

## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Leptospirose d'importation : expérience du service de médecine Tropicale du CHU de Bordeaux 2015 - 2017

---

Présenté par  
Docteur Alexandre Duvignaud  
Né le 23 mars 1984 à Mende (Lozère)

Directeur  
Pr Denis Malvy

Rapporteur  
Dr Marie-Catherine Receveur

### JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr R Migliani Dr E Ouattara Dr Th Pistone Dr MC Receveur



## Capacité de Médecine Tropicale

---

# Leptospirose d'importation : expérience du service de médecine Tropicale du CHU de Bordeaux 2015 - 2017

---

Présenté par  
Docteur Alexandre Duvignaud  
Né le 23 mars 1984 à Mende (Lozère)

Directeur  
Pr Denis Malvy

Rapporteur  
Dr Marie-Catherine Receveur

### JURY

---

Président	Pr D Malvy
Membres	Pr R Migliani Dr E Ouattara Dr Th Pistone Dr MC Receveur



## Abbréviations

ADN : acide désoxy-ribo-nucléique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : acide ribo-nucléique

EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique

ELISA : enzyme-linked immuno-sorbent assay

EMJH : Ellinghausen, Mc Cullough, Johnson, Harris

GLEAN : Global Leptospirosis Environmental Action Network

IFA : immuno-fluorescent assay

IIQ : intervalle inter-quartile

LCR : liquide céphalo-rachidien

LERG : Leptospirosis burden Epidemiology Reference Group

MAT : micro-agglutination test

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicale

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : polymerase chain reaction

RIFLE : Risk Injury Failure Loss End stage renal failure



## Table des matières

I. Introduction .....	7
a. Taxonomie .....	7
b. Cycle .....	9
c. Répartition géographique et épidémiologie.....	10
d. Maladie émergente ou négligée ?.....	11
e. Physiopathologie.....	12
f. Clinique.....	12
g. Diagnostic biologique.....	14
h. Traitement .....	15
i. Objectif .....	16
II. Matériel et Méthodes .....	17
III. Résultats .....	19
IV. Discussion .....	29
V. Conclusion .....	32
Références .....	33



## I. Introduction

### a. Taxonomie

La leptospirose est une maladie due à l'infection par différentes espèces bactériennes du genre *Leptospira*, appartenant à l'ordre des Spirochetales (communément appelées spirochètes) et à la famille des *Leptospiraceae*. Cette dernière comporte deux autres genres, *Turneria* et *Leptonema*, non pathogènes pour l'homme. Comme les autres spirochètes, les bactéries du genre *Leptospira* possèdent une forme spiralée caractéristique (avec ici des spires nombreuses de l'ordre d'une vingtaine) et un organe locomoteur interne appelé endoflagelle [1] (**Figure 1**). Les leptospires peuvent survivre de façon prolongée dans l'environnement.

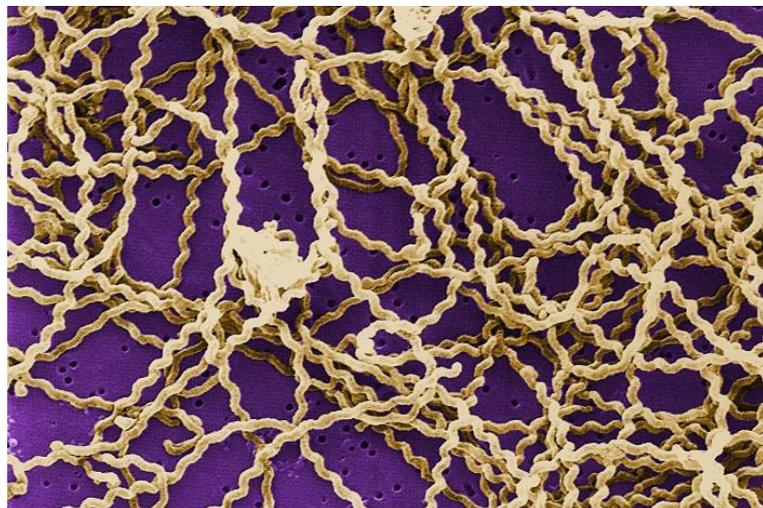


Figure 1. *Leptospira interrogans* en microscopie électronique à balayage, CDC/Rob Weyant [http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/20050308/22ad4ce53a1648feb011a7d6dd26fbb6/138\\_lores.jpg](http://phil.cdc.gov/PHIL/Images/20050308/22ad4ce53a1648feb011a7d6dd26fbb6/138_lores.jpg)

Historiquement, les leptospires étaient subdivisées en deux grands groupes : *L. interrogans sensu lato*, pour les souches pathogènes, et *L. biflexa sensu lato* pour les espèces saprophytes et aquicoles. Ainsi l'on distinguait sur la base de la structure du lipopolysaccharide (en recourant à un processus complexe qui reste l'apanage de quelques laboratoires de référence) plus de trois cents sérovars répartis en une trentaine de sérogroupes. Cette classification a été largement bouleversée par l'avènement de la biologie moléculaire (**Figure 2**). A l'heure actuelle, une vingtaine d'espèces de leptospires sont décrites et classées sur la base de leur phylogénie et de leur pouvoir pathogène en trois groupes : (i) six espèces saprophytes, (ii) neuf espèces pathogènes (isolées de

prélèvements humains ou animaux), (iii) cinq espèces intermédiaires (pour lesquelles le caractère pathogène n'est pas démontré expérimentalement mais qui ont pu être isolées de prélèvements cliniques) [2].

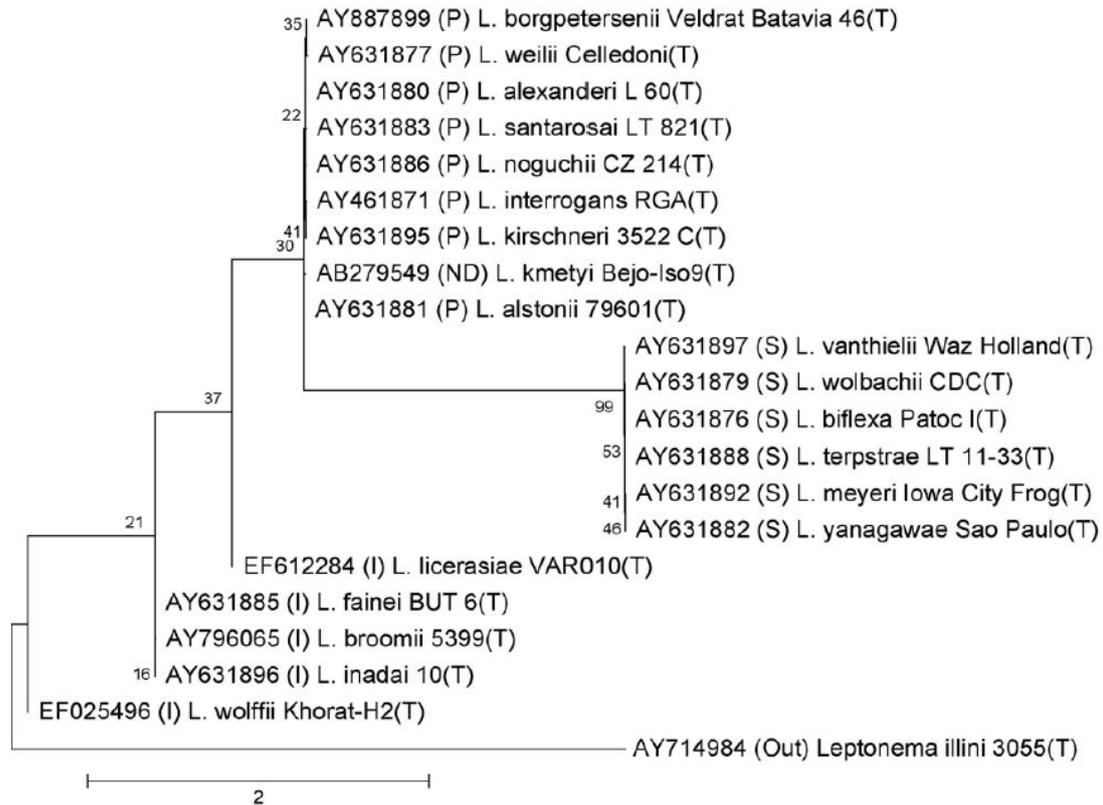


Figure 2. Arbre phylogénique construit à partir du gène *rrs* codant pour l'ARN ribosomique 16S par la méthode du « neighbour joining » après 1000 réplifications par bootstrap. D'après Cerqueira *et al.* [2]. Les espèces sont réparties en 3 clusters correspondant à leur pouvoir pathogène : espèces saprophytes (S), pathogènes (P), intermédiaires (I), indéterminées (ND).

La classification sérologique reste néanmoins d'intérêt car un sérovar est classiquement inféodé à un réservoir spécifique. La nomenclature doit donc comporter successivement le nom de l'espèce, le sérovar et le nom de la souche (ex. : *Leptospira interrogans* Icterohaemorrhagiae souche Verdun).

## b. Cycle

La leptospirose est une anthroponose dont le cycle fait intervenir plusieurs mammifères réservoirs potentiels, certains étant sensibles à l'infection (mammifères sauvages ou domestiques dont chiens, bovins, porcins, équins, caprins...), d'autre demeurant asymptomatiques (rongeurs sauvages dont le rat est le mieux connu) et constituant le réservoir primaire. Tous excrètent la bactérie dans leurs urines lorsqu'ils sont infectés. Ainsi, la transmission peut se faire de façon directe par le contact avec les urines ou les tissus infectés ou le plus souvent indirecte via l'eau douce, les sols ou les végétaux souillés par les urines. La contamination se fait par contact avec la peau lésée ou les muqueuses (nasale, pharyngée, conjonctivale, digestive). L'homme est un hôte accidentel (**Figure 3**). La transmission interhumaine (sexuelle, transplacentaire et via l'allaitement maternel) est peu documentée et sans doute exceptionnelle [3–5].

