

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

**Soutenue publiquement le mercredi 11 janvier 2023
Par M. Rachid El Farsaoui**

**Facteurs de risque et évaluation d'un score pronostic de gravité
dans la leptospirose au Centre Hospitalier de Tourcoing**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités, Université de Lille

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BLONDIAUX Nicolas, Maître de Conférences des Universités, Université de Lille, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Assesseur(s) : Monsieur le Docteur GEORGES Hugues, Médecin Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Madame le Docteur DEWULF Gisèle, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes

Monsieur le Docteur ROBINEAU Olivier, Maître de Conférences des Universités, Université de Lille, Médecin Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80

Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82
-----	------	-----------------	---------------------------	----

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85

Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A monsieur le **Professeur Benoît Foligné**, président du jury :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect qui vont bien au-delà des mots.

A mes juges,

Monsieur le **Docteur Hugues Georges**,

Madame le **Docteur Gisèle Dewulf**,

Monsieur le **Docteur Olivier Robineau**,

Vous me faites l'immense honneur de participer à ce jury. Soyez assurés de considération et de l'importance singulière que revêt ce moment.

A mon directeur de thèse, le **Docteur Nicolas Blondiaux** :

Cher Nicolas, sois assuré de ma profonde gratitude pour tout ce que tu as fait pour moi et ma famille. Tu m'as tendu la main dans la détresse quand d'autres m'ont ignoré. Tu as su trouver les mots idoines quand il le fallait pour m'aider à achever ce travail. Je te remercie pour ta bienveillance, ta patience, tes conseils, ta disponibilité et enfin pour ton dévouement à honorer ton serment. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes. Je loue la Providence de m'avoir fait croiser ton chemin. Reçois en retour ma reconnaissance éternelle et mon amitié indéfectible.

A **mes parents**, pour m'avoir élevé dans la foi et l'amour et m'avoir inculqué les valeurs de l'humilité, du partage et du bon sens.

A **mes frères et sœurs**, pour ne m'avoir jamais jugé ni accablé, pour votre soutien et surtout votre amour. Rien n'aurait été possible sans vous et je pèse mes mots.

A **Anthony**, parti trop vite. Je conserve précieusement le souvenir de nos moments de complicité.

A **Papilou**, présent en nous à tout jamais, je ne trahirai pas ma promesse.

A **Olivier**, mon âme sœur toulousaine, pour ta simplicité, ton accueil et ta présence chaleureuse. Tu es un cap et un frère à mes yeux.

A **Carine** et **Khalid**, pour votre amitié qui défie le temps, votre humanité et votre hospitalité inconditionnelle.

A **Pierre-Yves** et **Pascale**, pour votre gentillesse, votre discrétion et votre confiance. Merci du fond du cœur.

A **Anthony**, **Charles** et **Estelle** pour m'avoir, chacun à votre manière, fait entrevoir qu'une autre médecine était possible.

A **Fanny**, **Julien**, **Marie**, **Salah** et **Mathilde**, pour votre amitié. Vous me manquez.

A **Cyrielle**, mon ange, merci d'illuminer un peu plus chaque jour de ma vie. Merci d'avoir cru en moi, en nous et en un futur radieux. Je te dédie ce travail.

A **Anissa**, ma fille, pour tes dessins, tes rires et tout ton être. Tu m'as enseigné ce que signifiait être père.

Table des matières

Table des matières	15
Liste des tableaux	19
Liste des figures	21
Liste des abréviations	23
INTRODUCTION	25
LEPTOSPIROSE.....	27
I - DESCRIPTION DE LA BACTERIE	27
1. ASPECTS HISTORIQUES.....	27
2. TAXONOMIE ET CLASSIFICATIONS	27
2.1 Classification sérologique	28
2.2 Classification génomique	29
3. CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURALES.....	31
4. CARACTERES CULTURAUX ET METABOLIQUES	33
4.1 Culture	33
4.2 Métabolisme	33
4.3 Résistance aux agents chimiques et physiques.....	34
5. STRUCTURE ANTIGENIQUE.....	34
II - EPIDEMIOLOGIE	35
1. INCIDENCE	35
2. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE ET SAISONNIERE.....	38
3. RESERVOIRS ET TRANSMISSION	39
3.1 Habitat et réservoirs.....	39
3.2 Modes de contaminations	41
4. FACTEURS DE RISQUE	42
4.1 Professionnels	42
4.2 Liés aux loisirs	43
III - PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	43
1. FACTEURS DE VIRULENCE	43
1.1 Mobilité	43
1.2 Facteurs d'adhérence cellulaire	44
1.3 Hémolysines	44

2.	REPONSE IMMUNITAIRE	44
2.1	Échappement à la réponse immunitaire.....	44
2.1.1	Résistance à la bactéricidie phagocytaire	44
2.1.2	Échappement au système du complément.....	45
2.2	Réponse immunitaire adaptative.....	46
2.3	Inflammation	47
2.3.1	Aperçu général	47
2.3.2	Les cytokines inflammatoires	47
2.3.3	TLRs et leurs ligands.....	48
IV	- PRESENTATION CLINIQUE.....	50
1.	INCUBATION ET PHASE INITIALE	50
2.	FORMES BENIGNES	51
3.	COMPLICATIONS VISCERALES	52
3.1	Atteinte hépatique	52
3.2	Atteinte rénale.....	53
3.3	Manifestations hémorragiques	53
3.4	Manifestations pulmonaires	54
3.5	Atteinte cardiaque	54
3.6	Manifestations musculaires.....	55
3.7	Manifestations ophtalmologiques.....	55
3.8	Atteinte neurologique	55
4.	FORMES PARTICULIERES	56
4.1	Leptospirose chez l'enfant	56
4.2	Leptospirose chez la femme enceinte.....	56
5.	DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	56
V	- OUTILS CLINIQUES D'ÉVALUATION PRONOSTIQUE	57
1.	FACTEURS PRONOSTIQUES DE GRAVITÉ	57
2.	SCORE SPIRO.....	62
VI	- DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	64
1.	SIGNES BIOLOGIQUES NON-SPECIFIQUES.....	64
2.	DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DIRECT	64
2.1	Examen direct.....	64
2.2	Culture	65
2.3	Détection de l'ADN par amplification génique.....	65
3.	DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE.....	66
3.1	Tests de dépistage.....	66

3.1.1 Test sérologique ELISA.....	66
3.1.2 Test de macro-agglutination sur lame (TR)	67
3.1.3 Tests sérologiques unitaires à lecture visuelle	67
3.2 Test de confirmation par micro-agglutination (MAT)	67
3.3 Limites de la sérologie	68
4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE LEPTOSPIROSE	69
VII - TRAITEMENT.....	70
1. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE	70
2. PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS VISCERALES	71
VIII - PROPHYLAXIE	71
1. MESURES DE PREVENTION	71
2. VACCINATION.....	72
3. CHIMIOPROPHYLAXIE	72
MATERIELS ET METHODES	73
I - DESCRIPTION DE L'ETUDE	73
II - CRITERE D'INCLUSION.....	73
III - RECUEIL DES DONNEES	73
IV - DEFINITIONS	74
RESULTATS	77
DISCUSSION	85
CONCLUSION	91
BIBLIOGRAPHIE.....	93

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION SEROLOGIQUE DES ESPECES DE *LEPTOSPIRA*

TABLEAU 2 : CLASSIFICATION GENOMIQUE DE LEPTOSPIRA

TABLEAU 3 : INCIDENCE METROPOLITAINE ET REGIONALE DE LA LEPTOSPIROSE EN 2018 (CNRL, 2019)

TABLEAU 4 : INCIDENCE DE LA LEPTOSPIROSE DANS LES REGIONS OUTRE-MER EN 2018 (CNRL, 2019)

TABLEAU 5 : FACTEURS PRONOSTIQUES DE LEPTOSPIROSE GRAVE IDENTIFIES DANS LA LITTERATURE

TABLEAU 6 : CRITERES DU SCORE DE FAINE MODIFIE (INDIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HUMAN LEPTOSPIROSIS – 2016)

TABLEAU 7 : COMPOSANTES CLINIQUES DU SCORE SPIRO

TABLEAU 8 : PERFORMANCES STATISTIQUES DU SCORE SPIRO A DISCRIMINER A L'ADMISSION LES CAS DE LEPTOSPIROSE EVOLUANT VERS LA GRAVITE

TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION

TABLEAU 10: FACTEURS DE RISQUE D'EXPOSITION

TABLEAU 11: PRESENTATION CLINIQUE DES PATIENTS A L'ADMISSION

TABLEAU 12: DESCRIPTION DES DEFAILLANCES VISCERALES

TABLEAU 13: TRAITEMENTS DE SUPPLEANCE INSTAURES

TABLEAU 14: PERTURBATIONS BIOLOGIQUES DES PATIENTS A L'ADMISSION

TABLEAU 15: MODALITES DE CONFIRMATION DE LA LEPTOSPIROSE

TABLEAU 16: DETERMINATION DU SCORE SPIRO POUR NOS DEUX COHORTES DE PATIENTS

Liste des figures

FIGURE 1 : ARBRE PHYLOGENETIQUE DE *LEPTOSPIRA* ETABLI A PARTIR DU SEQUENÇAGE DE L'ARN RIBOSOMAL 16S

FIGURE 2 : VUE DE LEPTOSPIRES AU MICROSCOPE A FOND NOIR (HAUT) ET AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE (MILIEU ET BAS) (BOURHY 2012)

FIGURE 3 : PRINCIPALES PROTEINES ET LIPOPROTEINES IDENTIFIEES DANS LA MEMBRANE DES LEPTOSPIRES PATHOGENES (KO, GOARANT, ET PICARDEAU 2009)

FIGURE 4 : PRINCIPAUX SEROGROUPES RETROUVES PAR MAT EN METROPOLE ENTRE 2014 ET 2018 (CNRL, 2019)

FIGURE 5 : DISTRIBUTION MENSUELLE DES CAS DE LEPTOSPIROSE EN METROPOLE ENTRE 2014 ET 2018 (CNRL, 2019)

FIGURE 6 : MODES DE CONTAMINATION DE LA LEPTOSPIROSE ET DIVERSITE DES ATTEINTES CLINIQUES (PICARDEAU 2015)

FIGURE 7 : MECANISMES D'ECHAPPEMENT AU COMPLEMENT CHEZ LEPTOSPIRA (FRAGA, ISAAC, ET BARBOSA 2016)

FIGURE 8 : VOIE DE SIGNALISATION INTRACELLULAIRE ACTIVEE VIA TLR2

FIGURE 9 : CINETIQUE DU TITRE D'ANTICORPS ET DE LA FIEVRE EN FONCTION DE LA CHARGE BACTERIENNE SANGUINE ET DANS LES ORGANES CIBLES (KO, GOARANT, ET PICARDEAU 2009)

FIGURE 10 : LISTE DES 16 SOUCHES DE LEPTOSPIRES UTILISEES PAR LE CENTRE NATIONAL DE REFERENCE DE LA LEPTOSPIROSE POUR LE SEROGROUPAGE PAR LA TECHNIQUE DE MICRO-AGGLUTINATION (MAT)

FIGURE 11 : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE SELON LA DATE DE DEBUT DES SYMPTOMES (HAS, 2011)

Liste des abréviations

ALAT : Alanine amino-transférase

ASAT : Aspartate amino-transférase

CNRL : Centre National de Référence de la Leptospirose

CPK : Créatinine phosphokinase

CRP : Protéine C-réactive

C3G : Céphalosporines de troisième génération

DAP : Acide diaminopimélique

EDTA : acide éthylène-diamine tétra- acétique

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EMJH : Ellinghausen et McCullough modifié par Johnson et Harris

γ -GT : Gamma-glutamyl-transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

IgM : Immunoglobuline de type M

IL-1 β : Interleukine-1 beta

IRAK : Kinases associées au récepteur à l'IL-1

LCS : Liquide cérébro-spinal

LPS : lipopolysaccharide

MAT : Microscopic Agglutination Test = test de micro-agglutination

MCF : Score de Faine modifié

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

NF- κ B : Facteur de transcription nucléaire kappa Beta

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPD Lepto Score: Out Patient Department Lepto score

PAL : Phosphatase alcaline

PCR : Polymerase Chain Reaction

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

TLR : Récepteur de type Toll

TLS : Thai Lepto Score

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

TP : Taux de prothrombine

TR : Antigène thermorésistant

UI : Unité internationale

INTRODUCTION

La leptospirose est une anthroponose à distribution ubiquitaire qui est provoquée par un spirochète du genre *Leptospira*. Majoritairement présente dans les zones chaudes et humides, elle peut néanmoins se retrouver partout pourvu que les conditions optimales à son développement (hygrométrie, pH, température, nature du sol) soient réunies (1). Elle est largement répandue dans le règne animal et même si de nombreuses espèces peuvent être porteuses occasionnelles (chiens, bovidés), le principal réservoir est constitué des rongeurs commensaux. La transmission à l'homme est médiée par l'exposition, directe (urines) ou indirecte (eaux et sols souillés), aux leptospires excrétées par des animaux contaminés (2). Son épidémiologie est étroitement corrélée aux précipitations excessives saisonnières, aux activités professionnelles exposées (éleveurs, agriculteurs, vétérinaires, égoutiers) et, de plus en plus, aux loisirs en eau douce (canyoning, pêche, triathlon) (3–5).

