux d'élevage, véhicules de transport...) : éleveurs, vétérinaires, ouvriers d'abattoir ou d'équarrissage, animaliers en contact avec les rongeurs nouveaux animaux de compagnie, personnels des laboratoires vétérinaires...

#### Symptômes et évolution

Débuté par une "grippe" après une à trois semaines sans symptôme puis atteinte du foie (jaunisse) et des reins (urines très colorées...), signes hémorragiques, méningite, parfois formes pulmonaires graves.

En l'absence de traitement, mort dans environ 5 % des cas en fonction de la virulence des souches.

### QUELLE MALADIE CHEZ L'ANIMAL ?

#### Épidémiologie

##### Espèces pouvant être infectées par les leptospires

Uniquement des mammifères répartis en deux groupes :

- ▶ Espèces susceptibles d'être malades : animaux de production et animaux de compagnie (le chien est l'espèce domestique la plus fortement atteinte), nombreux mammifères de la faune sauvage (renard, chevreuil, sanglier...).
- ▶ Espèces qui ne développent pas la maladie mais qui la transmettent : surtout les rongeurs (rats, ragondins, campagnols, souris...) qui répandent les leptospires dans l'environnement par leurs urines.

##### Distribution géographique et fréquence des cas de leptospirose

Répartition mondiale, zones tropicales particulièrement affectées.

Europe : situation variable selon les pays.

##### Transmission de la leptospirose

Par contact des muqueuses ou de la peau, surtout quand celles-ci présentent des lésions :

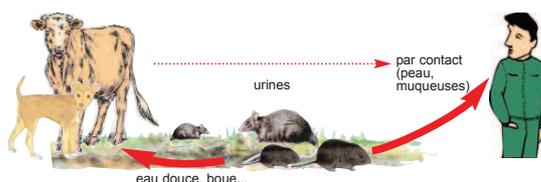
- ▶ Le plus souvent, avec des eaux douces ou un environnement souillés par les urines de rongeurs.
- ▶ Ou directement par les urines ou l'environnement des animaux contaminés.

Les leptospires survivent plusieurs semaines dans l'eau douce contaminée.

#### Symptômes

Chien : troubles aigus du fonctionnement du foie et des reins provoquant fréquemment la mort en quelques jours en l'absence d'un traitement antibiotique précoce.

Chevaux, bovins ou porcs : essentiellement troubles de la reproduction, parfois atteinte du foie et des reins.



## QUELLES MESURES COLLECTIVES DE PRÉVENTION ?

### Mesures générales de prévention

Fondées sur la protection contre les contacts avec les rats et les eaux contaminées (dératisation).

En France, pas de vaccin autorisé contre les leptospiroses animales sauf pour le chien.

### Hygiène générale de l'élevage

- ▶ Nettoyage et désinfection des locaux et des matériels (voir "liste des désinfectants autorisés" et "usages" sur : <http://e-phy.agriculture.gouv.fr>).
- ▶ Stockage des déchets et cadavres animaux : sur l'emplacement réservé à l'équarrissage.
- ▶ Lutte contre les rongeurs sauvages (dératisation, conception des locaux...).

### Formation et information des salariés

- ▶ Risques liés à la leptospirose, hygiène, mesures collectives et individuelles de prévention.

### Mise en place de moyens appropriés, notamment :

- ▶ Eau potable, savon, moyens d'essuyage à usage unique (essuie-tout en papier...) et trousse de première urgence (contenu défini avec le médecin du travail).
- ▶ Vêtements de travail et équipements de protection individuelle : appropriés, en bon état, propres et bien entretenus.
- ▶ Matériel de service : conteneurs étanches, moyens de contention...

### Vaccination

Pour les personnes particulièrement exposées, sur conseil du médecin du travail. Elle protège uniquement contre *Leptospira interrogans icterohaemorrhagiae*.

### En cas de maladie animale

Renforcement de l'hygiène de l'élevage :

- ▶ Isolement des animaux malades et mise en place d'un traitement curatif (si conservation des animaux).
- ▶ Accès au lieu d'isolement des animaux et à l'élevage : limité aux professionnels indispensables.
- ▶ Lavage et désinfection des sites contaminés, et des matériels de service réutilisables (bactéricide autorisé).

## QUELLE CONDUITE À TENIR POUR ÉVITER D'ÊTRE CONTAMINÉ ?

### Réduire les sources de contamination possibles

- ▶ Limiter les contacts avec des eaux douces dans des zones fréquentées par des rongeurs, ou porter des gants et des bottes.
- ▶ Sauf nécessité professionnelle : éviter tout contact direct avec un animal sauvage, qu'il soit vivant ou mort.
- ▶ Pour les professionnels manipulant des animaux (vivants ou morts) :
  - Porter au minimum des gants résistants et étanches notamment pour relever les pièges à rongeurs.
  - Après contact direct avec l'animal : se laver les mains (eau et savon).
  - Si projection dans les yeux : rincer immédiatement à l'eau potable.
  - Transporter déchets et cadavres dans une enveloppe ou un sac, étanche et étiqueté.