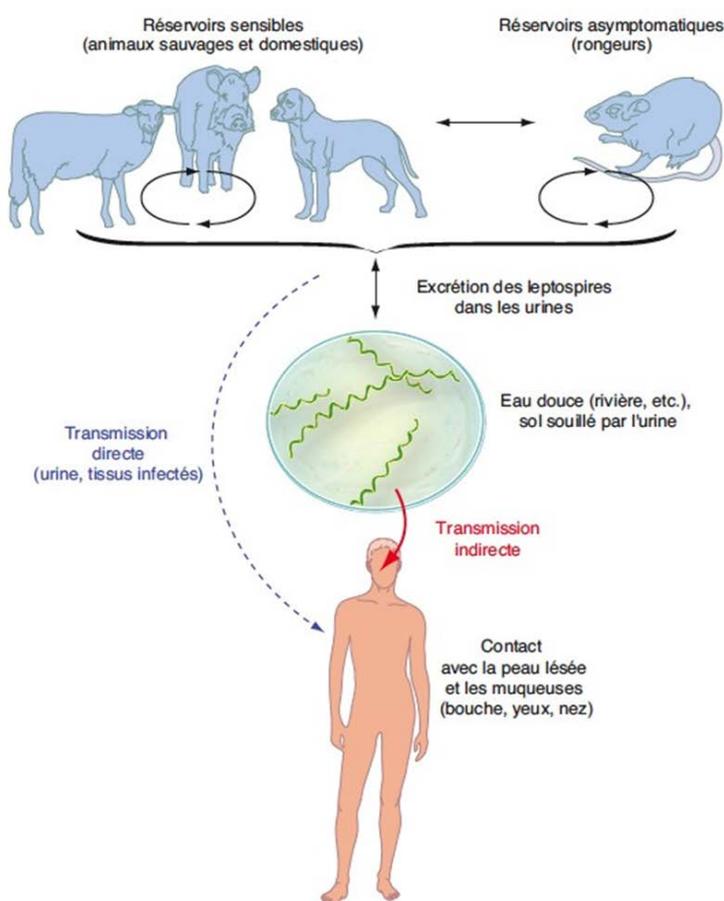


Figure 3. Cycle de la leptospirose, d'après Bourhy *et al* [1].

### c. Répartition géographique et épidémiologie

Malgré un intérêt croissant de la communauté scientifique pour cette maladie, il existe peu de chiffres fiables à l'échelle mondiale concernant son poids en termes de santé publique. Des données déjà anciennes font état de plus de 500 000 cas annuels et plus de 10 % de létalité [6]. Le nombre de cas est sans doute sous-estimé (nombreuses formes paucisymptomatiques) conduisant à surestimer la létalité en concentrant les cas les plus graves.

La leptospirose est une maladie plus ou moins cosmopolite, de nombreux pays possédant des conditions bioclimatiques favorables à sa transmission, tant en milieu urbain (égouts, canaux...) que rural. Néanmoins, l'incidence chez l'homme est extrêmement variable, de l'ordre de 0,1 à 1 pour 100 000 habitants par an dans les zones tempérées à plus de 10 pour 100 000 habitants et par an dans les zones tropicales humides [7] (**Figure 4**) dont les départements et collectivités d'Outre-Mer français [8]. Elle est largement influencée par la pluviométrie et peut dépasser les 100 pour 100 000 habitants à l'occasion de flambées épidémiques. Les accidents climatiques (cyclones, inondations) favorisent de tels phénomènes. D'autres facteurs, tels que l'expansion non contrôlée des villes dans les pays en voie de développement, avec une densification de la population urbaine vivant dans des conditions sanitaires précaires (bidonvilles, absence d'accès au réseau d'eau potable et au tout à l'égout, absence de filière de gestion des déchets, pullulation des rongeurs réservoirs...), contribuent également à l'émergence de la leptospirose en tant que problème de santé publique. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (ex-AFSSA, maintenant ANSES) avait identifié en 2005 la leptospirose parmi les 6 maladies prioritaires dont l'épidémiologie était la plus susceptible d'être affectée par les changements climatiques [9]. Il s'agissait parmi celles-ci de la seule maladie bactérienne susceptible d'atteindre l'homme. L'incidence de la leptospirose est de fait en très forte augmentation en France métropolitaine depuis le début des années 2000, tandis qu'elle reste élevée et relativement stable dans les départements et collectivités d'Outre-Mer [10].

Certaines activités professionnelles (égoutiers, employés d'abattoirs, jardiniers, pisciculteurs, agriculteurs...) ou de loisir exposant aux eaux douces (baignade, pêche, canyoning, rafting...) sont particulièrement à risque.

La prévention individuelle repose essentiellement sur les mesures de protection personnelle lors des activités à risque (port de bottes, de gants, de lunettes...), l'administration d'un vaccin (SPIROLEPT®) actif sur *L. icterohaemorrhagiae* aux professionnels les plus exposés (égoutiers). L'administration unique ou hebdomadaire d'une chimioprophylaxie par doxycycline en cas d'exposition majeure (inondations...) ou répétitive (militaires...) pourrait être utile dans certaines circonstances [12]. La prévention collective repose sur

l'hygiène publique (traitement des déchets, réseau d'eau potable, assainissement) dans les zones urbaines densément peuplées et les mesures de contrôle du réservoir lorsque cela est possible.

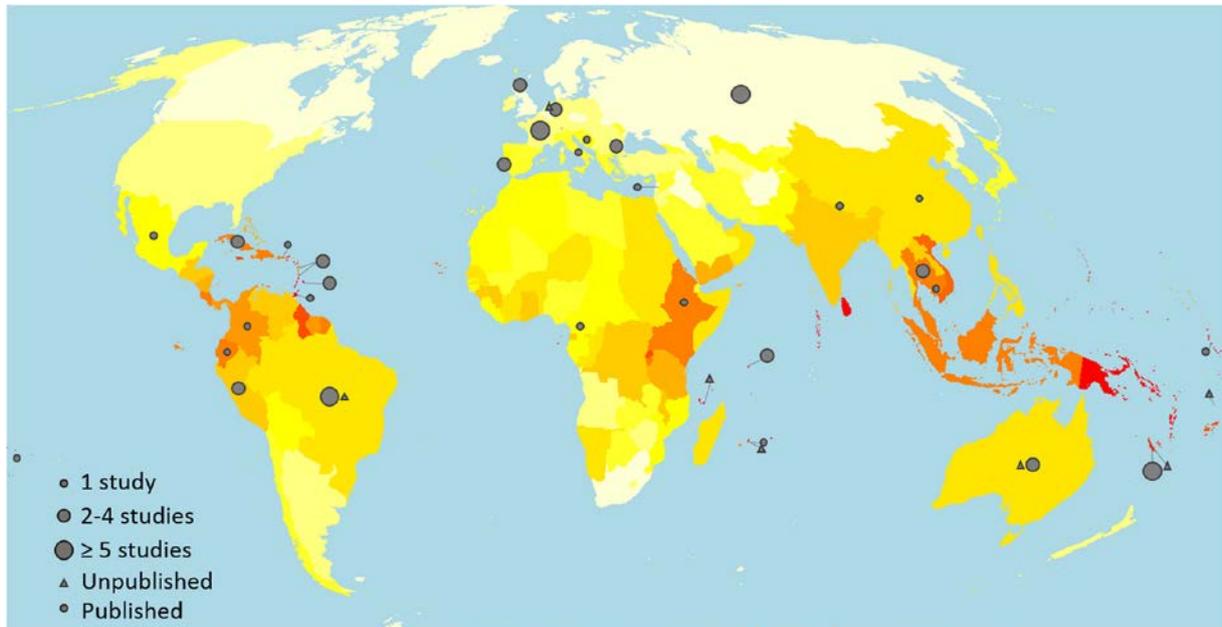


Figure 4. Incidence estimée de la leptospirose par pays ou territoire d'après Costa *et al.* 2015 [11]. Jaune pâle 0-3, jaune 7-10, orange 20-25, rouge > 100 cas pour 100 000 habitants par an. Les cercles et triangles représentent les pays d'où sont issues les données.

#### d. Maladie émergente ou négligée ?

Conscient du fait que la leptospirose est une maladie fréquente, largement sous-diagnostiquée, souvent mortelle, facilement curable et potentiellement évitable, l'OMS a lancé en 2009 le Groupe de Référence sur l'Epidémiologie de la Leptospirose (LERG), dont la mission première est d'évaluer avec une plus grande précision la morbidité et la mortalité attribuable à la leptospirose afin de guider les politiques sanitaires de lutte contre ce fléau. Cette initiative est une reconnaissance implicite du fait que cette maladie était jusque-là largement négligée, notamment du fait de grandes similitudes cliniques avec nombre de maladies endémiques fébriles, mais aussi du manque de disponibilité d'outils diagnostiques fiables et déployables sur le terrain.

L'urbanisation de la maladie, notamment dans les bidonvilles des pays en voie de développement où des séroprévalence jusqu'à 15 % ont été décrites [13], et les flambées épidémiques succédant aux catastrophes climatiques [14,15] sont deux aspects emblématiques de l'émergence de la leptospirose chez les autochtones comme parfois chez les voyageurs [16,17]. La plus grande disponibilité des tests diagnostiques, surtout depuis

les déploiement des sérologies ELISA pour la détection des IgM, contribuent également à la prise de conscience du phénomène [18].

Comme pour d'autres anthrozooses émergentes, une intégration des efforts de recherche et de lutte sous l'égide de l'initiative « One Health » a vu le jour ces dernières années, incarnée pour la leptospirose par le GLEAN (Global Leptospirosis Environmental Action Network).

## e. Physiopathologie

Suite à leur pénétration transcutanée ou transmuqueuse, les leptospires échappant à la phagocytose gagnent les circulations sanguine et lymphatique et se multiplient au cours de la première phase de la maladie dite « septicémique ». Une multiplication intracellulaire est également possible. Au bout d'environ une semaine apparaît une immunité humorale de type IgM inaugurant la phase dite « immunologique ». Les leptospires sont capables d'échapper à la lyse par le complexe immunoglobuline - complément rendant compte d'une bactériémie persistante chez certains patients et surtout d'une bactériurie pouvant être prolongée de plusieurs mois en l'absence de traitement.

Plusieurs facteurs génétiques ont été identifiés comme pouvant expliquer la variabilité interindividuelle de la susceptibilité à l'infection par *Leptospira sp.* et au-delà le caractère symptomatique ou non de l'infection selon l'espèce de l'hôte [1].

## f. Clinique

La caractéristique majeure de la leptospirose est un polymorphisme clinique quasi-infini rendant délicate l'évocation du diagnostic. Le diagnostic biologique posant également de nombreuses difficultés, la prise en compte des paramètres épidémiologiques et d'exposition est donc d'autant plus cruciale afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement efficace.