Considérée comme l'anthroponose la plus répandue mondialement (6), la leptospirose est devenue un enjeu de santé publique majeur notamment en Amérique du Sud et en Asie du Sud-Est (7–9). On estime à plus d'un million le nombre de cas sévères de leptospirose recensés chaque année dans le monde soit une incidence de 14 pour 100 000 habitants (10). Longtemps méconnue puisque négligée, la leptospirose n'est désormais plus l'apanage des populations pauvres habitant les régions tropicales et subtropicales. Elle est devenue une maladie émergente dans nos régions septentrionales auparavant largement épargnées (11). En France métropolitaine, selon le Centre National de Référence de la Leptospirose, 597 cas ont été documentés en 2018 portant l'incidence à un cas pour 100 000 habitants, le double de celle enregistrée pour l'année 2011 (12). Cette augmentation du nombre de cas est observée partout par ailleurs et même si les raisons de cette émergence n'ont pas encore été clairement élucidées, il appert une relation étroite à la dégradation des conditions de salubrité engendrées par l'urbanisation déraisonnée ainsi qu'à la multiplication des phénomènes climatiques dits extrêmes (inondations, cyclones, ouragans) eux-mêmes en lien avec le réchauffement climatique (3,13).

La leptospirose se caractérise par un polymorphisme clinique très vaste allant du syndrome pseudo-grippal à résolution spontanée à des formes gravissimes avec atteintes multiviscérales, pulmonaires, hépatiques et rénales notamment, et des manifestations hémorragiques. Le syndrome de Weil avec sa triade associant ictère,

insuffisance rénale aiguë et syndrome hémorragique en est la forme à la fois historique et la plus évocatrice. Même s'il n'existe pas de consensus sur une définition de la gravité dans le cadre de la leptospirose, il est de plus en plus clair que les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ses effets délétères sont similaires à ceux observés lors du sepsis (14,15) ; or, comme pour la prise en charge de tout sepsis sévère ou choc septique (16,17), il a été démontré qu'une prise en charge précoce des cas graves en milieu de réanimation, en particulier l'instauration d'une hémodialyse (18), réduisait drastiquement la mortalité (19).

Le défi pour le clinicien est donc de pouvoir, une fois le diagnostic de leptospirose posé, évaluer la probabilité d'évolution vers un épisode grave. La mise en évidence, dès l'admission, de paramètres clinico-biologiques laissant craindre une telle dégradation, fournirait une aide précieuse au clinicien pour distinguer les patients à risque d'évolution funeste et ainsi leur faire bénéficier d'une orientation précoce et d'une prise en charge optimale.

Malheureusement peu d'études se sont intéressées à la recherche de tels facteurs et, à ce jour, pour sept d'entre elles uniquement (20–27), la mortalité ne constitue pas l'unique critère de gravité. Pour de nombreuses variables a été montrée une forte corrélation avec un passage vers la gravité mais force est de constater qu'à l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur un corpus de critères exploitables dans un but prédictif de gravité (28).

Partant de ce constat, une équipe australienne s'est attelée à concevoir un score pronostic simple par sa conception, peu coûteux et d'utilisation aisée (29). Le score SPiRO est constitué de trois critères cliniques (hypotension, oligurie, anomalies à l'auscultation pulmonaire) et permet de quantifier le risque relatif d'une évolution vers la gravité, et ce directement au lit du patient.

Nous nous proposons dans notre étude d'évaluer rétrospectivement la pertinence de ce score pronostic au sein de notre cohorte de patients atteints de leptospirose admis au Centre Hospitalier de Tourcoing et d'en discuter le cas échéant l'intérêt en vue d'une amélioration du triage de ces patients.

LEPTOSPIROSE

I - DESCRIPTION DE LA BACTERIE

1. ASPECTS HISTORIQUES

Adolf Weil le premier décrivit en 1886 le tableau clinique caractéristique de la leptospirose (30) suivi de près par Albert Mathieu (31) la même année ; mais ce n'est qu'en 1907 que Arthur Stimson décrivit le leptospire retrouvé dans les tubules d'un rein d'un patient chez qui avait été diagnostiqué à tort une fièvre jaune. La similitude de cette bactérie avec un point d'interrogation lui suggéra comme nom *Spirochaeta interrogans*.

Le germe impliqué ne sera véritablement isolé qu'en 1915 par une équipe japonaise (32) qui le retrouve chez des mineurs atteints de jaunisse d'origine infectieuse et qui parviendra à le cultiver. A la même époque, une équipe allemande (33) retrouvera le pathogène chez des soldats ayant séjourné dans les tranchées ardennaises lors de la première guerre mondiale.

En 1918, Louis Martin et Auguste Pettit (34) mettent au point la technique d'agglutination-lyse, méthode sérologique de référence encore aujourd'hui pour le dépistage des anticorps dirigés contre la leptospire ; cette technique permettra notamment la classification en sérovars.

Le rôle du rat dans la transmission de la leptospirose a été démontré dès 1917 (35) ; les signes cliniques de la leptospirose avaient déjà été décrits dans la Chine ancienne et au Japon ce qui laisse à penser que son origine serait orientale et que sa diffusion en Europe Occidentale serait liée à l'introduction et à la dissémination de *Rattus norvegicus* (36).

2. TAXONOMIE ET CLASSIFICATIONS

Le genre *Leptospira* appartient à la famille des Leptospiraceae qui, jointe à la famille des Spirochaetaceae, forme la famille des Spirochaetales.

Il existe deux classifications taxonomiques ayant chacune leur utilité mais ne se recouvrant pas.

2.1 Classification sérologique

La classification historique est une classification reconnaissant deux espèces sur un ensemble de caractères culturels délicats à interpréter, le principal étant la pathogénicité. Il s'agit des espèces, *Leptospira biflexa*, saprophyte et *Leptospira interrogans*, pathogène.

L'identification des antigènes bactériens issus du lipopolysaccharide (LPS) par la technique MAT (Microscopic Agglutination Test) a permis d'étoffer cette classification ; au sein de ces deux espèces sont distingués sur des critères sérologiques les sérovars, eux-mêmes regroupés en fonction de leur proximité antigénique en sérogroupes. Ainsi, pour *L. interrogans* on dénombre officiellement 300 sérovars ou sérotypes, regroupés en 25 sérogroupes (37) (cf. Tableau 1).

Malgré son coût élevé, la lourdeur de sa mise en œuvre et sa complexité qui la réserve d'emblée aux centres de référence, elle reste très utilisée car plusieurs sérovars sont associés à des caractéristiques épidémiologiques ou cliniques dont la connaissance est appréciable pour les cliniciens et les épidémiologistes.

Tableau 1 : Classification sérologique des espèces de *Leptospira* (Picardeau, 2013)

espèce	sérogroupe	sérovar	souche
pathogènes			
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Fiocruz LI-130
<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroe	Sejroe	M84
<i>L. weilli</i>	Celledoni	Celledoni	Celledoni
<i>L. santarosai</i>	Tarassovi	Atlantae	LT81
<i>L. alexanderi</i>	Manhao	Manhao 3	L 60
<i>L. alstonii</i>	ND	Sichuan	79601
<i>L. kmetyi</i>	ND	ND	Bejo-Iso 9
intermediaires			
<i>L. wolffii</i>	ND	ND	Korat-H2
<i>L. licerasiae</i>	ND	Varillal	VAR010
<i>L. inadai</i>	Tarassovi	Kaup	LT64-68
<i>L. fainei</i>	Hurstbridge	Hurstbridge	BUT6
<i>L. broomii</i>	Undesignated	ND	5399
saprophytes			
<i>L. wolbachii</i>	Codice	Codice	CDC
<i>L. meyeri</i>	Semarang	Semarang	Veldrat
<i>L. biflexa</i>	Semarang	Patoc	Patoc 1
<i>L. vanthiellii</i>	Holland	Holland	Waz Holland
<i>L. terpstrae</i>	ND	ND	LT 11-33
<i>L. yanagawae</i>	Semarang	Saopaulo	Sao Paulo

2.2 Classification génomique

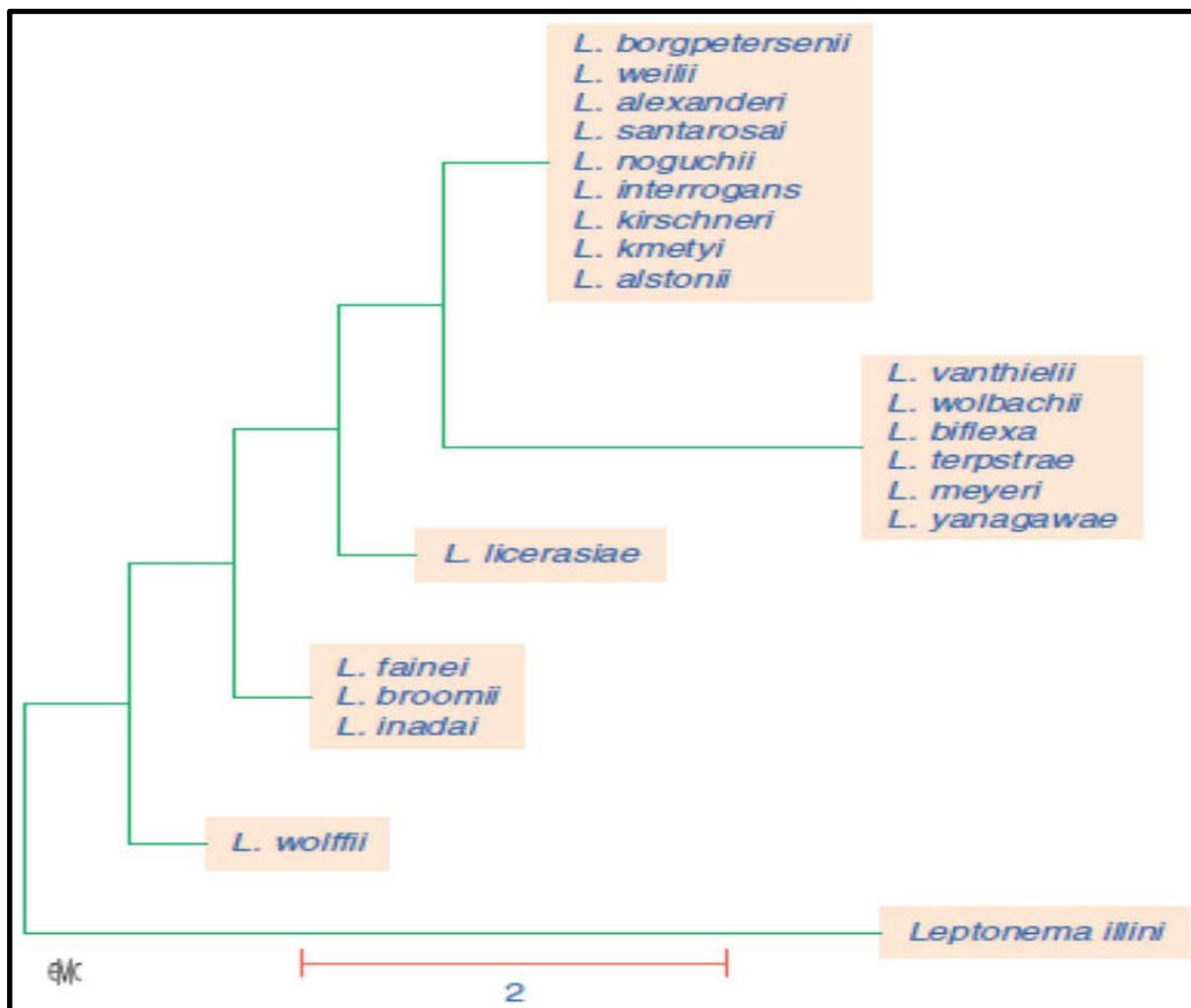
L'apport récent des techniques de biologie moléculaire dans le cadre du diagnostic biologique a conduit à l'élaboration d'une nouvelle classification qui sera amenée à remplacer la précédente. Les études d'hybridation ADN/ADN ont permis d'identifier une douzaine d'espèces potentiellement pathogènes et un nombre indéterminé d'espèces non-pathogènes (38) tandis que l'analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal 16S identifie 22 espèces dont une nouvelle espèce pathogène, *Leptospira mayottensis*, et distingue trois groupes bien différenciés de leptospires (cf. Figure 1) :

- le groupe des saprophytes (sept espèces décrites et nommées)
- le groupe des pathogènes (dix espèces)
- et un groupe intermédiaire constitué de cinq espèces dont la pathogénicité ou l'innocuité n'est pas clairement établie.

Cette classification a permis de donner un support moléculaire au concept des sérovars qui peuvent dès lors être identifiés rapidement et à moindre coût par des méthodes reproductibles. Seul le sérogroupe ne trouve pas sa place dans cette

taxonomie ; des sérovars appartenant au même séro groupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces et une même espèce peut comporter de nombreux sérogroupes (cf. Tableau 2). Ainsi le séro groupe Icterohaemorrhagiae est à la fois présent parmi les espèces *Leptospira interrogans* et *Leptospira kirschneri*.

Figure 1 : Arbre phylogénétique de *Leptospira* établi à partir du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S (Bourhy, 2012)



Construit à l'aide d'un fragment du gène rrs codant l'ARNr 16S. La barre correspond à deux changements de nucléotides pour 100 nucléotides.