### De plus, quand la maladie animale est mise en évidence

- ▶ Respecter les mesures collectives de lutte en cas de maladie animale
- ▶ Renforcer les précautions générales et notamment les mesures d'hygiène.
- ▶ Porter des gants étanches et des bottes pour les opérations de nettoyage et de désinfection et lors des contacts avec les animaux.
- ▶ Équipes des services d'équarrissage :
  - Information des risques liés à la leptospirose dans l'élevage : identification des cadavres ou des conteneurs.
  - Port d'équipements de protection individuelle, consignes d'hygiène comme ci-dessus, changement de tenue avant de pénétrer dans le véhicule.

## QUE FAIRE QUAND ON CRAINT D'AVOIR ÉTÉ CONTAMINÉ ?

En cas d'apparition d'une jaunisse chez des personnes travaillant en contact avec des animaux ou des eaux souillées, consulter votre médecin en lui indiquant votre profession.

## QUEL STATUT DE LA MALADIE ?

- ▶ Santé animale : la leptospirose n'est pas une maladie animale réputée contagieuse.
- ▶ Santé publique : ce n'est pas une maladie humaine à déclaration obligatoire.
- ▶ Maladie professionnelle indemnisable : tableau n° 5 du régime agricole et n° 19 A du régime général. Déclaration à faire par le travailleur ou ses ayants droit.
- ▶ Les leptospires pathogènes sont des bactéries du groupe 2 (R. 231-61-1 du code du travail).

Code du travail : articles R. 231-60 à R. 231-65-3.

Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4 (J.O. 13 décembre 2002).

Document élaboré avec la collaboration de Geneviève ANDRÉ-FONTAINE, Professeure à l'école nationale vétérinaire de Nantes.

Ministère de l'agriculture et de la pêche  
Direction générale de la forêt et des affaires rurales  
Direction générale de l'alimentation  
Maquette DGFAR - MAG - Communication interne

Septembre 2005

## Annexe 8 : fiche d'informations sur la leptospirose du service de santé au travail de la région nantaise

### Conduite à tenir en cas d'exposition

- > Lavage des mains.
- > Désinfection à l'eau potable et au savon de toute plaie ou égratignure.
- > Protection par un pansement imperméable.
- > Si projection oculaire, laver avec de l'eau potable.
- > Éviter tout contact des mains souillées avec les yeux, le nez et la bouche.

### Quelques adresses utiles

www.sante.gouv.fr  
www.pasteur.fr



**LES CONSEILS** du *Sstrn*<sup>+</sup>  
PRÉVENTION

Plus d'information sur ce sujet sur notre site internet





SSTRN - Service de Santé au Travail de la Région Nantaise  
2, rue Linob - BP 38549 - 44185 NANTES Cedex 4  
Tél. : 02 40 44 26 00 - http://www.sstrn.fr  
SIRET : 788 354 843 00021 - Code APE : 8621 Z

LE SERVICE DE SANTÉ AU TRAVAIL  
DE LA RÉGION NANTAISE

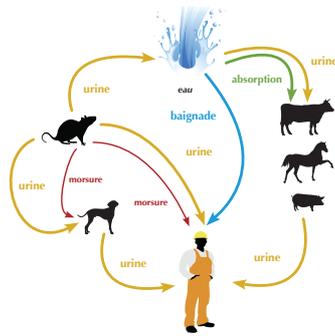
## LEPTOSPIROSES & MILIEU DE TRAVAIL

### QU'EST-CE QUE LA LEPTOSPIROSE ?

- > C'est une maladie transmise par les rongeurs (porteurs sains) ou par les porcs, bovins et chiens (malades).
- > La transmission se fait par contact avec les urines des animaux ou l'eau souillée, sur une peau lésée ou par les muqueuses et les yeux.

### SYMPTÔMES DE LA MALADIE

- > Syndrome grippal (fièvre, frissons...)
- > Secondairement risque de complications (atteinte du foie, des reins, des poumons, du cœur et des méninges)



### LES MÉTIERS EXPOSÉS

- > égoutiers
- > certains personnels des stations d'épuration
- > ouvriers d'entretien des voies d'eau
- > gardes-pêche, gardes-chasse, pêcheurs professionnels
- > pisciculteurs, vétérinaires, personnel d'abattoirs, d'animalerie...

### LES LOISIRS EXPOSANTS

- > baignade
- > kayak, canyoning, rafting
- > pêche, chasse,
- > sports nautiques
- > animaux de compagnie (rats, souris, cobayes...)