De nombreuses infections demeurent asymptomatiques même si leur proportion n'est pas connue avec précision. Dans les autres cas, la période d'incubation varie de 5 à 21 jours (10 jours en moyenne) avec des cas extrêmes de 3 à 30 jours. La description de la forme classique, « ictère fébrile à rechute » évoluant en 3

phases sur une période d'environ trois semaines en l'absence de traitement, est obsolète et ne correspond en rien à la réalité clinique à l'ère des antibiotiques.

Jusqu'à 90 % des patients présentent la forme non compliquée de la maladie, dite « anictérique », de présentation pseudo-grippale et pouvant mimer de nombreuses autres affections fébriles en zone intertropicale (paludisme, dengue, fièvre typhoïde/paratyphoïde...). Parmi le cortège de signes et symptômes aspécifiques, la constatation de suffusions hémorragiques conjonctivales ou la présence de myalgies au niveau des lombes ou des membres inférieurs (cuisses et mollets) pourraient constituer des éléments d'orientation [19].

Pour 5 à 15 % des sujets surviennent de façon souvent imprévisible des complications viscérales graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La plus classique est l'atteinte hépatorénale constituant le syndrome de Weil (hépatite ictérique, néphrite interstitielle aiguë, manifestations hémorragiques sans altération franche du taux de prothrombine ni coagulation intravasculaire disséminée mais avec la présence d'une thrombopénie), de survenue classiquement tardive et grevée d'une mortalité importante. On observe également des complications pulmonaires, la toux et la dyspnée pouvant précéder la survenue d'hémoptysie et d'un syndrome de détresse respiratoire aigu par alvéolite hémorragique. Enfin peuvent survenir des complications cardiaques (anomalies ECG chez 70 % des patients, plus rarement myocardite et troubles du rythme), neurologiques (essentiellement méningite aseptique avec lorsque la ponction lombaire est faite une pléiocytose lymphocytaire, une hyperprotéinorachie modérée et une normoglycorachie ; rarement encéphalite, hémorragies intracrâniennes ou accidents vasculaires cérébraux) ou oculaires (suffusions hémorragiques conjonctivales fréquentes et précoces, uvéites plus rares de tous types jusqu'à plusieurs mois après la phase aiguë, chorioretinite, hémorragies rétiniennes, névrite optique). L'ensemble de ces complications peuvent se combiner pour constituer une défaillance multiviscérale de pronostic sombre.

Chez la femme enceinte, la leptospirose peut entraîner avortement spontané, mort fœtale in utero ou infection néonatale.

Le pronostic de la leptospirose en l'absence de traitement n'est pas connu avec précision. Il est certain que de nombreuses formes bénignes, souvent non diagnostiquées, évoluent de façon spontanément favorable. A l'inverse le bénéfice d'une antibiothérapie tardive lors de la survenue de complication viscérales graves n'est pas univoque. Enfin, le bénéfice supposé d'une antibiothérapie précoce pour éviter la survenue de telles complications reste à démontrer [1,20].

## g. Diagnostic biologique

La difficulté du diagnostic biologique est l'un des principaux facteurs expliquant le sous-diagnostic de la leptospirose. Le diagnostic bactériologique est exceptionnellement fait. L'examen direct au microscope à fond noir est à la fois peu sensible (seuil de  $10^4$  bactéries/mL) et peu spécifique (débris cellulaires). La culture des leptospires nécessite des milieux spéciaux (notamment EMJH), incubés entre 28 et 30°C et observés hebdomadairement au microscope à fond noir. Leur multiplication très lente nécessite d'attendre deux mois avant le rendu négatif. Le prélèvement doit être réalisé avant toute antibiothérapie et maintenu à température ambiante (leptospires très sensibles au froid) pour un ensemencement rapide (idéalement direct à partir du sang, des urines ou du LCR, à défaut à partir d'un tube de sang hépariné). Ces contraintes et l'appartenance des leptospires aux agents infectieux de classe 2 limite cette technique à quelques laboratoires de référence.

Le diagnostic direct repose donc aujourd'hui essentiellement sur la biologie moléculaire, la PCR en temps réel permettant de détecter l'ADN bactérien sur différents prélèvements (sang total sur tube EDTA, urines, LCR) réalisés plus ou moins précocement par rapport à l'inauguration des symptômes. Les cibles moléculaires les plus courantes sont le gène *rrs* codant pour l'ARN ribosomique 16S ou les gènes *lipL32* et *Lfb1* spécifiques des leptospires pathogènes. La PCR est idéalement réalisée avant toute antibiothérapie mais peut rester positive 24 à 48 heures après le début d'un traitement efficace. La plupart des auteurs préconisent la réalisation de la PCR sur sang total au cours de la première semaine, sur les urines à partir de la deuxième semaine et sur le LCR en cas de méningite. Le seuil de détection pour le sang est de l'ordre de  $10^2$  à  $10^3$  bactéries/mL. Il n'est pas possible de préciser l'espèce ou le sérotype par cette technique.

Le diagnostic sérologique est possible à partir du cinquième jour après l'apparition des symptômes. Suite à la modification de la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) en septembre 2014, la recherche des IgM par les techniques ELISA, sensibles et relativement spécifiques, a supplanté le test de macro-agglutination utilisant l'antigène thermostable (TM) qui manquait à la fois de sensibilité (62 %) et de spécificité (84 %) et nécessitait une confirmation par la technique de micro-agglutination de Martin et Pettit (MAT). Cette dernière n'est toujours pas remboursée par l'assurance maladie mais reste la seule à permettre l'identification du sérotype. Elle est également la technique de confirmation de référence en cas d'ELISA IgM positif ou douteux. Sa positivité est légèrement plus tardive que celle de l'ELISA (J8 à J10). Le titre seuil est de 1/100 pour la métropole et de 1/400 pour les régions ultramarines endémiques. Une antibiothérapie précoce peut négativer la MAT. Sa réalisation nécessite l'entretien d'une collection de souches vivantes de leptospires qui la réserve à quelques laboratoires spécialisés (**Figure 5**).

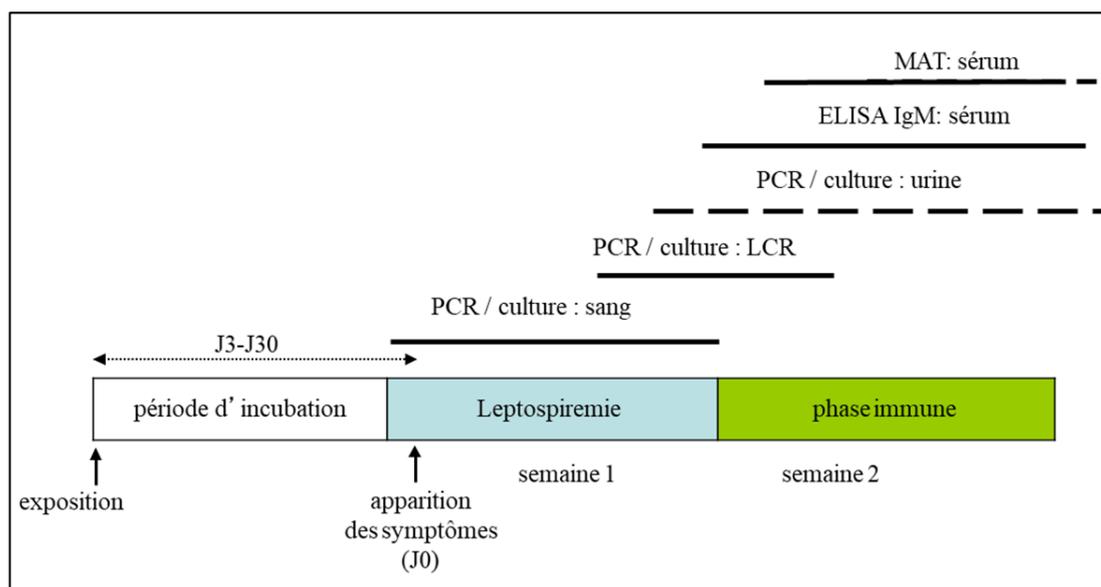


Figure 5. Cinétique de la leptospirose et pertinence des différents outils diagnostiques en fonction de la chronologie. MAT : microscopic agglutination test ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; PCR : polymerase chain reaction ; LCR : liquide céphalo-rachidien. D'après Mathieu Picardeau, Institut Pasteur, Centre National de Référence de la leptospirose.

En pratique courante, le diagnostic biologique repose donc sur la PCR (sur sang, urine ou LCR en fonction de la chronologie et de la présentation clinique) et sur la détection des IgM par ELISA sur prélèvement précoce (à partir de J5) idéalement associé à un prélèvement plus tardif pour mettre en évidence la séroconversion (en cas de résultat initial négatif) ou l'ascension du titre des anticorps (en cas de titre initial douteux ou faiblement positif). La PCR *Leptospira* et la sérologie IgM ELISA sont inscrits à la NABM depuis septembre 2014 et à ce titre prises en charge par l'assurance maladie. Les principaux laboratoires exécutants en France métropolitaine sont Biomnis (Lyon), Cerba (Cergy-Pontoise) et le Centre National de Référence des leptospires (Institut Pasteur, Paris). Des conventions permettent le transfert des données concernant les examens positifs entre ces laboratoires et Santé Publique France à des fins de surveillance.

## h. Traitement

Le bénéfice de l'antibiothérapie dans la leptospirose n'a jamais été démontré de façon robuste, qu'il s'agisse d'une amélioration du pronostic (mortalité) ou du raccourcissement de la durée des symptômes et d'hospitalisation [20]. Néanmoins, l'opinion dominante est qu'une antibiothérapie précoce permet sans doute

d'éviter la survenue de complications viscérales ainsi qu'une amélioration rapide de la plupart des symptômes dont la fièvre. Plusieurs antibiotiques sont régulièrement cités comme efficaces, particulièrement les bêta-lactamines (pénicilline G, amino-pénicillines, céphalosporines de troisième génération) et les cyclines (doxycycline) [1]. Cette dernière classe est généralement réservée aux formes non graves. La posologie comme la durée du traitement ne sont pas clairement codifiées mais il est le plus souvent proposé 7 jours pour les formes simples et 7 à 10 jours pour les formes graves.

## i. Objectif

Nous proposons de décrire les patients atteints de leptospirose d'importation probable ou confirmée pris en charge dans notre service au cours de deux dernières années.