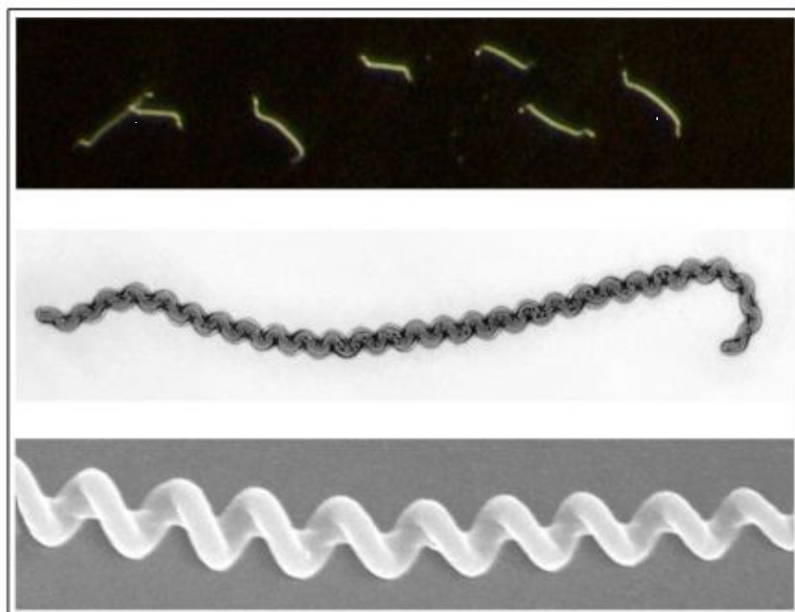
Tableau 2 : Classification génomique de *Leptospira* (Levett, 2015)

Espèces pathogènes (groupe I)	Espèces pathogènes intermédiaires (groupe II)	Espèces saprophytes (groupe III)
<i>L. interrogans</i>	<i>L. inadai</i>	<i>L. biflexa</i>
<i>L. kirschneri</i>	<i>L. broomii</i>	<i>L. wolbachii</i>
<i>L. borgpetersenii</i>	<i>L. fainei</i>	<i>L. meyeri</i>
<i>L. santarosai</i>	<i>L. wolffii</i>	<i>L. vanthielii</i>
<i>L. noguchii</i>	<i>L. licerasiae</i>	<i>L. terpstrae</i>
<i>L. weilii</i>		<i>L. idonii</i>
<i>L. alexanderi</i>		<i>L. yanagawae</i>
<i>L. kmetyi</i>		
<i>L. alstonii</i>		
<i>L. mayottensis</i>		

3. CARACTERISTIQUES MORPHOLOGIQUES ET STRUCTURALES

Les leptospires sont des bactéries hélicoïdales (cf. Figure 2), de 6 à 20 µm de long, mobiles par l'intermédiaire d'endoflagelles (ou flagelles périplasmiques) localisés à l'intérieur de la membrane externe et non libres dans le milieu extérieur. Le corps bactérien est souple, déformable et sa motilité en mouvements de torsion ou de ressort autour d'un axe longitudinal et de translation est très évocatrice.

Figure 2 : Vue de leptospires au microscope à fond noir (haut) et au microscope électronique (milieu et bas) (Bourhy, 2012).



Longueur variant de 6 à 25 μm

Les leptospires se distinguent des autres spirochètes par :

- un faible diamètre (0,1 μm) rendant l'usage du microscope à fond noir ou en contraste de phase indispensable à leur visualisation
- un nombre élevé de spires très resserrées et orientées dans le sens horaire
- la présence au centre de la cellule de deux endoflagelles indépendants situés à chaque extrémité
- la présence fréquente de « crochets » aux extrémités

Une membrane externe à triple feuillet limite la cellule. Elle est constituée de protéines et d'un lipopolysaccharide (LPS) incomplet dépourvu de fonction endotoxinique. Une membrane cytoplasmique, également triple, est constituée d'acide muramique et de glucosamine associée à un acide aminé, l'acide diaminopimélique (DAP) et non pas l'ornithine comme c'est le cas chez les autres spirochètes.

4. CARACTERES CULTURAUX ET METABOLIQUES

4.1 Culture

La culture des leptospires *in vitro* est très difficile et lente. Elle se réalise sur le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) élaboré en 1965 par Ellinghausen et McCullough (39) puis modifié par Harris et Johnson (40) ; ce milieu a pour particularité de contenir des acides gras à longues chaînes et de l'albumine sérique. La croissance optimale des leptospires s'effectue préférentiellement à une température comprise entre 28 et 30°C. Mais la croissance des souches pathogènes peut advenir à des températures extrêmes allant de 13 à 37°C et celle des souches saprophytes à une température stricte de 10 à 13°C (41). Ces différences de températures optimales de croissance expliquent la plus grande distribution des souches pathogènes dans les zones tropicales. La culture nécessite un pH légèrement alcalin (entre 7,2 et 7,6) et doit se faire à l'abri de la lumière. Le temps de dédoublement en condition optimale est de six à huit heures. La culture sur milieu solide est très lente (les colonies sont obtenues en une vingtaine de jours au minimum) sauf pour les espèces saprophytes qui pourront être cultivées en quelques jours.

4.2 Métabolisme

Les leptospires sont des bactéries aérobies strictes possédant une catalase et une oxydase, les espèces saprophytes possédant en plus une activité lipasique. Elles sont dites chimio-organotrophes c'est-à-dire que leur unique source d'énergie et de carbone provient des acides gras insaturés à longue chaîne et non pas des glucides ; ces acides gras leur sont pourtant toxiques et ne sont utilisables qu'après une détoxification par une liaison à de l'albumine ou une réaction d'estérification, suivi d'une métabolisation par β -oxydation. L'azote est apporté de manière exogène, sous forme d'ammoniac, de sels d'ammonium ou d'urée, ou est obtenu par désamination d'acides aminés. Les purines, la 8-azaguanine notamment, inhibent la croissance des espèces pathogènes mais pas celle des saprophytes. Parmi les facteurs indispensables à la croissance des leptospires, on trouvera les vitamines B1 et B12, le tryptophane, la proline, l'acide aspartique, l'acide glutamique et les ions ferriques. Le glycérol et le pyruvate bien qu'accessoires, améliorent cette croissance.

4.3 Résistance aux agents chimiques et physiques

Les leptospires ne résistent ni à la dessiccation, ni à l'hypertonie. Il existe peu d'espèces halophiles et la plupart d'entre elles cultivent en présence de chlorure de sodium (NaCl) au 1/10ème des teneurs physiologiques habituelles ; on notera que les espèces pathogènes sont tuées en présence d'une solution de sulfate de cuivre (CuSO₄) à une concentration de 10mg/L. A l'exception du fer qui leur est nécessaire pour croître, la plupart des métaux lourds leur sont toxiques. Les leptospires peuvent être conservés congelés à -70 °C. La culture est impossible à des températures supérieures à 42 °C ni à des pH inférieurs à 6,8 ou supérieurs à 7,8. Ils sont également sensibles à la plupart des antibiotiques, détergents ou désinfectants.

5. STRUCTURE ANTIGENIQUE

Le principal antigène est aussi le plus externe anatomiquement ; il s'agit du lipopolysaccharide (LPS), porteur de la spécificité de sérovar. Il suscite la production d'anticorps, ceux même détectés par le test de micro-agglutination (MAT), lesquels sont protecteurs dans l'étroite limite du sérovar. Il ne faut pas considérer cette spécificité antigénique comme la présence d'une unique molécule par sérovar mais plutôt comme un ensemble d'épitopes, habituellement oligosaccharidiques, pouvant être communs à plusieurs sérovares, associés selon une configuration spécifique pour chacun d'eux, et pouvant être à l'origine de réactions croisées (42). Un autre antigène polysaccharidique d'importance, de localisation proche de la surface, est l'antigène dit « de groupe », retrouvé en particulier au sein de la souche saprophyte Patoc. Cet antigène, également appelé antigène thermorésistant (TR), entre dans la composition de plusieurs tests à visée diagnostic.

L'immunogénicité semble portée par de nombreuses autres protéines membranaires externes ; il existerait approximativement 145 gènes codant pour ces protéines (43) mais un faible nombre d'entre eux a pour l'instant été identifié et le rôle de beaucoup de ces protéines reste encore à déterminer. Parmi les principales lipoprotéines exprimées par les leptospires virulentes et dont la pathogénicité est élucidée, on retrouve LipL32 (44) (cf. Figure 3), protéine hautement conservée chez les leptospires pathogènes (45) dont l'extrémité C-terminale se lie à la laminine, au collagène et à la fibronectine tissulaires (46). LipL32 se retrouve également associée à un facteur de virulence hémolytique, la Hap1 (47). Mais sa présence n'est pas indispensable à

l'expression de la virulence puisque Murray, *et al.* (48) ont montré que les souches déficientes en cette lipoprotéine conservaient tout de même leur effet pathogène. OmpL1, une protéine transmembranaire se comportant comme une porine, et la lipoprotéine LipL41, ont montré un effet vaccinal par leur association qui, pour la première fois, pourrait déborder largement le cadre du sérovar (49). On notera également l'identification de Loa22 (45), protéine surexprimée lors d'une leptospirose aiguë, et des LigA, B et C (50), lipoprotéines à radicaux amines terminaux dont la perte d'expression est corrélée à une atténuation de la virulence, *in vitro* uniquement, de *L. interrogans* et *L. kirschneri*.

Figure 3 : Principales protéines et lipoprotéines identifiées dans la membrane des leptospires pathogènes (Ko, Goarant, et Picardeau, 2009)

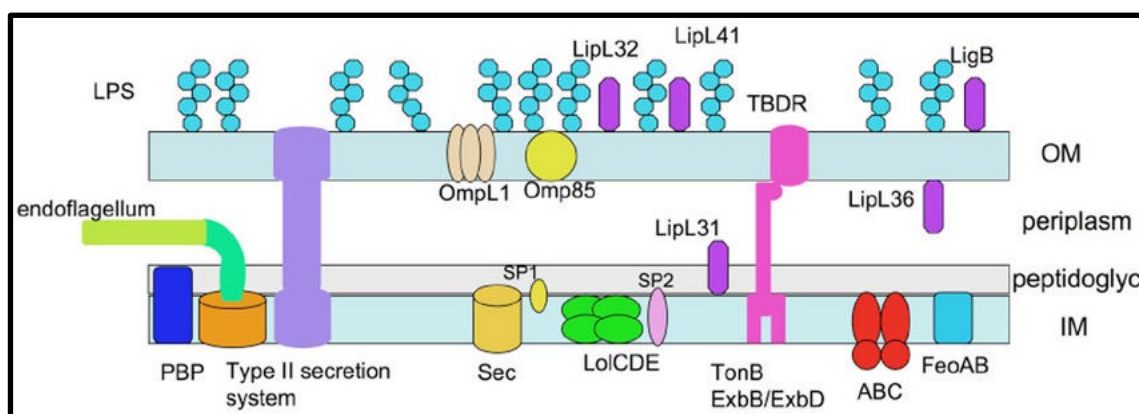


Diagramme schématisé de la paroi cellulaire des leptospires. La membrane externe (OM) contient la porine transmembranaire OmpL1 et les lipoprotéines LipL32, LipL36, LipL41 et LigB ; le peptidoglycane contient la lipoprotéine LipL31 et est associé à la membrane interne (IM).

II - EPIDEMIOLOGIE

1. INCIDENCE

L'incidence de survenue de la leptospirose est plus importante dans les zones tropicales du fait à la fois d'une survie plus longue des leptospires dans les milieux chauds et humides et d'une plus grande exposition aux facteurs de risques animaliers (1,51) ; cette incidence y est probablement sous-estimée en raison du nombre important d'infections asymptomatiques et faute de moyens diagnostics (1). Les régions les plus touchées sont l'Asie du Sud et du Sud-Est, les Caraïbes, l'Amérique centrale, l'océan Indien (à l'exception de Madagascar) et l'Afrique sub-saharienne où

l'incidence est en moyenne de 14 cas pour 100 000 habitants par an (10,52). La France est le pays industrialisé le plus affecté par la leptospirose avec une incidence d'un cas pour 100 000 habitants ; selon le Centre National de Référence de la Leptospirose (CNRL), 597 cas ont été documentés en 2018 en métropole ce qui représente la plus forte incidence jamais enregistrée, avec celle de 2017, depuis qu'une surveillance de la leptospirose a été mise en place, soit le double du nombre de cas enregistrés pour l'année 2011 (12). L'incidence varie selon les régions ; elle est inférieure à 0,5 cas pour 100 000 habitants en Alsace, en Bourgogne, dans les Hauts-de-France et en Haute-Normandie mais peut dépasser 1,3 cas pour 100 000 habitants en Aquitaine, Bretagne, Corse, dans les Pays de la Loire et en Provence-Alpes-Côte d'Azur (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Incidence métropolitaine et régionale de la leptospirose en 2018 (CNRL, 2019)

Région	Départments	Population (k hab)	Nbre de cas	Incidence
Île-de-France	75 77 78 91 92 93 94 95	12 073 914	82 (89)	0,68 (0,74)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 3 7 15 26 38 42 43 63 69 73 74	7 874 586	52 (86)	0,66 (1,09)
Hauts-de-France	2 59 60 62 80	6 006 853	28 (46)	0,47 (0,77)
Nouvelle-Aquitaine	16 17 19 23 24 33 40 47 64 79 86 87	5 904 843	94 (74)	1,59 (1,25)
Occitanie	9 11 12 30 31 32 34 46 48 65 66 81 82	5 791 865	53 (59)	0,91 (1,02)
Grand Est	8 10 51 52 54 55 57 67 68 88	5 560 405	30 (27)	0,54 (0,49)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 5 6 13 83 84	4 989 435	79 (95)	1,58 (1,90)
Pays de la Loire	44 49 53 72 85	3 716 068	49 (27)	1,32 (0,73)
Normandie	14 27 50 61 76	3 334 657	28 (23)	0,84 (0,69)
Bretagne	22 29 35 56	3 294 302	45 (16)	1,37 (0,49)
Bourgogne-Franche-Comté	21 25 39 58 70 71 89 90	2 821 042	25 (33)	0,89 (1,17)
Centre-Val de Loire	18 28 36 37 41 45	2 582 374	23 (18)	0,89 (0,70)
Corse	2A 2B	326 898	9 (6)	2,75 (1,83)
TOTAL METROPOLE		64 277 242	597 (602)	0,92 (0,93)