**NE PAS OUBLIER D'INFORMER LE MÉDECIN TRAITANT DE LA POSSIBILITÉ D'UNE EXPOSITION À LA LEPTOSPIROSE. L'INCUBATION DE LA MALADIE EST DE 10 JOURS EN MOYENNE.**

### PRÉVENTION COLLECTIVE

En fonction de l'activité :

- > dératization
- > nettoyage
- > locaux hermétiques
- > cornières inox
- > barrières anti-rongeurs
- > aménagement des vestiaires
- > assèchement des zones de travail
- > aération des locaux



### PRÉVENTION INDIVIDUELLE

En fonction du risque :

- > vêtements protecteurs
- > bottes
- > cuissardes
- > gants
- > lunettes

**Protégez-vous !  
Portez vos équipements de protection individuelle.**

**Une maladie due à des bactéries, les leptospires, dont il existe plusieurs variétés.**

### VACCINATION

- > protège contre une seule variété de leptospires
- > ne dispense pas de protection collective ni individuelle
- > décidée au cas par cas, en fonction de l'évaluation des risques avec le médecin du travail

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



**FASQUEL Juliette**

**Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées au CHU de Rouen entre 1995 et 2012.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 130 p.

---

**RESUME**

La leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale, due à une bactérie du genre *Leptospira*. Elle est transmise par les urines de rongeurs. Ses manifestations cliniques varient d'un syndrome pseudo-grippal à une insuffisance rénale et/ou hépatique potentiellement létale. C'est une maladie dont la répartition géographique et la fréquence sont fortement liées aux écosystèmes. Endémique en zone tropicale, sa fréquence est faible en France métropolitaine mais en augmentation ces dernières années.

La présentation clinique étant peu spécifique, une confirmation diagnostique bactériologique est nécessaire. Celle-ci repose sur la PCR en temps réel et la sérologie par *Microscopic Agglutination Test*, ou test MAT. La PCR apporte un diagnostic rapide. La sérologie par MAT permet de déterminer le sérotype responsable de l'infection, donnée essentielle à la surveillance de la leptospirose réalisée par le Centre National de Référence.

Après une antibiothérapie par  $\beta$ -lactamines ou doxycycline et un traitement symptomatique, la guérison survient après plusieurs semaines, le plus souvent sans séquelles.

Ce travail décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des 41 leptospiroses diagnostiquées dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales, de Réanimation Médicale et de Pédiatrie du CHU de Rouen entre 1995 et 2012.

Associée à un risque professionnel, la leptospirose s'étend désormais à l'ensemble de la population au travers des activités de loisirs, notamment les loisirs nautiques. Il est important d'informer et d'éduquer la population concernée au risque de leptospirose et aux mesures de prévention adaptées.

---

**MOTS CLES** : Leptospirose – *Leptospira* – Rongeurs – PCR en temps réel– Sérologie par MAT – Sérotype – CHU de Rouen

---

**JURY**

Président : Mme PESTEL-CARON Martine, Professeur

Membres : Mme GUEIT Isabelle, Docteur en Médecine  
Mr FAVENNEC Loïc, Professeur

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 16 juin 2014

**FASQUEL Juliette**

**Étude rétrospective des leptospiroses diagnostiquées au CHU de Rouen entre 1995 et 2012.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 130 p.

---

**RESUME**

La leptospirose est une anthroponose de répartition mondiale, due à une bactérie du genre *Leptospira*. Elle est transmise par les urines de rongeurs. Ses manifestations cliniques varient d'un syndrome pseudo-grippal à une insuffisance rénale et/ou hépatique potentiellement létale. C'est une maladie dont la répartition géographique et la fréquence sont fortement liées aux écosystèmes. Endémique en zone tropicale, sa fréquence est faible en France métropolitaine mais en augmentation ces dernières années.

La présentation clinique étant peu spécifique, une confirmation diagnostique bactériologique est nécessaire. Celle-ci repose sur la PCR en temps réel et la sérologie par *Microscopic Agglutination Test*, ou test MAT. La PCR apporte un diagnostic rapide. La sérologie par MAT permet de déterminer le sérotype responsable de l'infection, donnée essentielle à la surveillance de la leptospirose réalisée par le Centre National de Référence.

Après une antibiothérapie par  $\beta$ -lactamines ou doxycycline et un traitement symptomatique, la guérison survient après plusieurs semaines, le plus souvent sans séquelles.

Ce travail décrit les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et microbiologiques des 41 leptospiroses diagnostiquées dans les services de Maladies Infectieuses et Tropicales, de Réanimation Médicale et de Pédiatrie du CHU de Rouen entre 1995 et 2012.

Associée à un risque professionnel, la leptospirose s'étend désormais à l'ensemble de la population au travers des activités de loisirs, notamment les loisirs nautiques. Il est important d'informer et d'éduquer la population concernée au risque de leptospirose et aux mesures de prévention adaptées.

---

**MOTS CLES** : Leptospirose – *Leptospira* – Rongeurs – PCR en temps réel– Sérologie par MAT – Sérotype – CHU de Rouen

---

**JURY**

Président : Mme PESTEL-CARON Martine, Professeur

Membres : Mme GUEIT Isabelle, Docteur en Médecine  
Mr FAVENNEC Loïc, Professeur

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 16 juin 2014