## II. Matériel et Méthodes

L'ensemble des patients pris en charge dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Bordeaux entre le 01/03/2015 et le 30/11/2017 dans les 21 jours suivant un séjour hors de France métropolitaine et répondant à la définition de cas probable ou confirmé de leptospirose selon l'OMS [21] ont été inclus rétrospectivement dans l'étude. Tous les patients éligibles ont été identifiés à partir du registre bordelais du réseau international de surveillance des maladies liées au voyage Geosentinel (International Society of Travel Medicine / Centers for Disease Control). La majorité des données démographiques, cliniques et d'exposition les concernant ont fait l'objet d'un recueil prospectif dans le cadre de la participation à ce réseau. Certaines données concernant la présentation clinique ou le diagnostic ont dû faire l'objet d'un complément d'information à partir d'une consultation rétrospective des dossiers médicaux.

### **Cas probable :**

- Signes et symptômes compatibles avec une leptospirose et au moins l'un des critères suivants :
  - Présence d'IgM ou augmentation x4 du titre des anticorps en IFA entre sérums précoce et tardif
  - Présence d'IgM en ELISA
  - Titre > 1/100 en MAT sur sérum précoce dans une zone non-endémique

### **Cas confirmé :**

- Signes et symptômes compatibles avec une leptospirose et au moins l'un des critères suivants :
  - Augmentation x4 du titre en MAT entre sérums précoce et tardif
  - Titre > 1/400 en MAT sur au moins un sérum
  - Isolement d'une espèce de *Leptospira* pathogène à partir d'un site normalement stérile
  - Détection d'une espèce de *Leptospira* sur un prélèvement clinique par examen histologique, histochimie ou immunohistochimie
  - Détection d'une espèce de *Leptospira* pathogène par PCR

Figure 6. Critères diagnostiques de la leptospirose selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 2011.

IFA : immuno-fluorescent assay ; ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay ; MAT : microscopic agglutination test.

Les données démographiques (sexe, âge, pays de naissance, pays de résidence), d'exposition (pays visité, dates de début et de fin de séjour, activités à risque, conseil médical avant le départ), cliniques (date de début des symptômes, date du premier recours médical, signes et symptômes présentés, température

maximale, durée de la fièvre), biologiques (valeurs les plus extrêmes constatées au cours de l'évolution pour les paramètres hématologiques, biochimiques et enzymologiques), diagnostiques (outils utilisés, dates de prélèvement, résultats) et thérapeutiques (molécules administrées, date de début, durée, posologie, durée de la fièvre après le début du traitement) ont été colligées pour ce travail. Concernant la fonction rénale, devant l'impossibilité de recueillir les critères RIFLE (Risk Injury Failure Loss End stage renal failure) qui font consensus pour l'évaluation de l'insuffisance rénale aiguë, nous avons pris le parti d'utiliser par défaut l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par la formule MDRD simplifiée.

Une analyse descriptive des différentes variables a été conduite grâce à Excel 2016™ (Microsoft, Redmond, Washington, Etats-Unis d'Amérique). Pour les variables quantitatives ont été déterminés la médiane, les valeurs minimales et maximales ainsi que les intervalles interquartiles (IIQ). Pour les variables catégorielles ont été calculées les proportions. Les intervalles de confiance n'ont pas été estimés du fait du très faible effectif.

### III. Résultats

Entre le 01/03/2015 et le 30/11/2017, douze patients pris en charge dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Bordeaux dans les 21 jours suivant leur retour d'un séjour hors de France métropolitaine répondaient à la définition de cas probable ou confirmé de leptospirose selon l'OMS (**Figure 7**) et ont donc été inclus rétrospectivement dans l'étude. Tous sauf un (patient n°12) ont été hospitalisés.

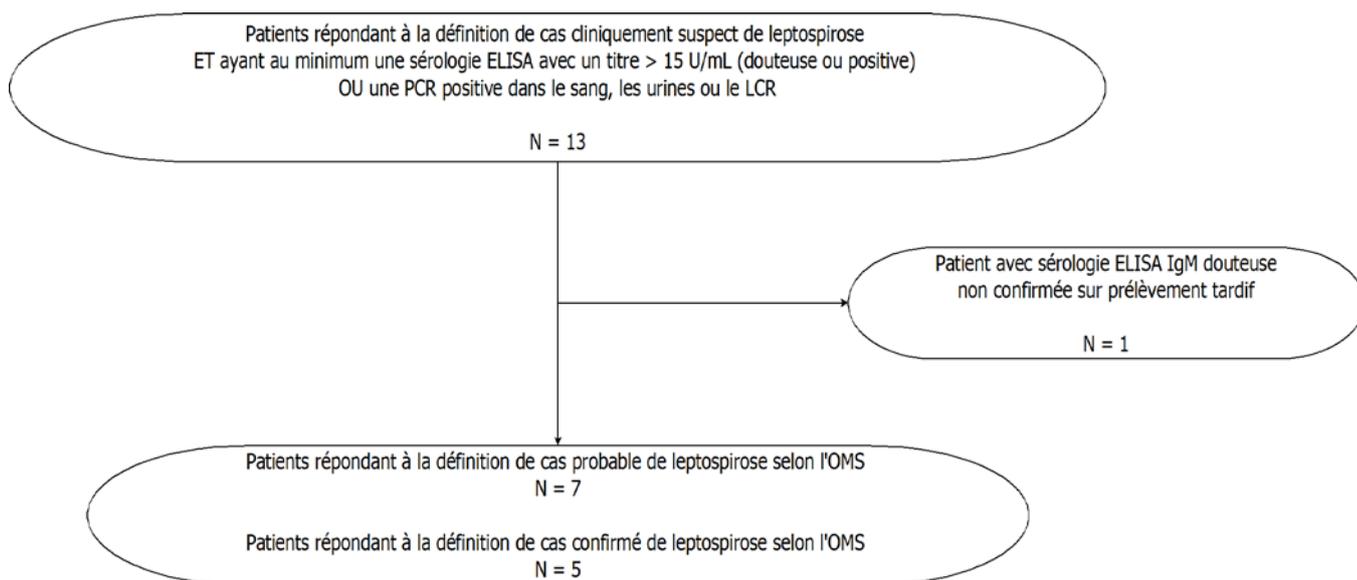


Figure 7. Diagramme de flux représentant la sélection des patients présentant une leptospirose probable ou confirmée selon les critères de l'OMS 2011 [21].

Les caractéristiques démographiques et du voyage des douze patients inclus sont résumées dans le **Tableau 1**. Ils étaient âgés de 15 à 57 ans et deux tiers d'entre eux étaient des hommes. Tous étaient de nationalité française. L'un d'entre eux était natif de Guadeloupe mais tous résidaient actuellement en France métropolitaine. La Thaïlande était le pays le plus visité, représentant un tiers des cas. Les 3 départements français d'Amérique (Guadeloupe, Guyane, Martinique) cumulaient la moitié de cas, la Martinique en pourvoyant à elle seule le quart (seconde position après la Thaïlande). Le Gabon (seule destination africaine) et l'Indonésie (île au large de Sumatra) comptait chacune un cas. Le tourisme était le motif du voyage dans trois quarts des cas. La durée du séjour variait de 12 à 31 jours. Seulement deux voyageurs avait recouru à un conseil médical avant le voyage.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et du voyage des patients pris en charge pour une leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017 (N = 12)

Variable	Effectif	n (%)	Médiane (IIQ*)
Age (ans)	12		40,5 (25,0 – 47,3)
Sexe	12		
		Femme	4 (33)
		Homme	8 (67)
Pays de naissance	12		
		France métropolitaine	11 (92)
		Guadeloupe	1 (8)
Pays de résidence	12		
		France métropolitaine	12 (100)
Pays visité	12		
		Gabon	1 (8)
		Guadeloupe	2 (17)
		Guyane	1 (8)
		Indonésie	1 (8)
		Martinique	3 (25)
		Thaïlande	4 (33)
Longueur du séjour (jours)	12		18 (16 – 21)
Motif du voyage	12		
		Tourisme	9 (75)
		Professionnel	1 (8)
		Visite à des proches	1 (8)
		Mixte**	1 (8)
Conseil médical avant le voyage	10		
		Oui	2 (20)
		Non	8 (80)

\*IIQ : intervalle interquartile

\*\*Séjour de type professionnel et visite à des proches

Un contexte favorable à la survenue d'une leptospirose a été retrouvé chez l'ensemble des patients. Les différentes expositions à risque sont détaillées dans le **Tableau 2**. La baignade récréative en eau douce était l'activité la plus couramment rapportée. Trois patients ont signalé plusieurs activités à risque. L'un d'entre eux a signalé avoir consommé l'eau d'une rivière en pleine forêt amazonienne sans traitement préalable. Les patients n°5 et 6, non apparentés, ont été contaminés de manière très probable sur le même site de canyoning de la commune du Morne Vert en Martinique qu'ils ont fréquenté de manière séparée à 24 heures d'intervalle.

Tableau 2. Expositions à risque chez les patients pris en charge pour une leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017 (N = 12)

Patient	Pays d'exposition	Exposition					
		Trek	Activités exposant aux eaux douces déclarées par les patients				
			Baignade récréative	Canyoning	Navigation	Boisson*	Toilette
1	Thaïlande	✓					
2	Guadeloupe		✓				
3	Thaïlande				✓ (Rafting)		
4	Thaïlande		✓				
5	Martinique			✓			
6	Martinique			✓			
7	Gabon	✓				✓	
8	Guadeloupe		✓				
9	Indonésie		✓				
10	Martinique			✓			
11	Thaïlande	✓	✓				
12	Guyane	✓			✓ (Canoë)	✓	
<b>Total</b>		4	5	3	2	1	2

\*Consommation directe de l'eau de la rivière sans traitement préalable

Le délai entre le retour en France métropolitaine et le début des symptômes allait de 0 à 11 jours, à l'exception d'une patiente présentant une infection urinaire concomitante à *Escherichia coli* et dont les symptômes avaient débuté 13 jours avant son retour avec une évolution biphasique. Le délai entre le début des symptômes et le premier recours médical variait de 1 à 16 jours.

Les signes et symptômes présentés par les douze patients sont déclinés dans le **Tableau 3**. La fièvre était présente dans tous les cas, la température maximale constatée allant de 38,5 à 41,9 °C. Elle était suivie en termes de fréquence par les symptômes de la série algique, tous les patients sauf un signalant au moins un symptôme douloureux. Les céphalées étant ainsi présentes chez dix patients et les myalgies chez neuf d'entre eux. Les symptômes digestifs étaient fréquents, la moitié des patients rapportant des douleurs abdominales et le quart présentant une diarrhée. Sept patients (58 %) présentaient au moins un symptôme parmi douleurs abdominales, diarrhée et vomissements. La conjonctivite, signe classiquement rapporté dans la leptospirose, n'était présente que chez 2 patients, tandis que l'ictère cutanéomuqueux n'était présent chez aucun (la patiente ayant signalé des urines foncées était celle présentant l'infection urinaire façon concomitante).