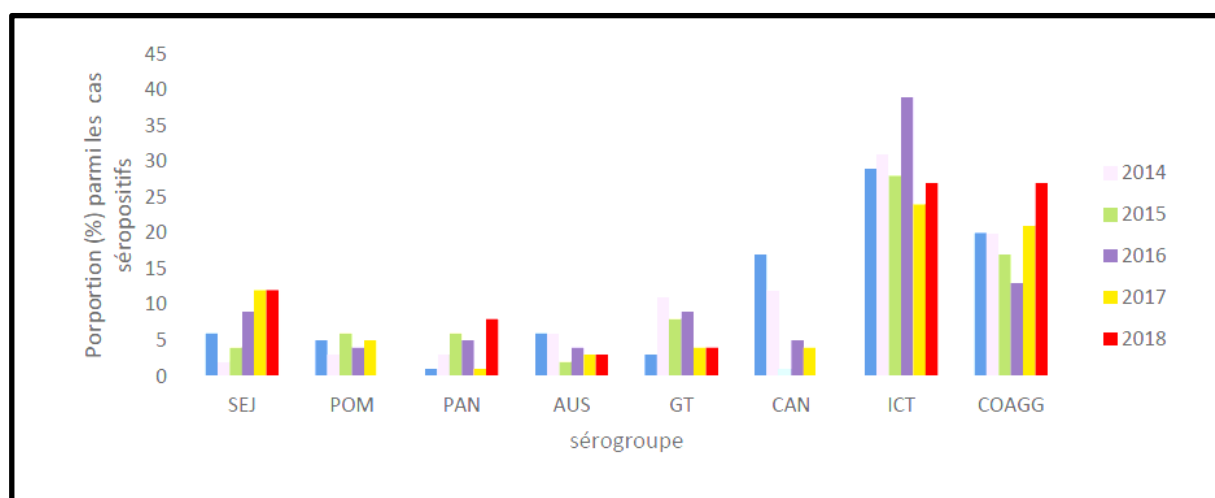
La majorité des cas recensés en France le sont dans les départements et territoires d'Outre-mer où l'incidence peut, pour exemple, atteindre jusqu'à 71 cas pour 100 000 habitants en Polynésie française (cf. Tableau 4)

Tableau 4 : Incidence de la leptospirose dans les départements et territoires d'Outre-mer en 2018 (CNRL, 2019)

Régions	Nombre de cas	Pop. en K hab.	Incidence / 100 000 hab.
Guadeloupe (971)	132	404	32,67
Martinique (972)	121	402	30,10
Guyane (973)	26	237	10,97
Ile de La Réunion (974)	140	828	16,90
Mayotte (976)	143	217	65,90
Polynésie française	196	274	71,53
Nouvelle-Calédonie	77	291	26,46
TOTAL OUTRE-MER	835		

En métropole, la leptospirose est majoritairement masculine (75%) et l'âge moyen des individus affectés est de 45 ans. Dans 85% des cas, le diagnostic est réalisé par PCR ou recherche d'IgM par ELISA ; le changement de nomenclature instauré depuis septembre 2014 a entraîné le remplacement progressif du MAT par l'ELISA conduisant à une perte d'information sur les sérogroupes infectants que seule le MAT était capable de fournir. La réalisation du MAT au CNRL montre que le séro groupe Icterohaemorrhagiae est prédominant (33%) suivi par le séro groupe Sejroe (12%) et plus anecdotiquement par les sérogroupes Australis, Panama et Grippotyphosa (cf. Figure 4).

Figure 4 : Principaux sérogroupes retrouvés par MAT en métropole entre 2014 et 2018 (CNRL, 2019)

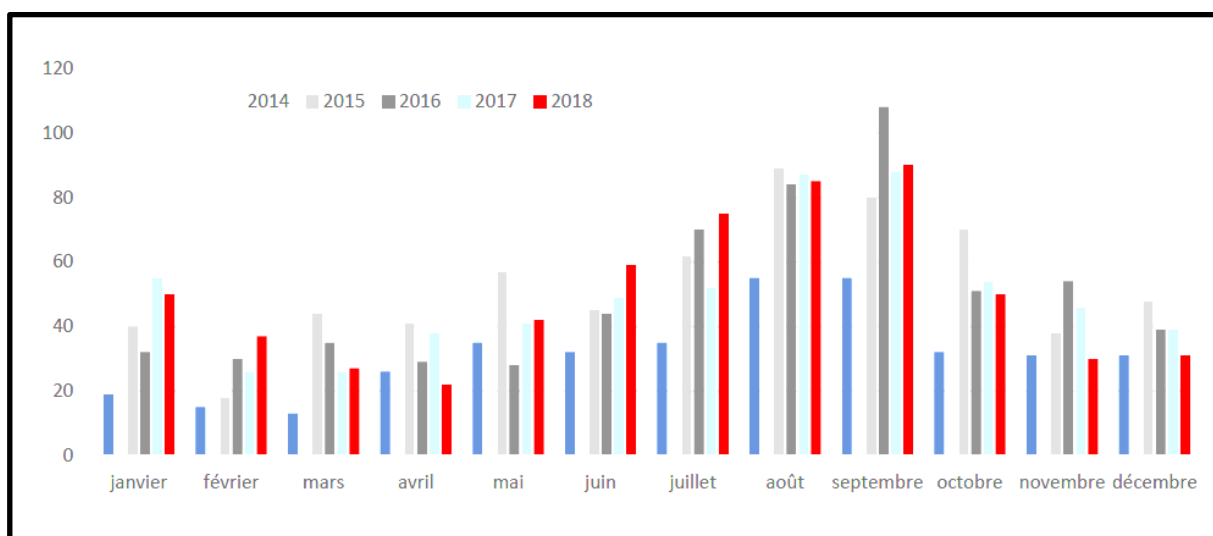


AUS : Australis ; CAN : Canicola ; GT : Grippotyphosa ; ICT : Icterohaemorrhagiae ; SEJ : Sejroe ; PAN : Panama; POM : Pomona AUS : Australis; COAGG : co-agglutination.

2. DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE ET SAISONNIERE

La leptospirose reste la zoonose la plus répandue dans le monde. Sa distribution est largement corrélée aux saisons et plus spécifiquement à la pluviométrie ; en effet, c'est une maladie saisonnière survenant surtout l'été dans les pays tempérés, et lors de la saison des pluies en zone tropicale (1,53). En France, les cas se déclarent surtout en période estivo-automnale (cf. Figure 5) au-cours de laquelle activités nautiques et travaux agricoles battent leur plein avec un maximum de cas retrouvés en août et en septembre. Il existait jusqu'en 2013 d'importantes fluctuations d'une année sur l'autre sans que l'on puisse conclure à une rythmicité particulière (54) mais depuis 2014, on assiste à une explosion du nombre de cas qui avoisinent les 600 par an contrastant avec les moyennes de 250 à 300 cas par an des années précédentes. Sous les tropiques, la saison des pluies et les phénomènes météorologiques ponctuels tels que les cyclones et les dépressions tropicales majorent logiquement l'incidence de la maladie (55).

Figure 5 : Distribution mensuelle des cas de leptospirose en Métropole entre 2014 et 2018 (CNRL, 2019)



La leptospirose est une maladie considérée comme rurale mais la survenue de cas sporadiques citadins en dehors de tout contexte d'exposition à des facteurs de risques ludiques de pleine nature ainsi que les résultats d'une campagne de dépistage réalisée auprès d'une large population urbaine, ont montré que l'incidence urbaine était largement sous-estimée (56). Avec l'explosion du nombre de séjours en zone tropicale, la leptospirose est également devenue une maladie du voyageur (4) et des conseils de prévention sont désormais dispensés lors des consultations dans les services de médecine du voyage pour les touristes se déplaçant en zone endémique ; une étude hollandaise réalisée entre 1987 et 1991 rapporte que 32 des 237 cas diagnostiqués sur cette période l'ont été chez des voyageurs revenant principalement d'Asie du Sud-Est (57) tandis qu'en France métropolitaine, pour 15% des cas documentés entre 2014 et 2018, est retrouvé la notion d'un voyage en région endémique (12).

3. RESERVOIRS ET TRANSMISSION

3.1 Habitat et réservoirs

La leptospirose est une zoonose dont le réservoir est essentiellement animal ; il est constitué de bêtes infectées, malades ou porteuses chroniques asymptomatiques, ainsi que de leurs cadavres. Il s'agit de mammifères sauvages, rongeurs principalement (rats, souris, campagnols, ragondins...), d'animaux insectivores (hérissons, musaraignes), de marsupiaux (opossum, rat épineux...) mais également

de chauve-souris ou de cervidés. Certaines espèces domestiques peuvent également constituer des réservoirs notamment les espèces équine, bovine, porcine, ovine et caprine pour les animaux de rente, et les canidés pour les animaux familiers (51,53,55). Ces animaux se contaminent par contact direct avec les leptospires et contractent une infection chronique rénale qui est favorisée par le tropisme rénal des leptospires pour les tubules proximaux ; cela permet une excrétion prolongée, mais intermittente, pendant des années, de grandes quantités de leptospires. Une fois dans le milieu extérieur, les leptospires peuvent survivre pendant plusieurs mois dans les sols et les eaux douces préférentiellement boueuses et chaudes (20°C) surtout si elles se trouvent à l'abri de la lumière (égouts, mines...).

Tous les mammifères sont concernés par la leptospirose et il existe deux types d'hôtes :

- les hôtes accidentels chez qui la réceptivité à la leptospirose est faible mais la sensibilité est forte ; ces hôtes développent en général des formes plus ou moins graves de leptospirose. Ces espèces peuvent être porteurs rénaux et excréter la bactérie dans leurs urines. L'homme est un exemple d'hôte accidentel de *Leptospira*.
- les hôtes réservoirs, qui ne présentent peu ou pas de symptômes car ils produisent des anticorps et développent des mécanismes permettant de limiter l'infection microbienne. Ce sont des espèces réceptives qui hébergent le germe au niveau rénal et en assurent la dissémination urinaire. Il s'agit surtout de petits mammifères (rongeurs).

Le mode indirect est celui qui est le plus souvent responsable des transmissions à l'homme. Le réservoir animal de la leptospirose est considérable mais l'importance épidémiologique d'une espèce contaminante donnée dépend de nombreux facteurs tels que l'espèce considérée, la densité en individus de cette espèce et son environnement, mais aussi le type d'habitat humain (rural ou citadin) ou les activités du bassin de population au contact avec cette espèce. Ainsi, une espèce sauvage présentant peu d'opportunités de contact avec l'espèce humaine peut malgré tout l'affecter via les animaux domestiques qui serviront de relais efficaces (cf. Figure 6).

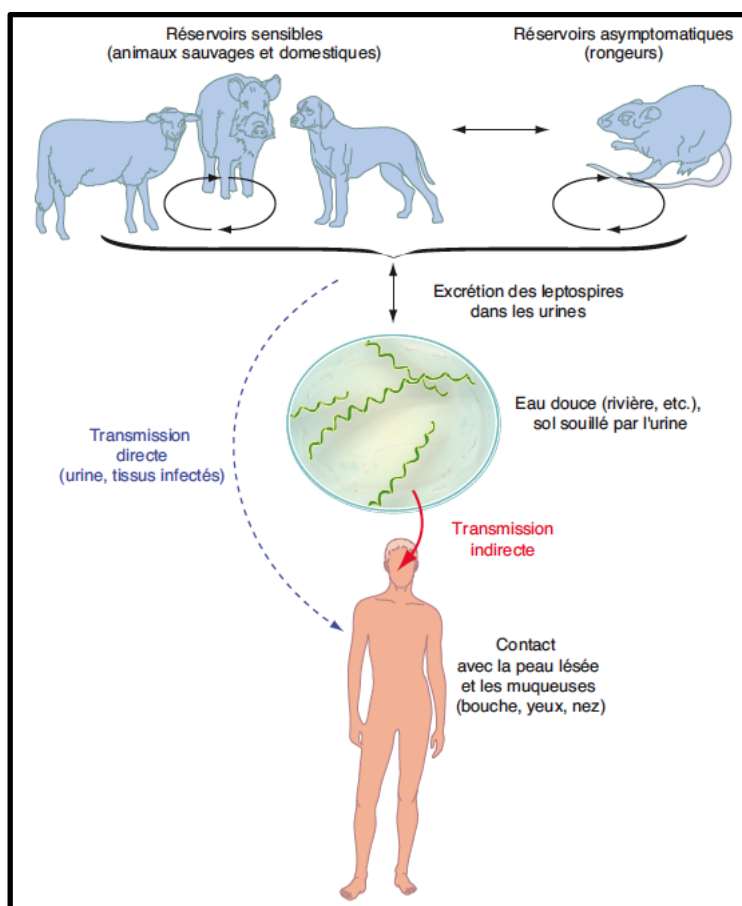
Les sérovars sont généralement associés à une espèce de maintien donnée (rongeurs, insectivores, chiens, porcins, bovins). Certains sérovars sont adaptés à plusieurs hôtes, et un hôte peut être porteur de plusieurs sérovars. Néanmoins plusieurs facteurs peuvent altérer la distribution des sérovars dans une espèce donnée

: la pression vaccinale, l'introduction de nouvelles espèces dans la région considérée, l'adaptation de sérovars à de nouvelles espèces hôtes.

3.2 Modes de contaminations

Les sources d'infection sont les urines contaminées, les eaux douces et les sols souillés par des urines contaminées ou par des tissus d'animaux infectés (cadavres d'animaux, produits d'avortement) (cf. Figure 6). Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles que la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée ou les poumons (en cas d'inhalation d'eau contaminée) ou à la faveur d'une effraction cutanée (plaies, excoriations). La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle, l'allaitement (58) ou par voie transplacentaire (59). L'Homme se contamine la majorité du temps à la suite d'une exposition à un environnement souillé, lors d'activités nautiques et de baignade en eau douce.