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des épisodes de leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017 (N = 12)

Variable	n (%)	Médiane (IIQ)*
Délai entre le retour et le début des symptômes** (jours)		6 (3 - 8)
Délai entre le début des symptômes et le premier recours médical (jours)		4 (2 - 5,75)
<b>Signes cliniques</b>		
Fièvre	12 (100)	
Céphalées	10 (83)	
Douleurs rétro-orbitaires	4 (33)	
Allodynie du scalp	1 (8)	
Conjonctivite	2 (17)	
Raideur de nuque	1 (8)	
Myalgies	9 (75)	
Arthralgies	5 (42)	
Rachialgies	4 (33)	
Douleurs abdominales	6 (50)	
Vomissements	2 (17)	
Diarrhée	3 (25)	
Eruption	1 (8)	
Urines foncées	1 (8)	

\*IIQ : intervalle interquartile

\*\*N = 11. Une patiente dont les symptômes avaient débuté 13 jours avant son retour et ayant présenté successivement une leptospirose puis une infection urinaire a été exclue du calcul du délai entre le retour et le début des symptômes

Les modalités du diagnostic biologique de leptospirose chez les douze patients sont détaillées dans le **Tableau 4**. Cinq patients répondaient à la définition de cas confirmé selon l'OMS 2011, trois d'entre eux sur la base d'une PCR positive, deux autres du fait de titres élevés en MAT (1/3200 pour *L. interrogans* Australis au retour de Guadeloupe et 1/1600 pour *L. interrogans* Icterohaemorrhagiae ou Canicola au retour de Thaïlande). Un patient avec un titre à 1/100 en MAT n'a pas été considéré comme un cas confirmé, le titre seuil étant fixé à 1/400 pour les zones d'endémies. Tous les autres patients ont été classés comme cas probables devant la présence isolée d'IgM en ELISA à un titre > 20 U/mL sur au moins un sérum.

Tableau 4. Modalités diagnostiques des épisodes de leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017 (N = 12)

Patient	Test diagnostique (jours depuis le début des symptômes) *				Statut
	PCR sang total **	PCR urine **	IgM ELISA ***	MAT	
1	NF	- (7)	+ (7)	NF	Probable
2	- (16)	- (16)	+ /+ (16/44)	+	Confirmé
3	- (5)	- (5)	+ /+ (10/31)	+	Confirmé
4	+ (3)	NF	- /+ (5/37)	NF	Confirmé
5	- (13)	- (13)	+ (13)	NF	Probable
6	NF	- (13)	+ (28)	NF	Probable
7	- (4)	NF	+ (39)	NF	Probable
8	NF	- (4)	+ /+ (5/42)	-	Probable
9	NF	+ (4)	- (4)	NF	Confirmé
10	- (5)	NF	- /+ (4/16)	NF	Probable
11	NF	- /+ (5/6)	- /+ (5/6)	NF	Confirmé
12	- (4)	NF	+ /+ (9/19)	NF	Probable
<b>Total</b>	<b>7 (1+)</b>	<b>8 (2+)</b>	<b>12 (11+)</b>	<b>3 (2+)</b>	

\* + : test positif ; - : test négatif ; NF : non fait ; x/y (x'/y') : résultat prélèvement précoce/tardif (délai prélèvement précoce/tardif)

\*\*PCR ciblant l'ARN16S avec amorces spécifiques de *Leptospira sp*

\*\*\*sérologie SERION *Leptospira* IgM (référence fabricant ESR125M), résultat positif si titre > 20 U/mL

Les modalités thérapeutiques chez les douze patients sont détaillées dans le **Tableau 5**. Tous ont reçu une antibiothérapie. Le délai médian entre le début des symptômes est l'administration de la première dose d'antibiotique était de 4 jours (IIQ 3 – 5,25) avec des extrêmes de 2 à 16 jours. Chez les patientes n°1 et 2 le choix de l'antibiothérapie initiale associant ceftriaxone et métronidazole était motivé par la présentation clinique à tropisme digestif ou hépatobiliaire (douleurs abdominales et vomissement pour la première, douleurs abdominales, urines foncées et selles décolorées diarrhéiques pour la seconde). La molécule la plus souvent administrée était l'amoxicilline, seule ou initialement associée à une céphalosporine de troisième génération injectable chez une patiente ayant présenté un syndrome méningé. Les autres molécules prescrites comprenaient l'ofloxacine et l'azithromycine. Dans tous les cas, l'apyrexie était obtenue moins de 24 heures après l'administration de la première dose d'antibiotique. Deux patients ont (n°8 et 9) ont présenté des manifestations paradoxales avec recrudescence brutale de la fièvre et impression de mort imminente (sans signe objectif de gravité) dans les heures suivant le début de l'antibiothérapie évocatrices d'une réaction de Jarisch-Herxheimer due à la lyse des leptospires [22,23].

Tableau 5. Modalités thérapeutiques des épisodes de leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017 (N = 12)

Patient	Délai depuis le début des symptômes (jours)	Molécule(s)	Posologie (voie) *	Argumentaire	Durée (jours)
1	2	Ceftriaxone + Métronidazole puis Métronidazole	2 g x1/j (IV) + 500 mg x3/j (IV) puis 500 mg x3/j (PO)	Tableau digestif	3 puis 4
2	16	Ceftriaxone + Métronidazole puis Amoxicilline	2 g x1/j (IV) + 500 mg x3/j (IV) puis 1 g x3/j (PO)	Tableau digestif puis IU** à E. coli	2 puis 12
3	3	Ofloxacine	200 mg x2/j (PO)	Inconnu (prescription du médecin traitant)	2
4	3	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	7
5	6	Ceftriaxone + Amoxicilline puis Amoxicilline	3 g x2/j (IV) + 4 g x4/j (IV) puis 1 g x3/j (PO)	Syndrome méningé	6 puis 4
6	8	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	7
7	3	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	7
8	4	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	5
9	3	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	7
10	4	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	7
11	5	Amoxicilline	1 g x3/j (PO)	Leptospirose évoquée d'emblée	5
12	4	Azithromycine	1 g x1/j J1 puis 500 mg x1/j J2 et J3 (PO)	Hypothèse alternative : fièvre typhoïde/paratyphoïde***	3

\*PO : per os ; IV : intraveineuse

\*\*IU : infection urinaire

\*\*\*Une leptospirose avait été évoquée comme seconde hypothèse

Les caractéristiques biologiques chez les douze patients sont présentées dans les **Figures 8, 9 et 10**. Les paramètres hématologiques étaient disponibles chez onze patients. Seulement quatre (36 %) présentaient une hyperleucocytose ; six (54 %) présentaient une polynucléose neutrophile n'excédant pas 13,5 G/L. Neuf patients (82 %) présentaient une lymphopénie marquée puisque le taux médian de lymphocytes était de 0,48 G/L (IIQ 0,165 – 0,58). Aucun patient ne présentait d'anémie cliniquement significative (taux d'hémoglobine le plus bas à 12,3 g/dL chez une femme). Une thrombopénie était présente dans sept cas (64 %), toujours modérée puisque le taux de plaquettes le plus bas était à 64 G/L. La CRP était toujours augmentée, dans des proportions très variables puisque les valeurs maximales atteintes s'étendaient de 13 mg/L à 292 mg/L. Le DFG estimé par la formule MDRD simplifiée était inférieur à 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> dans neuf cas et inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez deux patients. Les paramètres électrolytiques étaient disponibles pour 10 patients. Une hyponatrémie était présente chez huit d'entre eux (80 %) avec une valeur minimale à 127 mmol/L, et une hypokaliémie chez trois d'entre eux (30 %), avec une valeur minimale à 2,9 mmol/L. La bilirubine était augmentée chez cinq patients (63 %) parmi les huit chez qui elle était disponible, avec une valeur maximale à 123 µmol/L, la bilirubine conjuguée n'excédant pas dans ce dernier cas les 13 µmol/L. L'ASAT, disponible chez neuf patients, était augmentée dans tous les cas, dépassait les trois fois la limite supérieure de la normale chez six patients et les cinq fois chez deux. L'ALAT était disponible chez tous les patients et était perturbée chez onze (92 %). Les trois fois la limite supérieure de la normale étaient dépassées dans dix cas (83 %) et les cinq fois dans trois cas. Les Gamma-GT, phosphatases alcalines, LDH et CPK étaient moins souvent perturbées. La ferritine, dosée chez neuf patients, était augmentée chez cinq d'entre eux (56 %). La patiente n°5, qui présentait un syndrome méningé, et le patient n°9, qui présentait des céphalées en casque très intenses, ont subi une ponction lombaire respectivement six et trois jours après le début des symptômes, montrant une pléiocytose à 320 éléments par mm<sup>3</sup> avec une formule panachée ainsi qu'une discrète hyperprotéinorachie à 0,86 g/L pour la première et l'absence d'anomalie pour le second.

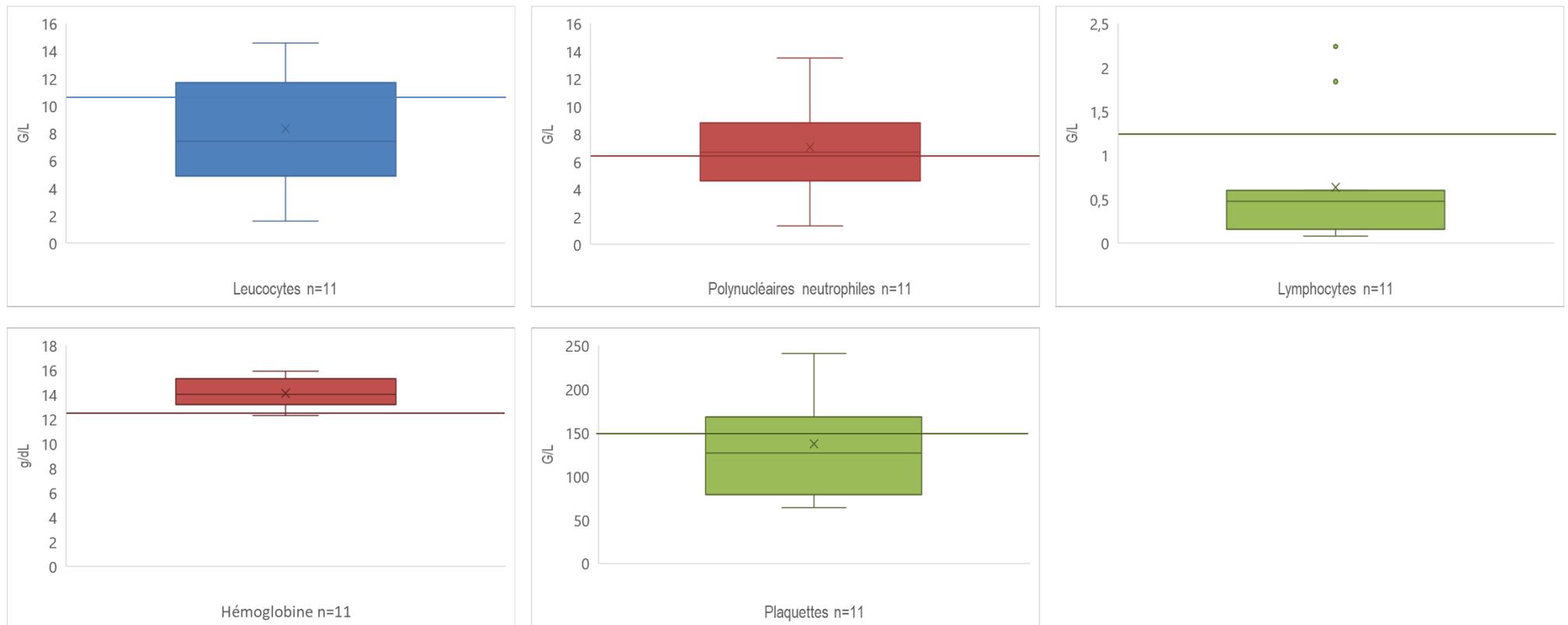


Figure 8. Caractéristiques hématologiques chez les patients pris en charge pour une leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017. Les lignes horizontales correspondent à la limite supérieure (leucocytes, polynucléaires neutrophiles) ou inférieure (lymphocytes, hémoglobine, plaquettes) de la normale.

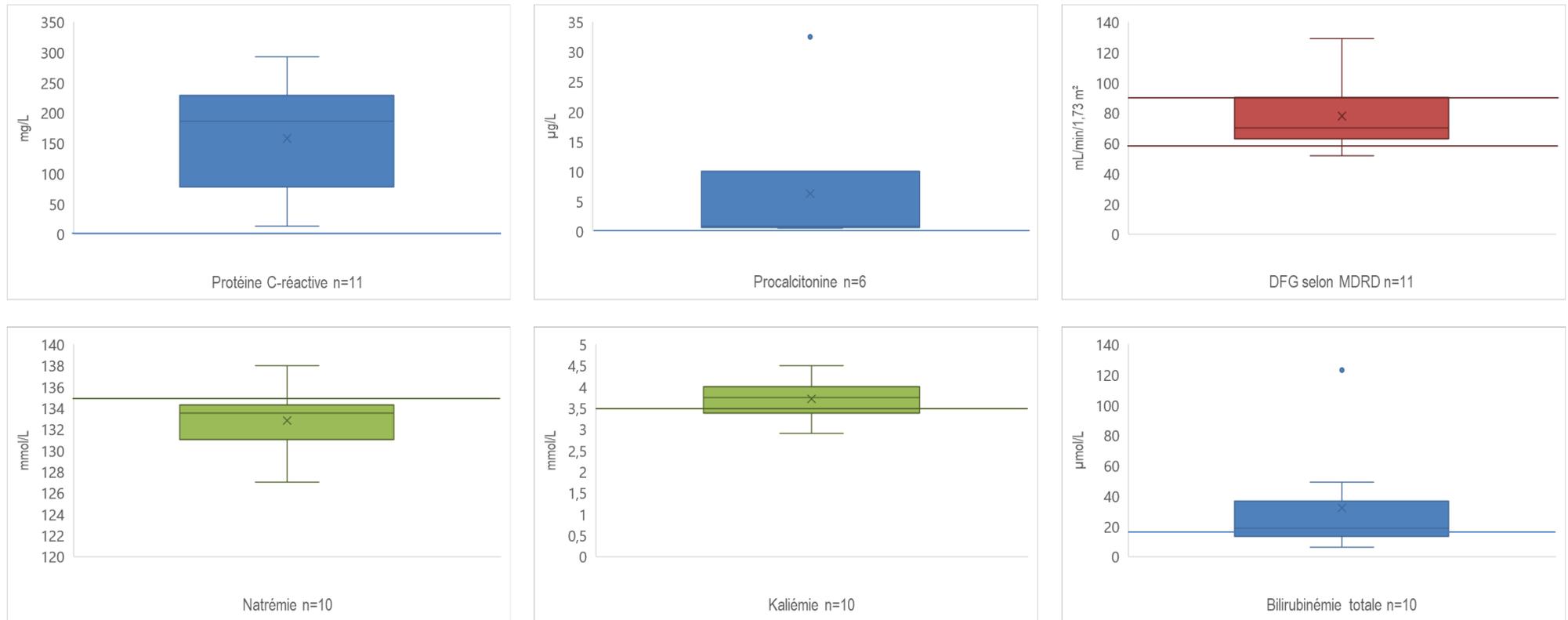


Figure 9. Caractéristiques biochimiques chez les patients pris en charge pour une leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017. Les lignes horizontales correspondent à la limite supérieure (C-réactive protéine, procalcitonine, bilirubine) ou inférieure (natrémie, kaliémie) de la normale. Pour le DFG sont indiqués les seuils de 90 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

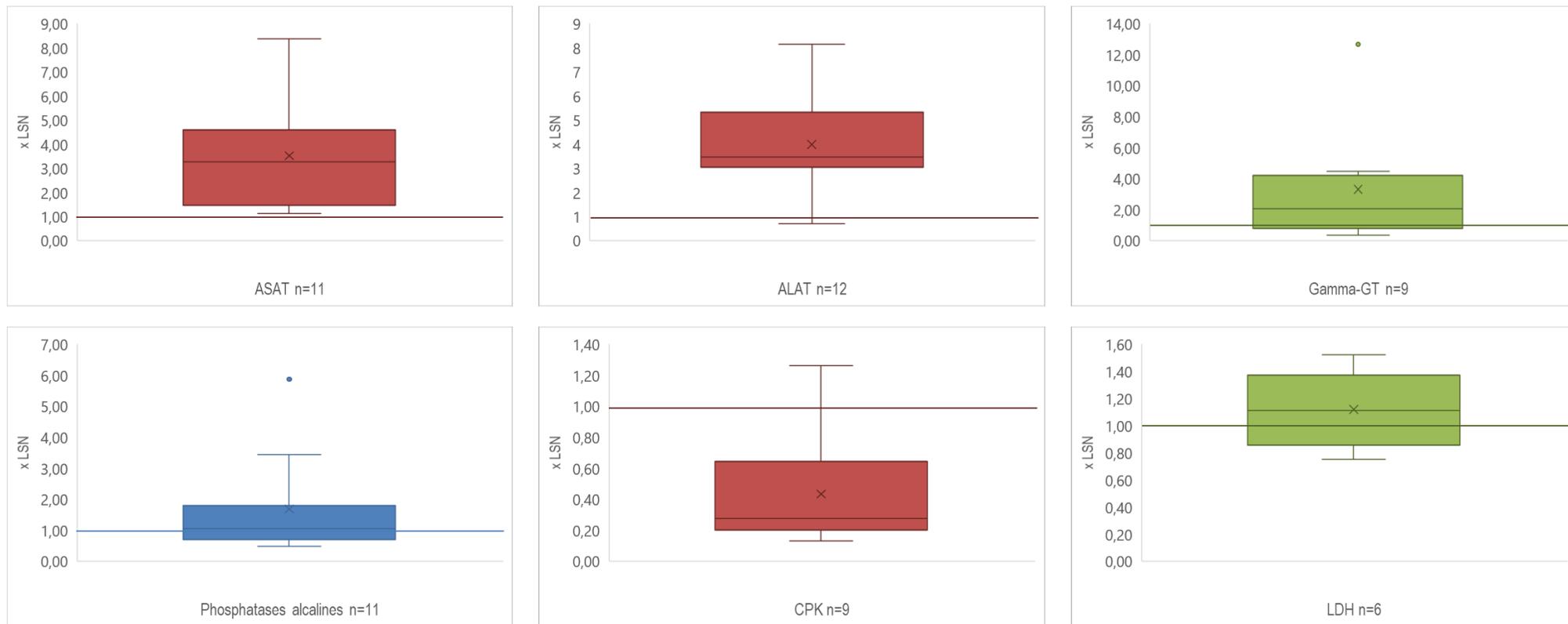


Figure 10. Caractéristiques enzymologiques chez les patients pris en charge pour une leptospirose d'importation au CHU de Bordeaux, Mars 2015 – Novembre 2017. Les lignes horizontales correspondent à la limite supérieure de la normale.

## IV. Discussion

Nous rapportons ici une série de douze cas probables ou confirmés de leptospirose acquise lors d'un séjour hors de France métropolitaine ce qui en fait l'une des plus importantes séries décrites à ce jour parmi des voyageurs occidentaux [24–27].

La proportion de leptospirose parmi les patients fébriles au retour de voyages internationaux (toutes destinations confondues) dans notre service sur la période d'inclusion dans l'étude était d'environ 2,5 % (12 cas sur 478 épisodes fébriles). Ceci est proche de la prévalence de 2,4 % parmi des voyageurs revenant de zone tropicale ou subtropicale et présentant une maladie infectieuse aiguë considérée comme menaçante dans une étude conduite sous l'égide du réseau Geosentinel [28].

Toutes les destinations de nos patients se situaient en zone intertropicale, ce qui est cohérent avec l'incidence bien supérieure de la leptospirose dans ces régions par rapport aux zones tempérées. Cela reflète également l'attrance préférentielle des touristes pour ce type de destination. L'Outre-Mer française était logiquement bien représentée, avec des cas provenant des trois départements français d'Amérique, principalement de la Martinique qui représentait un quart du total de l'effectif. De façon plus surprenante, aucun cas ne provenait de l'île de la Réunion qui, il est vrai, connaît des incidences moindres [10]. Le premier pays d'importation était la Thaïlande, destinations très appréciée des touristes internationaux et par ailleurs souvent à l'origine de cas importés de leptospirose en France ou ailleurs dans le monde [29–33]. L'Asie du Sud-Est d'une manière générale [24–26,32,34–39] doit être considérée comme une destination à risque, de nombreux cas importés depuis divers pays de la région comme le Laos, l'Indonésie ou la Malaisie ayant été décrits. L'Asie pourvoyait 42 % des cas dans notre série, proportion similaire à celle précédemment décrite chez des voyageurs français [24]. La seule destination africaine était le Gabon, pays dans lequel la présence de cas isolés de leptospirose a été signalée [40,41], et siège d'un important sous-diagnostic comme le suggère une séroprévalence élevée y compris en milieu péri-urbain [13].