Figure 6 : Modes de contamination de la leptospirose et diversité des atteintes cliniques (Picardeau, 2015)



4. FACTEURS DE RISQUE

En dehors des risques liés à la pluviométrie (recrudescence des cas en période estivo-automnale en Métropole ou en saison des pluies dans les régions Outre-mer) et au degré de ruralité, il existe deux types de facteurs de risque liés aux activités humaines, ceux liés à l'activité professionnelle et ceux liés aux activités de loisirs.

4.1 Professionnels

Les professions à risque sont toutes celles qui impliquent un contact étroit avec un animal contaminé, que ce contact soit direct comme c'est le cas pour les fermiers, vétérinaires, équarisseurs et les pêcheurs, ou indirect comme chez les mineurs, agriculteurs, égoutiers, militaires et les éboueurs (60). En métropole, la généralisation de la vaccination aux professionnels exposés a eu pour conséquence une réduction drastique de l'incidence des leptospiroses d'origine professionnelle.

4.2 Liés aux loisirs

L'engouement pour les sports et loisirs en eau douce (planche à voile, canyoning, rafting, pêche ou canoë-kayak) a suscité une majoration du nombre de cas d'infections d'origine ludique au point que, désormais, le nombre de cas chez les adolescents et les retraités (chasse, pêche, travaux domestiques) surpasse largement celui retrouvé chez les professionnels à risque (54). Les hommes, plus souvent engagés dans des activités à fort risque d'exposition que les femmes, sont très logiquement plus souvent affectés par la leptospirose (60,61). Mais ces considérations comptables sont néanmoins à nuancer puisqu'elles ne prennent en compte que les cas de leptospirose-maladie et n'incluent donc pas les contaminations ; or, une étude réalisée sur l'île de la Réunion a montré que la prévalence des anticorps témoins d'infections passées, était environ dix fois plus élevée que celle attendue rapportée à l'incidence annuelle de la maladie et, de manière surprenante, parmi ce grand nombre de cas non comptabilisés, les femmes étaient plus représentées que les hommes (62).

III - PHYSIOPATHOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

1. FACTEURS DE VIRULENCE

1.1 Mobilité

Les leptospires ont la capacité à se mouvoir rapidement dans des milieux de très forte viscosité ce qui leur permet de franchir aisément les barrières physiologiques telles que la peau lésée, les muqueuses (oto-rhino-laryngologiques, génitales), l'humeur aqueuse ou le corps vitré, sans déclencher de réponse immunitaire immédiate ; ceci est corroboré par l'absence singulière d'afflux de cellules inflammatoires au point d'entrée dans l'organisme. La mobilité de la bactérie contribue à sa pathogénicité en lui permettant à la fois d'échapper, en début d'infection du moins, aux mécanismes de défense immunitaires non-spécifiques mais également de se disséminer très rapidement dans l'organisme (63); ainsi, après avoir gagné la circulation sanguine ou le système lymphatique, les leptospires se multiplient avec un temps de génération de huit heures environ.

1.2 Facteurs d'adhérence cellulaire

Suite à cette première phase bactériémique, les leptospires se disséminent aux organes hôtes, pouvant être isolés dans le sang et dans le LCS dès les quatre à dix premiers jours suivant la contamination. Les reins, le foie et les poumons sont les principaux organes touchés même si tous les organes peuvent l'être. Les mécanismes qui président aux interactions entre les leptospires et les cellules eucaryotes de l'hôte montrent une adhésion cellulaire plus marquée des souches virulentes ; cette capacité adhésive préférentielle se perdant rapidement au cours des subcultures successives, oblige à un passage régulier sur des animaux sensibles pour être conservée. Au niveau moléculaire, cette d'adhésion est médiée par des adhésines (1), molécules pouvant se lier au collagène de type I et IV, à la laminine et à la fibronectine (64) de la matrice extracellulaire des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules épithéliales rénales et des monocytes/macrophages. Parmi les nombreuses adhésines existantes, on citera Lsa24 et 66, LigA et B, OmpL37 et 47 dont la structure est semblable à celle des intimines de *Escherichia coli* (65). Les leptospires ne sont pas des bactéries intracellulaires et pourtant elles possèdent la capacité à pénétrer les cellules sans provoquer d'altération membranaire et à y résider temporairement lui permettant à la fois de se disséminer plus rapidement et d'échapper au contrôle des cellules phagocytaires (66).

1.3 Hémolysines

La pathogénicité des leptospires s'explique dans une moindre mesure par la production d'exotoxines ; ce sont principalement des hémolysines qui ont pour action la lyse des érythrocytes de manière soit enzymatique via une sphingomyélinase, une phospholipase C ou une catalase, soit mécanique en générant des pores dans la membrane cytoplasmique des cellules infectées (42,67,68).

2. REPONSE IMMUNITAIRE

2.1 Échappement à la réponse immunitaire

2.1.1 Résistance à la bactéricidie phagocytaire

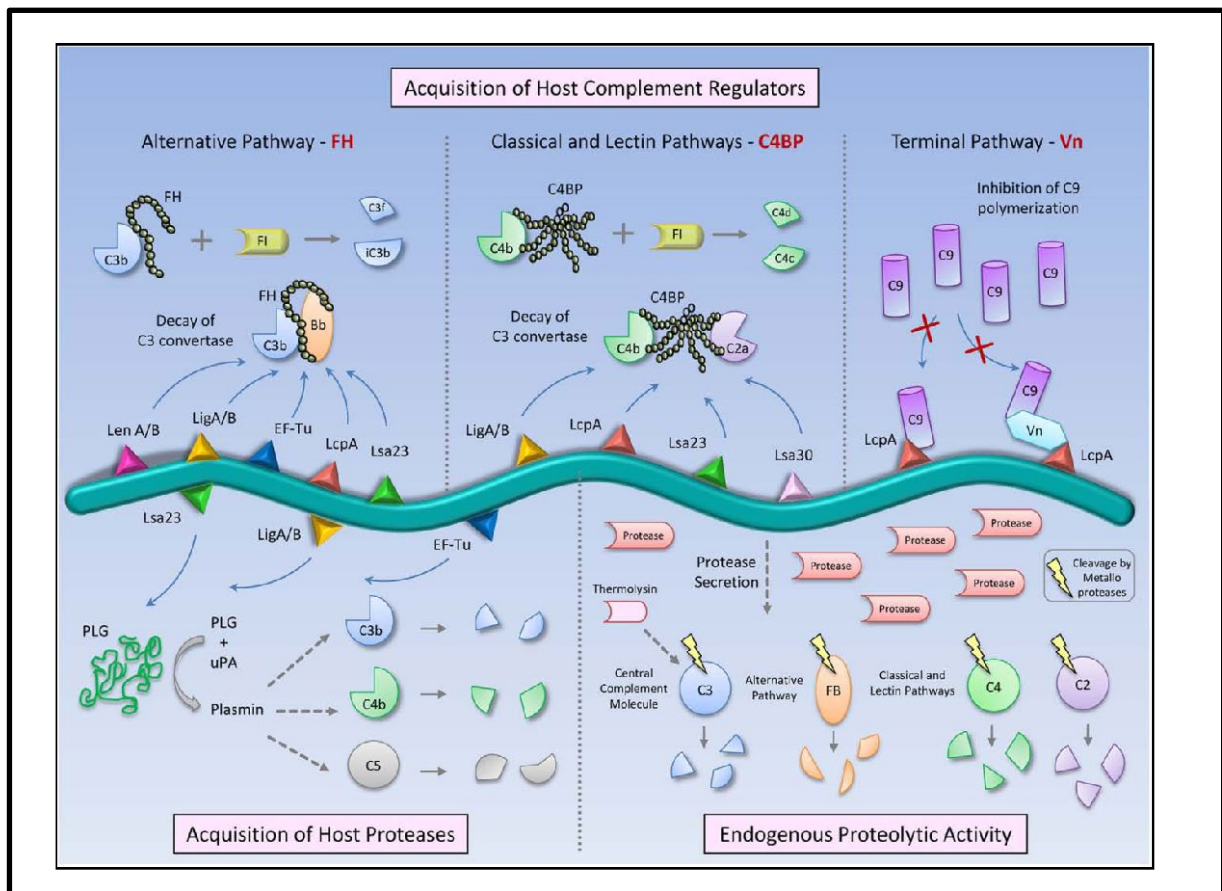
Les leptospires peuvent être isolés du sang dans les minutes qui suivent l'inoculation (69) et être détectés dans de nombreux organes à partir du troisième jour , leur

concentration sanguine pouvant atteindre jusqu'à 10^8 à 10^9 bactéries par millilitre de sang ou par gramme de tissu infecté (70,71). Cette importante dissémination est permise par une autre particularité du leptospire, celle de pouvoir échapper à la bactéricidie des cellules phagocytaires. La phagocytose est un processus réalisé quasi-exclusivement par les macrophages à laquelle fait suite une dégradation au-sein des phagosomes matures ; les produits issus de cette dégradation seront ensuite présentés aux cellules lymphocytaires T ce qui aura pour effet d'initier le deuxième versant de la réaction immunitaire, celui de la réponse immune adaptative, à la base même de l'immunité protectrice à long terme. Or, une fois internalisés au-sein des macrophages et des polynucléaires neutrophiles, les leptospires semblent insensibles à l'action bactéricide principale, celle médiée par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (72) mais seraient plutôt affectés par le processus lytique minoritaire, celui lié aux peptides cationiques (73), qui semblerait en outre ne pouvoir se produire qu'en présence d'anticorps spécifiques (74).

2.1.2 Échappement au système du complément

Une fois activé, le système du complément peut détecter et éliminer des micro-organismes infectants en quelques minutes ; or, les leptospires pathogènes présentent à leur surface des protéines qui leur permettent de neutraliser cette activation en l'inhibant (cf. Figure 7). Parmi ces protéines, on retrouve LenA (Leptospiral endostatin-like protein A) et LenB (Leptospiral endostatin-like protein B), deux adhésines déjà impliquées dans la liaison à la laminine et à la fibronectine. La fixation d'une de ces protéines au facteur H (75), principal régulateur de la voie alterne du complément, va accélérer la dissociation du facteur C3b au-sein du complexe de la C3 convertase, C3bBb, ayant pour effet son inhibition. Il en est de même pour la liaison à la protéine C4BP qui a pour effet le clivage du facteur C4b et donc l'inhibition des voies classique et lectine (76,77). Cet échappement a pour effet une diminution du chimiotactisme, de la phagocytose, de la lyse bactérienne et de l'activation des effecteurs de la réponse immunitaire innée.

Figure 7 : Mécanismes d'échappement au Complément chez *Leptospira* (Fraga, Isaac, et Barbosa, 2016)



Leptospira, au centre du schéma, interagit avec le Complément à différents niveaux par des protéines membranaires (triangles colorés) ou des protéines sécrétées. La partie haute du schéma indique les interactions avec les régulateurs naturels du complément : voie alterne à gauche, la voie classique et des lectines au centre et la voie terminale à droite. La partie inférieure rend compte de la dégradation de fraction du complément par le détournement du plasminogène à gauche, et par l'action directe de protéases bactériennes à droite.

C4BP : C4 binding protein ; FB : facteur B ; FH : facteur H ; FI : facteur I ; PLG : plasminogène ; uPA : Urokinase-type plasminogen activator ; Vn : vitronectin.

2.2 Réponse immunitaire adaptative

Elle est principalement de type humoral, une immunité cellulaire ayant été décrite mais sans que son rôle et ses modalités aient pu être identifiés (78–80). L'infection par les leptospires induit essentiellement une réponse humorale qui permet la clairance rapide des leptospires avirulents du compartiment sanguin et donc le contrôle de la leptospirémie. Elle fait appel à deux catégories d'immunoglobulines, les anticorps agglutinants et les anticorps neutralisants. Les anticorps agglutinants sont à la base

même du dépistage sérologique de la maladie puisqu'ils sont mis en évidence par le test sérologique de référence, celui de la micro-agglutination sur lame (MAT), au plus tôt sept à neuf jours après la contamination, avec une réponse sérologique maximale à trois semaines. Ils peuvent être détectés plusieurs mois après une infection ou une vaccination ; s'ils sont spécifiques du séro groupe infectant, leur titre sérique n'en est pas moins totalement décorrélé du niveau de protection apporté. Les anticorps neutralisants confèrent l'immunocompétence à l'hôte ; ils sont produits après stimulation antigénique à la suite d'une vaccination ou après contact avec des leptospires pathogènes. Les anticorps de classe IgM deviennent détectables après le 6ème jour de la maladie et le restent de deux à six mois ; ils ralentissent la multiplication des leptospires sans l'inhiber totalement. Ceux de la classe IgG apparaissent plus tard, à partir de deux à trois semaines et peuvent persister dans la circulation sanguine pendant plusieurs années, leur titre augmentant à la faveur d'une nouvelle stimulation antigénique. Ils participent à la lyse des leptospires circulants en association avec les cellules phagocytaires (74)

2.3 Inflammation

2.3.1 Aperçu général

Classiquement, la réponse immunitaire fait intervenir deux versants intimement intriqués, la réponse immune innée et celle adaptative. Dans un premier temps intervient la réponse immune innée caractérisée par son immédiateté et qui mobilise leucocytes, polynucléaires neutrophiles principalement, et macrophages ; ces cellules vont initier deux types d'action, l'une consistant à phagocyter l'agent infectieux et le détruire, l'autre, à générer un large panel de médiateurs de l'inflammation et de cytokines. La réaction inflammatoire est donc une composante de la réponse immune innée dont la fonction première est l'élimination précoce d'agents infectieux par l'intermédiaire d'effecteurs puissants, les cytokines pro-inflammatoires et les médiateurs lipidiques, leucotriènes et prostaglandines.