L'une des implications logiques de cette distribution géographique est qu'une minorité de patients avaient eu recours à un conseil médical avant leur voyage. Ceci est une illustration du défaut de perception du risque lié au voyage en dehors ce celui lié au paludisme dans les zones concernées. L'absence d'indication à la vaccination anti-amarille dans la plupart des pays de provenance de nos cas constituait également un facteur défavorable au recours à un tel conseil avant le départ.

Sans surprise les hommes étaient largement majoritaires, représentant deux tiers des cas. Cette observation est récurrente dans les différentes séries publiées [24,26,27] et reflète sans doute la plus forte attirance des hommes pour certaines activités sportives à risque (canyoning, rafting...) par rapport aux femmes.

Les circonstances d'exposition étaient comparables à celle décrites dans d'autres séries [24], des activités sportives et récréatives de pleine nature exposant à l'eau douce ou à d'autres supports contaminés étaient présentes dans tous les cas. A côté de la simple baignade récréative, souvent dans un contexte familial, on constate la contribution importante d'activités plus extrêmes de type rafting, canyoning ou trek en pleine jungle. Certaines de ces activités (trails, ultra-marathons...) ont été pourvoyeuses par le passé de cas groupés voire de véritables épidémies de leptospirose [42,43].

A côté de la fièvre, constamment présente et généralement très élevée, les douleurs de divers sièges (céphalées, douleurs rétro-orbitaires, myalgies, arthralgies) étaient présentes chez presque tous les patients, tandis que les symptômes digestifs étaient très fréquents, constituant l'un des aspects les plus trompeurs de la leptospirose et simulant un grand nombre d'autres diagnostics potentiels (paludisme, entérocolite, infections du tractus hépato-biliaire...). Ce tropisme digestif était signalé dans des proportions similaires dans des séries antérieures [24,26]. Aucun de nos patients ne présentait d'ictère cutanéomuqueux franc. Seul le patient n°8, mélanoderme, avait une bilirubine > 50 µmol/L et présentait un ictère conjonctival. Une étude germano-autrichienne a suggéré que la proportion de patients ictériques était moins élevée chez les patients atteints de leptospirose d'importation (essentiellement depuis la zone intertropicale) par rapport aux cas autochtones allemands et autrichiens [27]. Une explication possible pourrait être l'implication de sérogroupes différents. De même aucun des patients n'a été hospitalisé en unité de surveillance continue ou en réanimation et aucune défaillance d'organe n'a été constatée. Plusieurs séries indiquent pourtant des proportions de cas graves supérieures à 50 % [26,27]. Dans certains cas, la définition de la sévérité repose en réalité sur la présence de facteurs de risque de mortalité tels que l'âge supérieur à 40 ans ou une thrombopénie inférieure à 70 G/L, sans forcément qu'il y ait de défaillance d'organe ou de manifestation hémorragique [27]. On peut donc douter de la pertinence d'une telle définition. Néanmoins, l'absence de complication dans notre série pourrait aussi s'expliquer par l'évocation rapide du diagnostic chez huit des douze patients et la mise en route d'une antibiothérapie efficace dans un délai très bref chez l'ensemble des patients, y compris ceux chez qui le diagnostic de leptospirose n'avait pas été évoqué d'emblée.

Sept patients sur douze (58 %) ont été diagnostiqués sur la base de la présence d'IgM en sérologie ELISA, sur un prélèvement précoce pour la plupart et par mise en évidence d'une séroconversion pour l'un d'entre eux. La relativement bonne spécificité de cette technique sérologique (en comparaison avec celle de l'antigène thermostable utilisée précédemment) autorise la classification en cas probable sur la base d'un seul résultat positif. Le déploiement à large échelle de cette technique depuis la révision de la NABM en septembre 2014 a

nettement contribué à l'amélioration du diagnostic de leptospirose et explique sans doute pour partie l'augmentation constatée de l'incidence [18]. On peut s'étonner de la faible rentabilité de la PCR dans notre série, en particulier sur les échantillons urinaires dont le temps de prélèvement était approprié dans la plupart des cas. Ceci pourrait s'expliquer par un manque de sensibilité de la technique utilisée par le laboratoire Biomnis, ciblant le gène *rrs* codant pour l'ARN16S, en comparaison avec celles utilisées dans d'autres laboratoires de référence et ciblant notamment les gènes de pathogénicité *lipL32* et *Lfb1*. Des études de comparaison directe permettraient sans doute de préciser les performances relatives de ces techniques.

Le cas du patient n°11 est informatif quant au délai de positivation des différents outils diagnostiques. En effet, prélevé par erreur de façon redondante à J5 et J6 du début des symptômes, la PCR urinaire et la sérologie ELISA négatives sur le premier prélèvement étaient positives sur celui du lendemain. On remarquera également que sur les cinq sérums prélevés entre J5 et J7, trois étaient positifs en IgM ELISA, ce qui fait de cette techniques un outil utile même à la phase aiguë de l'infection.

Il n'en reste pas moins que le délai de rendu des résultats lié à l'externalisation des analyses et à un circuit de récupération ne garantissant pas des délais courts sont des obstacles majeurs à l'intégration du diagnostic biologique dans la décision thérapeutique. Cette dernière était donc fondée avant tout sur des arguments épidémiologiques et cliniques, permettant l'instauration rapide d'une antibiothérapie.

D'un point de vue thérapeutique, les molécules employées étaient similaires à celles rapportées par d'autres équipes, l'amoxicilline y tenant un place prédominante, parfois associée de façon présomptive à une céphalosporine de troisième génération devant un tableau méningé [24,26]. L'azithromycine et l'ofloxacine (ou plus généralement les fluoroquinolones) ont déjà été utilisées dans ce contexte bien qu'elles ne fassent pas partie des molécules généralement proposées comme traitement de premier choix [26]. Chez les deux patients concernés par ces options l'apyrexie a néanmoins été obtenue dans les 24 heures suivant l'initiation du traitement comme dans tous les autres cas. Cette constatation systématique parmi nos patients atteint de leptospirose est en soit un argument renforçant la suspicion du diagnostic dans l'attente des résultats d'analyses spécifiques. A noter que la présentation digestive trompeuse de la leptospirose nous a conduit dans deux cas à proposer un traitement associant ceftriaxone et métronidazole en direction d'une hypothétique infection du tractus digestif ou hépato-biliaire.

D'un point de vue biologique, nos constatations corroborent les travaux antérieurs [24], la lymphopénie étant de loin l'anomalie la plus fréquente de l'hémogramme devant la thrombopénie qui ici était toujours modérée. La CRP était augmentée chez tous nos patients mais dans des proportions très variables, pas toujours évocatrices d'un sepsis d'origine bactérienne. En revanche, il est frappant de constater que la procacalcitonine, lorsqu'elle était dosée, était systématiquement supérieure ou égale au seuil de 0,5 µg/L. Néanmoins, ce résultat doit être

considéré avec précaution compte tenu d'une part du faible effectif et d'autre part de résultats contradictoires de travaux antérieurs, notamment parmi les patients atteints de formes non graves de leptospirose [44]. Aucun de nos patients ne présentait de dysfonction rénale sévère mais la plupart (75 %) avaient tout de même un DFG < 90 mL/min. En l'absence d'antécédents il était impossible de juger si cette légère altération était imputable ou non à la leptospirose. L'hyponatémie était également une constatation très fréquente (80 % des patients avec des données disponibles), suggérant possiblement une altération débutante de la fonction tubulaire difficile à préciser en l'absence de prélèvements urinaires systématiques. Si l'hyperbilirubinémie était tout à fait inconstante chez ces patients atteints de leptospirose importée [27], tous les patients présentaient une élévation d'au moins une des deux transaminases, corroborant les résultats de travaux antérieurs [24,27]. Il en est de même pour le caractère inconstant de la cholestase ou de l'élévation des CPK.

Cette étude possède d'importantes limites, liées à son faible effectif d'une part et à son caractère partiellement rétrospectif d'autre part. Néanmoins elle permet d'actualiser les connaissances concernant la leptospirose d'importation en France et notamment de pointer certaines destinations à la fois à particulièrement à risque et très prisées des touristes. Le premier enseignement à en tirer concerne l'adaptation du conseil au voyageur en zone intertropicale, qu'elle soit impaludée ou non, afin de prévenir au mieux ce risque émergent, intimement lié à l'évolution des activités sportives et de pleine nature. A ce titre, l'intérêt dans les situations les plus à risque de la chimioprophylaxie mériterait d'être mieux évalué. Enfin, de par le rôle sentinelle que nous jouons au sein d'un réseau international, nous avons pu alerter l'Agence Régionale de Santé de la Martinique à l'occasion de l'hospitalisation concomitante dans notre unité de deux patients non apparentés dont le mode et le lieu de contamination étaient identiques.

## V. Conclusion

La leptospirose d'importation chez les voyageurs revenant de zone intertropicale ou subtropicale est incontestablement un problème émergent à défaut d'être toujours une maladie émergente. Il s'agit donc d'un risque à prendre en compte, tant en termes d'adaptation de la prévention et du conseil avant le voyage que d'investigation d'un tableau fébrile, de présentation parfois trompeuse, après le retour. Une démarche épidémiologique et clinico-biologique rigoureuses sont en effet nécessaires afin de pallier un diagnostic microbiologique qui reste difficile et souvent rétrospectif, la leptospirose restant une maladie potentiellement mortelle en l'absence de prise en charge rapide et appropriée.