2.3.2 Les cytokines inflammatoires

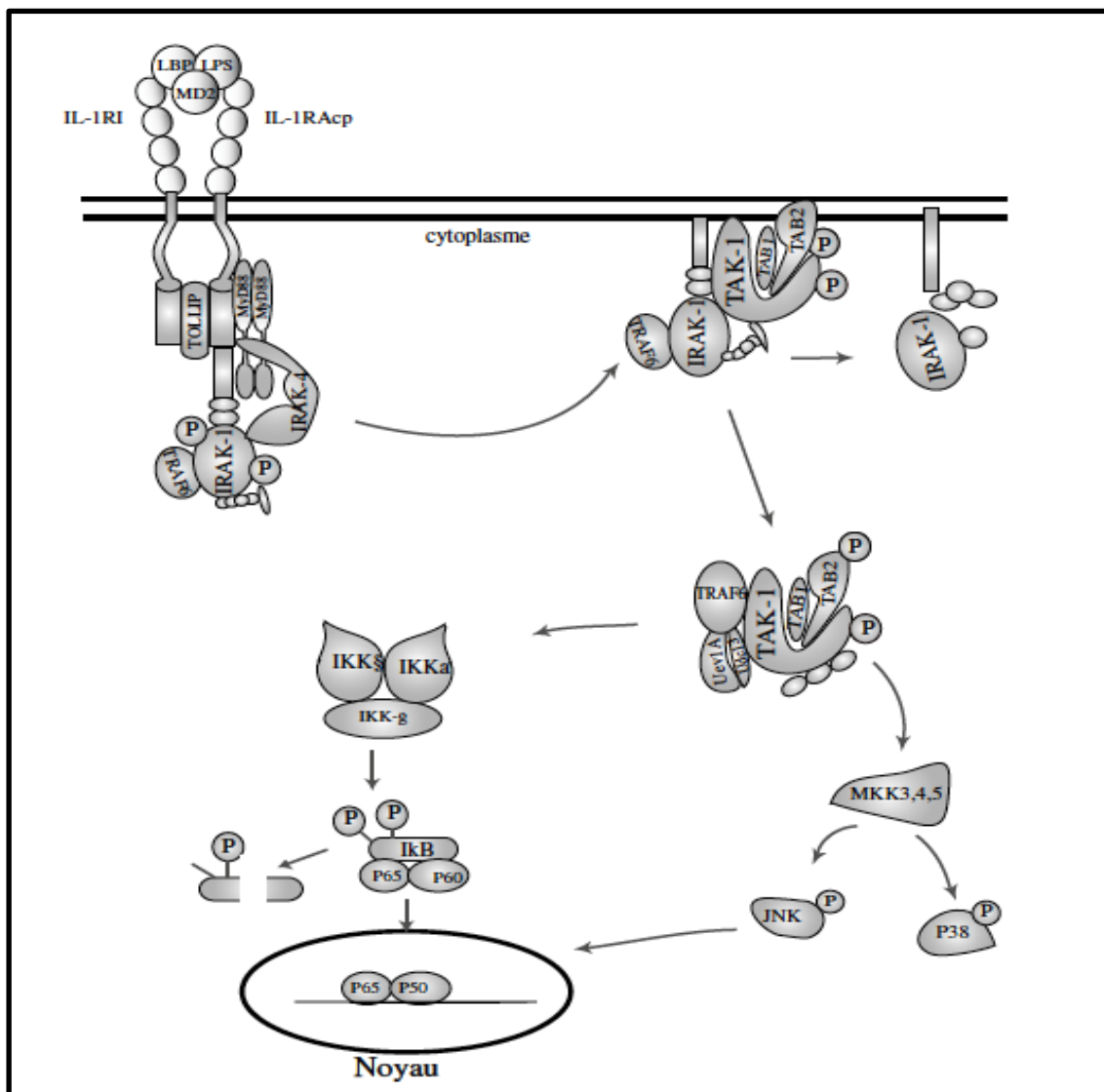
Les cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de croissance tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1 beta (IL-1 β), stimulent l'activité microbicide et phagocytaire des macrophages, l'adhésion endothéliale et la diapédèse ; la migration des polynucléaires neutrophiles et des macrophages sur le site inflammatoire est quant à elle favorisée par des chimiokines, l'interleukine-8 (IL-8 ou CXCL8) et le monocyte

chimoattractant protein-1 (MCP-1 ou CCL2), synthétisés par les cellules endothéliales (81). La théorie explicative prévalant actuellement suppose qu'une production exacerbée de cytokines pro-inflammatoires serait à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique disproportionnée elle-même potentialisée par une immunodépression consécutive à un excès de synthèse de cytokines anti-inflammatoires (82) ; les lésions tissulaires résultant de ces désordres immunologiques sont en effet retrouvées dans les cas les plus graves de leptospirose (83,84). Ainsi, une forte élévation de TNF α et IL-6, seraient fortement associées à la sévérité et à la mortalité de la leptospirose (85,86). Même si de nombreuses cytokines semblent impliquées dans cette réponse inflammatoire (86–89), le rôle et l'importance de chacune d'entre elles dans la physiopathogénie de la leptospirose ne sont toujours pas élucidés.

2.3.3 TLRs et leurs ligands

Les récepteurs de type Toll (TLRs) sont les éléments clés de l'initiation de la réaction inflammatoire. En effet, les TLRs, nommés ainsi du fait de leur ressemblance avec les récepteurs Toll retrouvés chez la drosophile, ont pour rôle de reconnaître des motifs hautement conservés présents chez les germes pathogènes et absents chez les eucaryotes supérieurs, permettant l'indispensable distinction entre les éléments du soi et les organismes étrangers. La voie principale empruntée à la suite de l'activation d'un TLR est celle initiée par la protéine MyD88 ; elle aboutit à l'activation d'un facteur de transcription, le facteur de transcription nucléaire kappa Beta (NF- κ B), par un complexe composé à la fois de MyD88, deux kinases de la famille des kinases associés au récepteur à l'IL-1 (IRAK) et un adaptateur moléculaire, le TRAF6 via le complexe I- κ B. Une fois activé, NF- κ B subira une translocation dans le noyau où il induira la transcription des gènes codant pour les cytokines pro-inflammatoires, TNF α , IL-1 et IL-6 au premier plan (cf. Figure 8).

Figure 8 : Voie de signalisation intracellulaire activée via TLR2 (Huet, 2004)



- (1) La fixation du ligand sur le récepteur à l'Interleukine-1 (IL1R) entraîne le recrutement de Myd88 ce qui permet le rapprochement d'IRAK-4 au complexe récepteur tandis que la formation du complexe Tollip/IRAK-1 permet à celui-ci de se fixer à MyD88. L'interaction IRAK-1/IRAK-4 permet la phosphorylation de IRAK-1 par IRAK-4, entraînant son activation. TRAF-6 va interagir de façon transitoire avec le complexe par l'intermédiaire de la forme activée d'IRAK-1.
- (2) Le complexe phospho-IRAK-1/TRAF-6 se détache du complexe récepteur pour ensuite interagir avec le complexe membranaire constitué par TAK1, TAB1 et TAB2, entraînant leur phosphorylation et leur translocation dans le cytosol. IRAK-1 reste au niveau membranaire où elle sera dégradée. (3) Dans le cytosol, le complexe multimérique composé de TRAF-6/TAK1/TAB1/TAB2 activera TAK-1 qui phosphorylera le complexe IKK lui permettant de dégrader l'inhibiteur I-κB de NF-κB en le phosphorylant. NF-κB ainsi libéré, migre dans le noyau où il activera des facteurs transcriptionnels.

Parmi les ligands se liant le plus fortement aux TLRs figurent le lipopolysaccharide (LPS) bactérien. *Leptospira* est particulière à bien des égards ; contrairement aux

autres spirochètes comme *Borrelia burgdorferi* ou *Treponema pallidum*, elle exprime un lipopolysaccharide (LPS) au-niveau de sa membrane externe. De plus, celui-ci diffère singulièrement de celui des bactéries à Gram négatif par sa structure biochimique et ses propriétés biologiques ; en effet, l'activité endotoxinique du LPS des leptospires est bien plus faible que celle des bactéries à Gram négatif (90). Et enfin, contrairement à toutes les autres bactéries dont le LPS se lie, chez l'Homme tout du moins, aux récepteurs TLR4 (91), celui de *Leptospira* n'est reconnu que par les TLR2 uniquement (92). *Leptospira* possède de nombreuses lipoprotéines membranaires externes dont la plus abondante et probablement la plus antigénique est LipL32 (93) ; cette lipoprotéine est également un ligand du TLR2 (94) et par voie de conséquence, un inducteur de la réaction inflammatoire.

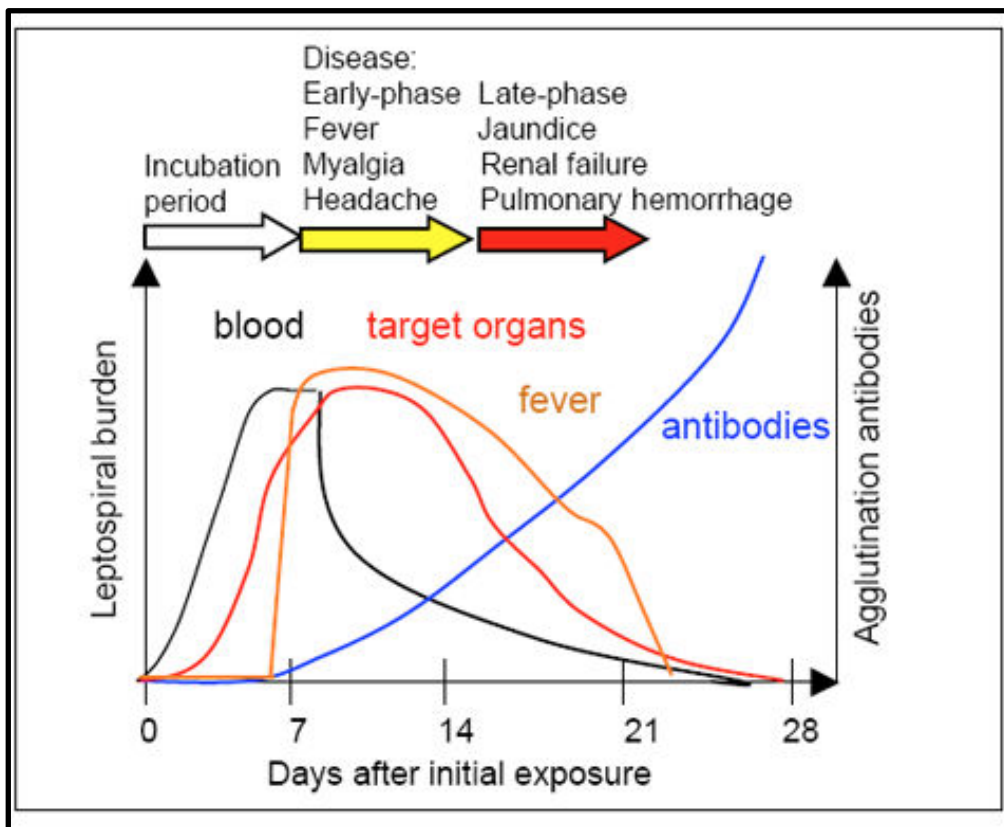
IV - PRESENTATION CLINIQUE

1. INCUBATION ET PHASE INITIALE

La période d'incubation silencieuse peut durer de cinq à quatorze jours, avec des extrêmes allant de deux à plus de trente jours. Le modèle qui prévaut dans le cas de la description de l'évolution de la leptospirose est celui d'un modèle biphasique avec une phase initiale de dissémination puis une phase immune humorale. La phase initiale de la maladie, qui dure une semaine en moyenne, correspond à la diffusion bactériémique des leptospires (cf. Figure 9) ; elle est marquée par un début brutal se manifestant par une altération de l'état général, une fièvre constante et élevée (température de 38 à 40 °C), une asthénie, des frissons, des céphalées frontales ou rétro-orbitaires intenses ainsi que des myalgies prédominantes aux membres inférieurs, cuisses et mollets notamment. Il n'est pas rare que la fièvre soit le seul signe clinique d'appel présent et des formes asymptomatiques ont pu être sérologiquement confirmées au sein de groupes professionnels exposés (95,96). A la suite de cette phase initiale survient la phase immune (cf. Figure 9) correspondant à l'apparition d'anticorps et au cours de laquelle s'observe les complications potentielles et se produit l'excrétion urinaire des

leptospires. Le passage d'une phase à l'autre se fait après une courte rémission clinique de un à trois jours, mais elle se fait le plus souvent sans transition (54).

Figure 9 : Cinétique du titre d'anticorps et de la fièvre en fonction de la charge bactérienne sanguine et dans les organes cibles (Ko, Goarant, et Picardeau 2009)



2. FORMES BENIGNES

Les formes bénignes représentent 85 à 90 % des formes symptomatiques. Elles sont d'évolution favorable et se manifestent classiquement par un syndrome pseudo-grippal. La fièvre est constante, dépassant les 39°C, avec des frissons mais sans dissociation pouls-température ; elle peut parfois être l'unique signe clinique. Le syndrome algique est dominé par des céphalées et des douleurs musculaires ; les céphalées sont intenses, à localisation frontale, résistantes aux antalgiques communs et peuvent conduire à réaliser une ponction lombaire qui retrouve parfois une pléiocytose du liquide cérébro-spinal, le plus souvent lymphocytaire, à glycorachie normale et à protéinorachie modérée, sans qu'une expression neurologique clinique lui soit associée. Les myalgies sont incapacitantes, siégeant généralement au niveau des mollets et sont réveillées à la palpation musculaire (97,98). Le signe le plus caractéristique après les myalgies est la suffusion conjonctivale bilatérale mais celle-

ci est inconstamment retrouvée. Des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, diarrhées et parfois des douleurs abdominales pseudo-chirurgicales sont fréquemment rapportés. On observera plus rarement des manifestations cutanées ; il s'agit généralement d'éruptions maculaires, maculo-papuleuses, purpuriques ou urticariennes fugaces et localisées au niveau du tronc. Bien que les formes bénignes soient considérées comme anictériques, on retrouve assez fréquemment un ictère modéré d'où l'exclusion de ce signe clinique comme facteur de gravité dans de nombreuses études (99). Une hépatomégalie, une splénomégalie et des adénopathies diffuses sont également rapportées dans 10 % des cas (100).

3. COMPLICATIONS VISCERALES

Les leptospiroses avec atteintes systémiques sont dites ictériques et représentent 10 à 15% des formes symptomatiques. L'évolution biphasique y est moins marquée voire inexistante et, aux signes généraux constatés dans les formes bénignes, peuvent s'ajouter des complications viscérales isolées ou associées pouvant parfois mettre en jeu le pronostic vital.

3.1 Atteinte hépatique

Les atteintes hépatiques peuvent aller de la cytolyse hépatique modérée à l'insuffisance hépato-cellulaire. La nécrose hépatocellulaire sévère n'est pas une lésion classique de la leptospirose mais on peut quelque fois retrouver dans le foie une nécrose centro-lobulaire avec prolifération des cellules de Küpffer. Classiquement, un ictère apparaît entre le 4ème et le 6ème jour de la maladie, avec des extrêmes allant de 2 à 9 jours, qui évolue rapidement vers une forme flamboyante en une semaine. Il est la conséquence d'une cholestase, plus que d'un mécanisme hémolytique, et est accompagné d'une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée pouvant atteindre 60 à 80 mg/L (N < 10 mg/L). Une augmentation des transaminases, généralement inférieures à cinq fois la normale, de la gamma-glutamyl-transférase (γ -GT) ainsi que des phosphatases alcalines (PAL), est constatée. Une hépatomégalie sensible à la palpation est retrouvée dans un quart des cas. L'insuffisance hépatique est rarement cause de mortalité ; on assiste à la normalisation en quelques semaines de la fonction hépatique avec disparition de l'ictère et la guérison complète des lésions hépatiques en post-infection. La diminution du taux de prothrombine (TP) est rare au cours de la leptospirose et reflète généralement une carence en vitamine K (66).

3.2 Atteinte rénale

Elle serait présente selon les séries dans 50 à 80 % des cas, généralement à un stade infraclinique, sous forme d'une simple perturbation fonctionnelle biologique (98,101). Deux tiers des patients présentent une protéinurie et une leucocyturie, parfois accompagnées d'une hématurie microscopique (102). Les leptospires, du fait de leur tropisme rénal, migrent dans l'interstitium, les cellules tubulaires et la lumière des tubules rénaux engendrant un tableau de néphrite interstitielle et une nécrose tubulaire. L'atteinte rénale organique dans la leptospirose est généralement à diurèse conservée à ses débuts. L'hypovolémie provoquée par la déshydratation et la fuite liquidienne secondaire à l'atteinte capillaire peuvent induire une insuffisance rénale aiguë ; lorsqu'elle est fonctionnelle, cette insuffisance rénale aiguë répond favorablement au remplissage mais peut nécessiter dans 10% des cas une dialyse. L'apparition d'une oligurie et sa persistance sont considérées comme des facteurs pronostiques de mortalité et multiplierait le risque de mortalité par neuf (103). La créatininémie et l'urémie s'élèvent dans les mêmes proportions tout en restant, respectivement, à des taux moyens inférieurs à 80 mg/L (N : 7,3 – 13,6 mg/L) et 1 g/L (N < 0,12 g/L) (98).

3.3 Manifestations hémorragiques

Les leptospires induisent dans les cas les plus graves, une vascularite qui est responsable des manifestations les plus délétères de la maladie. L'altération microcirculatoire et l'augmentation de la perméabilité capillaire qui s'en suivent entraînent une fuite liquidienne ainsi qu'une hypovolémie. Présentes dans la moitié des cas, les hémorragies sont le plus souvent mineures, se manifestant sous forme de purpura, d'épistaxis ou d'hématurie. Elles peuvent cependant parfois être massives devenant alors des facteurs de gravité ou entraîner le décès ; dans ce cas, il s'agit généralement d'une hémoptysie ou d'une hémorragie pulmonaire (104,105). Ces hémorragies sont potentialisées par une thrombopénie très fréquemment retrouvée et parfois par un état de coagulation intra-vasculaire disséminé. L'association de l'atteinte hépatorénale à des manifestations hémorragiques définit l'entité clinique historique de mauvais pronostic qu'est le syndrome de Weil.

3.4 Manifestations pulmonaires

Elle est fréquente au cours de la leptospirose et est responsable des formes les plus gravissimes ; son incidence est assez variable selon les séries allant de 20 à 70% des formes systémiques. Les signes les plus communément rencontrés sont la toux, la dyspnée et les râles crépitants à l'auscultation. Les hémoptysies sont fréquentes et sont des signes précoces pouvant témoigner d'un contexte hémorragique intra-alvéolaire ou d'un œdème pulmonaire lésionnel non-cardiogénique. En effet, les lavages broncho-alvéolaires réalisés après une fibroscopie bronchique dans un contexte hémoptysique met quasi-systématiquement en évidence des signes macroscopiques et microscopiques d'hémorragies intra-alvéolaires. Des signes radiologiques aspécifiques et régressifs en quelques jours sont parfois découverts de façon fortuite sans manifestations cliniques associées (106) ; l'aspect le plus évocateur est celui de nodules périphériques observés principalement à la phase initiale de l'atteinte pulmonaire et évoluant plus tardivement vers des images d'infiltrat interstitiel en verre dépoli ou de condensation parenchymateuse étendue. Ces anomalies radiologiques sont en général bilatérales et prédominent à la périphérie des champs pulmonaires. Un syndrome de détresse respiratoire aiguë peut dans les cas les plus sévères compliquer la forme pulmonaire de la maladie. Il représente alors un facteur de risque de mortalité élevé et impose une assistance respiratoire en urgence (107).

3.5 Atteinte cardiaque

L'atteinte cardiaque est plus rarement rapportée mais peut néanmoins être grave, voire létale lorsqu'elle se manifeste par un collapsus ou un choc cardiogénique. Elle est le plus souvent en rapport avec une myocardite interstitielle au-cours de laquelle se manifestent des anomalies de la conduction électrique à type de bloc auriculo-ventriculaire, de troubles de la repolarisation et d'arythmies supraventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter) ou ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardie voire fibrillation ventriculaire) (98,108). Une étude récente réalisée sur des patients décédés des suites d'une leptospirose a mis en évidence une myocardite interstitielle dans 50 % des autopsies ce qui laisse à penser que la fréquence des manifestations cardiaques est probablement sous-estimée ; cela pourrait s'expliquer par le fait qu'elles se manifestent à bas bruit et sont sans doute masquées par les manifestations pulmonaires plus bruyantes cliniquement (109). La survenue de péricardite et d'insuffisance cardiaque clinique est plus rare mais néanmoins réelle.

3.6 Manifestations musculaires

L'invasion du muscle squelettique par les leptospires occasionne un œdème et une vacuolisation des myofibrilles et dans le pire des cas, une nécrose focale. L'atteinte musculaire se manifeste par des myalgies intenses siégeant principalement au niveau des membres inférieurs ; ces myalgies peuvent s'aggraver d'une rhabdomyolyse sévère, objectivée par une augmentation importante de la concentration sanguine de l'isoenzyme MM de la créatine phosphokinase (CPK) et par l'apparition d'une myoglobinémie et d'une myoglobinurie.

3.7 Manifestations ophtalmologiques

La suffusion conjonctivale est un signe caractéristique de la maladie ; elle survient lors de la phase bactériémique dans 40 à 92 % des cas (110). Elle est bilatérale et s'associe généralement à un ictère conjonctival sans exsudat inflammatoire ni conjonctivite vraie. Elle régresse spontanément en l'espace d'une semaine sans complication notable. Moins fréquente mais tout aussi caractéristique, l'uvéite est également rencontrée notamment chez les jeunes patients ; elle est d'évolution favorable et peut apparaître tardivement, jusqu'à un an après la maladie (111). La leptospirose est désormais une étiologie à considérer dans les cas d'uvéites idiopathiques.

3.8 Atteinte neurologique

Les leptospires peuvent atteindre le compartiment du liquide cérébro-spinal lors de la phase initiale mais ils en seront éliminés pendant la phase d'état par la réaction immunitaire humorale. Lorsque l'atteinte neurologique est présente, elle s'exprime le plus souvent sous la forme d'un syndrome méningé avec céphalées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque, le tout dans un contexte fébrile (98). Une pléiocytose rachidienne est retrouvée chez 50 à 90 % des patients pour qui une ponction lombaire aura été réalisée sans expression clinique associée systématique (112) ; elle ne dépasse généralement pas plus de 500 éléments/mm³, la formule est majoritairement lymphocytaire même si parfois des cas de formule panachée ou à majorité de polynucléaires neutrophiles sont observés (113). Elle est accompagnée d'une hyperprotéinorachie modérée pouvant aller jusqu'à 3 g/L (N : 0,15 - 0,30 g/L), une glycorachie normale (108) tandis que la culture du liquide cérébro-spinal reste

négative. Environ un quart de ces méningites se complique de signes encéphaliques variés et de troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma (98,114,115).

4. FORMES PARTICULIERES

4.1 Leptospirose chez l'enfant

Les cas de leptospirose pédiatrique sont rares et leur symptomatologie clinique diffère sensiblement de celle des adultes. Les atteintes viscérales sont généralement moins sévères ; on peut retrouver une hypertension artérielle, une cholécystite non lithiasique, une pancréatite, des douleurs abdominales, un rash suivi de desquamation cutanée. Cette symptomatologie singulière peut faire évoquer à tort un syndrome de Kawasaki (115).

4.2 Leptospirose chez la femme enceinte

Les leptospires peuvent passer la barrière fœto-placentaire et provoquer une infection intra-utérine pouvant entraîner la mort fœtale, un accouchement prématuré ou l'avortement. La sévérité des lésions congénitales est corrélée à la sévérité de l'infection maternelle ; la leptospirose congénitale n'étant pas malformative, elle n'est pas une indication à l'interruption thérapeutique de grossesse. L'excrétion des leptospires lors de la phase bactériémique dans les liquides biologiques, en particulier le lait maternel, contre-indique l'allaitement chez la femme atteinte (59,116).

5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La leptospirose est une maladie très hétérogène dans sa présentation clinique ; ce polymorphisme clinique et le nombre de maladies sémiologiquement similaires rendent son étiquetage difficile ce qui retarde le diagnostic et l'initiation d'un traitement favorisant donc une évolution vers la gravité. La leptospirose doit être évoquée devant des tableaux cliniques tel que celui d'une méningite lymphocytaire à culture négative, un syndrome abdominal fébrile, un ictère fébrile ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans les faits, en fonction du contexte géographique et épidémiologique, de nombreuses étiologies infectieuses peuvent être éligibles à un diagnostic différentiel ; c'est le cas de la brucellose, de la tularémie, de la syphilis, de la fièvre Q pour les infections bactériennes, mais également de la primo-infection par

le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de la grippe, des hépatites virales et, en milieu tropical, de la dengue, du chikungunya, du paludisme et la fièvre jaune (109). Un syndrome pneumo-rénal fera suspecter outre une leptospirose, un syndrome de Goodpasture, une infection à Hantavirus ou une rickettsiose à *Orientia tsutsugamushi* (117). Le diagnostic de certitude reposera sur la sérologie et les techniques d'amplification génique (118).

V - OUTILS CLINIQUES D'ÉVALUATION PRONOSTIQUE

1. FACTEURS PRONOSTIQUES DE GRAVITÉ

Pour rappel, la survenue de formes graves concerne 10 à 15% des patients tandis que la mortalité varie de 5 à 15% selon les séries (119). Le passage vers une forme grave survient en général brusquement et occasionne des tableaux cliniques mettant en jeu le pronostic vital. Peu d'études ont été menées dans le but de distinguer des facteurs clinico-biologiques qui pourraient être utilisés pour prévoir l'évolution de la maladie et devancer ainsi une éventuelle aggravation et leurs conclusions sont parfois discordantes. En cause, une absence de consensus de la définition d'une leptospirose grave ; la gravité est définie dans certaines études par le décès du patient et/ou l'admission en réanimation voire même par le recours unique à une dialyse (21) ou à une ventilation mécanique (26). Il en est de même des défaillances viscérales et de leurs perturbations biologiques associées ; une insuffisance rénale pouvant être considérée pour une créatininémie supérieure à 180 $\mu\text{mol/L}$ dans une étude (120) ou 264 $\mu\text{mol/L}$ dans une autre (20). La littérature scientifique ne recense jusqu'à présent que sept études (20–22,24–27) pour lesquelles la mortalité ne constitue pas l'unique critère de gravité (cf. Tableau 5). La multitude et la diversité des facteurs pronostiques décrits pourrait s'expliquer par la prévalence plus importante d'un sérovar plutôt qu'un autre dans une région, sérovar qui serait relié à une présentation clinique particulière mais aucune étude récente n'a validé cette hypothèse ; d'autres pistes explorant une corrélation entre la gravité et charge bactérienne sanguine sont actuellement explorées.

Bien que ces études ne puissent pas faire l'objet d'une comparaison rigoureuse, il en ressort que les facteurs de risque indépendants les plus fréquents et les mieux corrélés à la gravité sont ceux associés aux atteintes rénale (oligo-anurie, insuffisance rénale

aiguë, hyperkaliémie), pulmonaire (dyspnée, crépitants et ronchi à l'auscultation thoracique, détresse respiratoire, hémoptysie) et l'hypotension (20,22,24,120–127).