## Références

1. Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. EMC Mal. Infect. Artic. 8-039-Q-10 2012;9:1-12.
2. Cerqueira GM, Picardeau M. A century of *Leptospira* strain typing. Infect. Genet. Evol. 2009;9:760-8.
3. Harrison NA, Fitzgerald WR. Leptospirosis--can it be a sexually transmitted disease? Postgrad. Med. J. 1988;64:163-4.
4. Doeleman F. Ziekte van Weil, rechtstreeks overgebracht van mensch op mensch [Internet]. NTVG [cité 2017 déc 5]; Disponible à : <https://www.ntvg.nl/system/files/publications/1932150570001a.pdf>
5. WHO South East Asia Regional Office. CDS\_leptospirosis-Fact\_Sheet.pdf [Internet]. SEARO/WHO [cité 2017 déc 5]; Disponible à : [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)
6. Organisation Mondiale de la Santé. Relevé épidémiologique hebdomadaire [Internet]. WHO1999 [cité 2017 déc 5]; Disponible à : <http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7429.pdf>
7. WHO | Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG) [Internet]. WHO [cité 2017 déc 5]; Disponible à : <http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/index2.html>
8. Filleul L, Gallay A, Ledrans M, Villena I. La leptospirose dans les régions et départements français d'outre-mer [Internet]. [cité 2017 déc 5]; Disponible à : [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/pdf/2017\\_8-9.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/pdf/2017_8-9.pdf)
9. Dufour B, Moutou F, Hattenberger AM, Rodhain F. Global change: impact, management, risk approach and health measures--the case of Europe. Rev. Sci. Tech. Int. Off. Epizoot. 2008;27:529-50.
10. Bourhy P, Septfons A, Picardeau M. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France [Internet]. [cité 2017 déc 6]; Disponible à : [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/pdf/2017\\_8-9\\_1.pdf](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/pdf/2017_8-9_1.pdf)
11. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl. Trop. Dis. 2015;9:e0003898.
12. Schneider MC, Velasco-Hernandez J, Min K-D, Leonel DG, Baca-Carrasco D, Gompper ME, et al. The Use of Chemoprophylaxis after Floods to Reduce the Occurrence and Impact of Leptospirosis Outbreaks. Int. J. Environ. Res. Public. Health 2017;14.
13. Bertherat E, Renaut A, Nabias R, Dubreuil G, Georges-Courbot MC. Leptospirosis and Ebola virus infection in five gold-panning villages in northeastern Gabon. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999;60:610-5.
14. Naranjo M, Suárez M, Fernández C, Amador N, González M, Batista N, et al. Study of a Leptospirosis Outbreak in Honduras Following Hurricane Mitch and Prophylactic Protection of the vax-SPIRAL® Vaccine. MEDICC Rev. 2008;10:38-42.
15. Mendoza MT, Roxas EA, Ginete JK, Alejandria MM, Roman ADE, Leyritana KT, et al. Clinical profile of patients diagnosed with leptospirosis after a typhoon: a multicenter study. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health 2013;44:1021-35.

16. Epelboin L, Bourhy P, Turnier PL, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, et al. La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. État des connaissances en 2016. *Bull. Société Pathol. Exot.* 2017;110:165-79.
17. Levett PN. Leptospirosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2001;14:296-326.
18. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;CD008264.
19. Organization WH. Report of the second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group. 2011 [cité 2017 déc 6]; Disponible à: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44588>
20. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. Jarisch-Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2017;96:791-4.
21. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. *PLoS One* 2013;8:e59266.
22. van de Werve C, Perignon A, Jauréguiberry S, Bricaire F, Bourhy P, Caumes E. Travel-related leptospirosis: a series of 15 imported cases. *J. Travel Med.* 2013;20:228-31.
23. van Crevel R, Speelman P, Gravekamp C, Terpstra WJ. Leptospirosis in travelers. *Clin. Infect. Dis.* 1994;19:132-4.
24. Leshem E, Segal G, Barnea A, Yitzhaki S, Ostfeld I, Pitlik S, et al. Travel-related leptospirosis in Israel: a nationwide study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010;82:459-63.
25. Hoffmeister B, Peyerl-Hoffmann G, Pischke S, Zollner-Schwetz I, Krause R, Müller MC, et al. Differences in clinical manifestations of imported versus autochthonous leptospirosis in Austria and Germany. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2010;83:326-35.
26. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, Schwartz E, Parola P, Castelli F, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers--a GeoSentinel multicenter study, 1996-2011. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013;88:397-404.
27. Christen J-R, Savini H, Pierrou C, Boissault G, Fournier P-E, Kraemer P, et al. Two Cases of Leptospirosis in French Travelers Returning From Koh Samui, Thailand. *J. Travel Med.* 2015;22:419-21.
28. Gallardo C, Williams-Smith J, Jatou K, Asner S, Cheseaux J-J, Troillet N, et al. [Leptospirosis in a family after whitewater rafting in Thailand]. *Rev. Med. Suisse* 2015;11:872-6.
29. Reynolds BC, Hambleton S, Dammann DF, Lambert HJ, Emonts M. Troublesome Thai travels. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* 2015;100:144-5, 166-7.
30. Kutsuna S, Kato Y, Koizumi N, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, et al. Travel-related leptospirosis in Japan: a report on a series of five imported cases diagnosed at the National Center for Global Health and Medicine. *J. Infect. Chemother.* 2015;21:218-23.
31. Steffens F, Landwehrs A, Göke MN. [Leptospirosis after a stay in Thailand]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946 2006;131:1521-4.
32. Héry G, Letheulle J, Flécher E, Quentin C, Piau C, Le Tulzo Y, et al. Massive intra-alveolar hemorrhage caused by *Leptospira* serovar Djasiman in a traveler returning from Laos. *J. Travel Med.* 2015;22:212-4.

33. Yaita K, Suzuki T, Yoshimura Y, Tachikawa N. Leptospirosis: a Japanese traveler returned from Laos. *Intern. Med. Tokyo Jpn.* 2013;52:1439.
34. Leung V, Luong M-L, Libman M. Leptospirosis: pulmonary hemorrhage in a returned traveller. *CMAJ* 2011;183:E423-427.
35. Seilmaier M, Guggemos W. [Severe febrile illness with renal impairment after travel to Southeast Asia]. *Internist* 2008;49:1372, 1374-6, 1378.
36. Mortimer RB. Leptospirosis in a caver returned from Sarawak, Malaysia. *Wilderness Environ. Med.* 2005;16:129-31.
37. Sakamoto M, Kato T, Sato F, Yoshikawa K, Yoshida M, Shiba K, et al. [A case of leptospirosis caused by *Leptospira borgpetersenii* serovar sejroe infected in Bali Island, Indonesia]. *Kansenshogaku Zasshi* 2005;79:294-8.
38. Perret JL, Velasque L, Morillon M, Martet G. Leptospirosis: A cause of pseudo-malarial fever in Gabon. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1996;89:217-9.
39. Magne MC, Ondounda M, Mbethe LG, Mounguengui D, Nzenze JR. [Leptospirosis in Libreville (Gabon): four cases]. *Med. Sante Trop.* 2013;23:347-50.
40. Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, Bettinger J, Bajani M, Bragg S, et al. Leptospirosis in « Eco-Challenge » athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2003;9:702-7.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of leptospirosis among white-water rafters--Costa Rica, 1996. *MMWR* 1997;46:577-9.
42. Crouzet J, Faucher J-F, Toubin M, Hoen B, Estavoyer J-M. Serum C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) levels and kinetics in patients with leptospirosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2011;30:299-302.
43. Bandara M, Ananda M, Wickramage K, Berger E, Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Glob. Health* 2014;10:61.
44. Calvo-Cano A, Aldasoro E, Ramirez M, Martinez M, Requena-Mendez A, Gascon J. Two cases of laboratory-confirmed leptospirosis in travellers returning to Spain from Thailand, September 2013. *Euro Surveill.* 2014;19.
45. Matono T, Kutsuna S, Koizumi N, Fujiya Y, Takeshita N, Hayakawa K, et al. Imported Flood-Related Leptospirosis From Palau: Awareness of Risk Factors Leads to Early Treatment. *J. Travel Med.* 2015;22:422-4.







## Résumé :

**Introduction** - La leptospirose est une anthroponose émergente due à l'infection par une bactérie spirochète du genre *Leptospira*. Son incidence est la plus élevée en zone intertropicale où sa dynamique est bouleversée par les changements climatiques et l'urbanisation incontrôlée. Elle peut toucher aussi bien les populations autochtones que les voyageurs, particulièrement exposés lors d'activités de pleine nature. Sa présentation clinique polymorphe et la complexité de son diagnostic biologique en rendent la prise en charge complexe. Nous décrivons ici les cas de leptospirose pris en charge dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Bordeaux au cours des deux dernières années.

**Matériel et méthodes** – Les patients pris en charge dans le service des maladies infectieuses et tropicales du CHU de Bordeaux entre mars 2015 et novembre 2017 et répondant à la définition de cas probable ou confirmé de leptospirose selon l'Organisation Mondiale de la Santé ont été inclus rétrospectivement à partir du registre du site Geosentinel de Bordeaux. Leurs caractéristiques démographiques, liées au voyage, cliniques, diagnostiques, thérapeutiques et biologiques ont été décrites.

**Résultats** – Douze patients ont été inclus. Sept répondaient à la définition de cas probables et cinq répondaient à la définition de cas suspect de leptospirose. Les deux tiers étaient des hommes. Un tiers revenaient de Thaïlande et la moitié des départements français d'Amérique (Martinique 3 cas, Guadeloupe 2 cas, Guyane 1 cas). Le tourisme était le motif du voyage pour 75 % d'entre eux et tous ont pratiqué une ou plusieurs activités exposant aux eaux douces pendant leur séjour. Onze ont été hospitalisés. Aucun n'a présenté de défaillance viscérale. Tous étaient fébriles, tous sauf un présentaient des symptômes douloureux et près de 60 % présentaient des signes digestifs. L'ensemble des patients a reçu une antibiothérapie efficace dans un délai allant de 2 à 16 jours après le début des symptômes et avant la confirmation du diagnostic. L'amoxicilline était la molécule la plus prescrite (75 %). L'apyrexie était toujours obtenue dans les 24 heures suivant le début du traitement. D'un point de vue biologique, la lymphopénie et la thrombopénie étaient présentes dans 82 % et 64 % des cas respectivement. La C-réactive protéine était toujours élevée dans des proportions variables. La procalcitonine était supérieure à 0,5 µg/L dans les six cas où elle a été dosée. Une cytolysé hépatique était toujours présente.

**Conclusion** – La leptospirose chez les voyageurs revenant de zone intertropicale est une maladie à la présentation polymorphe et trompeuse. Il est particulièrement important de la considérer en cas de notion d'exposition à risque qu'il convient de rechercher scrupuleusement afin de ne pas retarder la mise en route d'un traitement approprié et d'éviter la survenue de complications parfois mortelles. Une démarche épidémiologique et clinique rigoureuse permet une prise en charge appropriée avant la confirmation du diagnostic microbiologique. La prévention reste un défi en termes d'atteinte des publics concernés.