Tableau 5 : Facteurs pronostiques de leptospirose grave identifiés dans la littérature

1^{er} auteur (Date, Pays)	Type étude	Nombre de patients inclus	Nombre de patients sévères	Critères de sévérité retenus	Facteurs de risques de gravité identifiés
Tantitanawat (2003, Thaïlande)	Rétrospective	362	148	Décès ou Créatinine > 264 µmol/l ou Détresse respiratoire	Hémoptysie Détresse respiratoire Oligurie Plaquettes < 100 G/L GB > 13 G/L Ht < 30 % Bicarbonates < 20 mmol/L Bilirubine totale > 43 µmol/L
Paganin (2007, La Réunion)	Rétrospective	167	83	Réanimation	Age > 46 ans Créatinine > 200 µmol/L État de choc Détresse respiratoire Ventilation mécanique

Abgueuen (2008, France)	Rétrospective	35	15	Réanimation ou Dialyse	Ictère Atteinte cardiaque clinique ou à l'ECG
Herrmann-Storck (2010, Guadeloupe)	Prospective	168	24	Décès ou Dialyse ou Ventilation mécanique	Délai avant antibiothérapie > 10 j Hypertension artérielle Alcoolisme chronique Ictère Oligo-anurie Anomalies auscultatoires thoraciques ASAT > 102 U/L Amylase > 285 U/l <i>L.interrogans</i> serovar Icterohaemorrhagiae
Tubiana (2013, Nouvelle- Calédonie)	Rétrospective	176	71	Décès ou Dialyse ou Ventilation mécanique ou Amines vasoactives ou Transfusion	Tabagisme actif Délai avant antibiothérapie > 2 j c Leptospirémie > 10 ³ /mL Plaquettes < 50 G/L Créatinine > 200 µmol/L

				ou Hémorragies intra-alvéolaires	Lactates >2,5 mmol/L Amylase > 250 UI/L
				Décès ou Dialyse ou Ventilation mécanique	Lactates ↑ Bilirubine totale ↑ Lipase ↑ Ratio ASAT/ALAT ↑ Ratio IL-10/TNF-α ↓ Pentraxine PTX3 ↑
Mikulski (2014, Nouvelle- Calédonie)	Prospective	47	25		
				Décès ou Dialyse ou Ventilation mécanique	Ictère Hypotension Oligo-anurie Anomalies auscultatoires thoraciques
Hochedez (2015, Martinique)	Rétrospective	102	12	Décès ou Dialyse ou Ventilation mécanique ou Amines vasoactives ou Transfusion	Bilirubine > 49 μmol/L Créatinine > 154 μmol/L Plaquettes < 92 G/L Taux Prothrombine < 68% <i>L.interrogans</i> serovar Icterohaemorrhagiae/Copenhageni Leptospiémie > 6.5 log10/mL

2. SCORE SPIRO

L'OMS recommande l'usage du score de Faine modifié (MCF) afin d'évaluer la plausibilité d'un diagnostic de leptospirose ; ce score, qui repose sur la conjonction de faisceaux d'arguments cliniques, biologiques mais également épidémiologiques (cf. Tableau 6) permet d'évoquer une leptospirose lorsqu'il est compris entre 20 et 25. Même s'il n'a pas vocation à un usage pronostique, un MCF > 26 présente une forte corrélation avec une leptospirose sévère. Il existe d'autres scores cliniques plus confidentiels comme le Thai Lepto Score (TLS) (128) ou le Out Patient Department Lepto score (OPD Lepto Score) (129) qui ont, tout comme le MCF, également été détournés à des fins pronostiques ; un TLS > 6 ou un OPD ≥ 3,5 posséderait un fort pouvoir prédictif d'évolution une gravité.

Tableau 6 : Critères du score de Faine modifié (Indian Guidelines for the Diagnosis and Management of Human Leptospirosis , 2016)

Clinical data (Part A)		Epidemiological factors (Part B)		Bacteriological and laboratory findings (Part C)	
Headache	2	Rainfall	5	<i>Isolation of leptospira in culture—Diagnosis certain</i>	
Fever	2	Contact with contaminated Environment	4	PCR	25
Temperature >39°C	2			Positive serology	
Conjunctival suffusion	4	Animal contact	1	Elisa IgM positive*	15
Meningism	4	Total	10	SAT-Positive*	15
Myalgia	4			Other rapid tests**	15
Conjunctival suffusion + Meningism + Myalgia	10			MAT- Single positive in high titer*	
Jaundice	1			MAT - Rising titer/seroconversion (paired sera)	15
Albuminuria/Nitrogen retention	2			* Any one of the tests only should be scored	25
Hemoptysis/Dyspnea	2			** Latex agglutination test/Lepto dipstick/Lepto Tek lateral flow/Lepto Tek Dri-Dot test	
Presumptive diagnosis of leptospirosis is made of:					
Part A or Part A and Part B score : 26 or more					
Parts A, B, C (Total) : 25 or more					
A score between 20 and 25 suggests leptospirosis as a possible diagnosis.					

Abbreviations: PCR, Polymerase chain reaction; MAT, Microscopic agglutination test; SAT, Slide agglutination test

Le score SPiRO est, exception faite du score The-RADS développé pour prédire les complications pulmonaires dans le cadre très restreint des leptospiroses associées à une insuffisance rénale (130), le premier score clinique à visée pronostique exclusive.

Il est issu d'une étude australienne portant sur 402 cas confirmés de leptospirose dont 50 cas graves ; après analyse multivariée, quatre variables présentant la plus forte valeur prédictive ont été identifiées. Il s'agit de la présence d'anomalies à l'auscultation thoracique (ronchi, crépitants, etc...), de l'oligurie, de l'hypotension et de la

créatininémie ≥ 20 mg/L (29). Les trois variables cliniques, affectées chacune du même poids, ont été colligées au sein d'un score à trois points (cf. Tableau 7).

Tableau 7 : Composantes cliniques du score SPiRO (Smith, 2019)

Pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg	1 point
Oligurie	1 point
Anomalies auscultatoires pulmonaires	1 point

Le score SPiRO présente de très bonnes performances discriminantes avec une valeur prédictive négative de 97% lorsqu'il est nul tandis que des scores égaux à 1, 2 ou 3 sont associés, respectivement, à des valeurs prédictives positives de développer une forme grave de 39%, 77% et 100% (cf. Tableau 8).

Tableau 8 : Performances statistiques du score SPiRO à discriminer à l'admission les cas de leptospirose évoluant vers la gravité (Smith, 2019)

	0	1	2	3
Sensibilité (%)	-	84%	55%	18%
Spécificité (%)	-	81%	98%	100%
Valeur prédictive positive (%)	-	39%	77%	100%
Valeur prédictive négative (%)	-	97%	94%	90%

VI - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1. SIGNES BIOLOGIQUES NON-SPECIFIQUES

Certaines perturbations biologiques peuvent permettre d'évoquer ou de conforter un diagnostic de leptospirose mais elles sont inconstantes. La numération sanguine retrouvera fréquemment une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, plus fréquente lors des cas graves (115) et parfois accompagnée d'une myélémie réactionnelle. Une thrombopénie inférieure à 100 G/L semble également représenter un bon indice en faveur d'une leptospirose, la moitié des malades présentant cette perturbation et sa profondeur semblant être corrélée à la gravité de l'infection (1,131). Une anémie peut être observée ; elle est d'origine plurifactorielle, même si l'hémolyse semble en être l'étiologie la plus probable, et sans rapport avec la perturbation des tests de coagulation. Il existe dans plus de 50 % des cas de leptospirose un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée caractérisé par des vitesses de sédimentation inférieures à 50 mm à la première heure et une forte élévation de la protéine C-réactive (CRP). L'insuffisance rénale, objectivée par une élévation de la créatininémie, est souvent associée à une hypokaliémie à ses débuts tandis que sur le plan hépatique, une cholestase ictérique avec augmentation de la bilirubinémie conjuguée ainsi qu'une cytolysse hépatique caractérisée par une élévation modérée des transaminases, sont très fréquemment observées. Plus rarement constatée, l'élévation du taux sérique des CPK (en particulier la fraction de l'isoenzyme MM), de la myoglobulinémie et de la myoglobulinurie témoignant d'une rhabdomyolyse. Une atteinte pancréatique est très rarement décrite au cours des leptospiroses ; elle est le plus souvent retrouvée de manière fortuite lors d'un bilan biologique mettant en évidence une élévation de la lipasémie. Cette atteinte s'observe surtout chez le sujet âgé et passe inaperçue probablement du fait de la présence fréquente de douleurs abdominales qui la masquent (4,132,133).

2. DIAGNOSTIC BACTERIOLOGIQUE DIRECT

2.1 Examen direct

Il se fait au microscope à fond noir pour les liquides biologiques ou à l'aide de colorations spéciales (immunofluorescence ou coloration argentique de Whartin-Starry) pour les échantillons histologiques hépatiques et rénaux. Les leptospires ne

sont visibles que pendant les quatre premiers jours suivant le début des symptômes ; ils apparaissent sous forme de longues et fines bactéries hélicoïdales dont les spires ne sont pas individualisées, avec des extrémités en crochets et très mobiles (mouvements en rotation, flexion et translation) (cf. Figure 2). Cet examen étant peu sensible, le seuil de détection étant de l'ordre de 10^4 bactéries, et peu spécifique du fait de la confusion possible avec des débris cellulaires et des fibrilles, il n'est donc plus recommandé en pratique courante (18,132,133).

2.2 Culture

La séquence des prélèvements pour la culture des leptospires suit une chronologie précise. L'hémoculture se pratique dans les 10 jours suivant l'apparition de la fièvre et avant toute antibiothérapie préalable ; le sang veineux (1 mL minimum) est recueilli sur tube EDTA (acide éthylène-diamine tétra- acétique) ou hépariné pour êtreensemencé rapidement sur le milieu spécifique EMJH (Ellinghausen et McCullough modifié par Johnson et Harris). Le citrate est à proscrire car il entraîne une acidification du milieu le rendant impropre à la culture des leptospires. La culture à partir du liquide cérébro-spinal (LCS) et les urines est réalisable à partir de la deuxième semaine de la maladie mais elle est de faible rendement. Le recueil se fait dans les conditions habituelles de stérilité et une alcalinisation préalable est souhaitable pour faciliter la survie des leptospires ; la multiplicité des prélèvements est recommandée afin d'améliorer la sensibilité de l'examen. La culture est longue et difficile (6-8 semaines) nécessitant obscurité et surveillance hebdomadaire au microscope à fond noir ; cette lourdeur opératoire restreint cette technique à un petit nombre de laboratoires. L'identification du leptospire et le sérogroupage sont réalisés ultérieurement par le CNRL (18,19,132,133).

2.3 Détection de l'ADN par amplification génique

C'est la technique qui permet le diagnostic le plus précoce, à la phase bactériémique de l'infection ; en effet, dès les premiers jours après l'apparition des symptômes, les leptospires sont présents dans le sang ce qui permet la détection de leur matériel génétique par la technique de la réaction de polymérisation en chaîne ou PCR. La PCR est donc utilisable dans le sang la première semaine de l'infection active, la fugacité de la bactériémie ne permettant pas un usage au-delà du dixième jour, et plus tardivement dans le LCS (à partir du 6^{ème} jour) et dans les urines (à partir du 7^{ème} jour).

Elle présente une bonne sensibilité, de l'ordre de 10^1 à 10^2 bactéries/mL dans le sang ce qui permet un diagnostic malgré l'instauration d'une antibiothérapie (134), une très bonne spécificité et elle permet en outre l'obtention d'un résultat dans des délais très brefs (24 à 36 heures). En l'absence de kits commerciaux, les laboratoires conçoivent et valident leurs propres méthodes en interne en ciblant généralement les gènes *lfb1* ou *lipL32* ou plus rarement celui de l'ARNr 16S. Même s'il ne permet pas d'identifier l'espèce ou le sérotype, la PCR peut tout de même distinguer *L. interrogans* des autres espèces pathogènes, information appréciable en clinique (22,82,134). La PCR en temps réel a supplanté la PCR classique et c'est désormais la seule à être recommandée.

3. DIAGNOSTIC SEROLOGIQUE

Il est basé sur la détection, directe ou indirecte, des anticorps dirigés contre les leptospires ; les immunoglobulines M (IgM) spécifiques sont détectables dans le sang à partir du 6^{ème} jour (cf. Figure 9) après le début des symptômes (132,133). Depuis septembre 2014, un changement de la nomenclature des actes de biologie médicale réalisés dans le cadre du diagnostic de la leptospirose a entériné le déremboursement de la technique MAT au profit des techniques PCR et ELISA IgM ce qui a pour conséquence une perte d'information inévitable sur les souches circulantes puisque seul le MAT permet l'identification du sérotype.

3.1 Tests de dépistage

3.1.1 Test sérologique ELISA

C'est la technique la plus couramment utilisée pour le diagnostic de la leptospirose. Elle est surtout employée dans un cadre de dépistage et nécessite une confirmation par la technique de référence qui reste le MAT (135). Elle consiste en la détection et le dosage dans le sang des IgM dirigées contre les leptospires par une réaction de type Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). La technique ELISA se positive aux alentours du 6^{ème} jour donc plus précocement que le MAT ce qui permet, en l'associant à un test MAT, d'éclairer les cas à interprétation litigieuse. Elle est très sensible (100%) et spécifique (93-98%) mais elle ne détermine pas le sérotype et est prise en défaut pour certains sérotypes comme Grippotyphosa (16,18,43,81,132,133).

3.1.2 Test de macro-agglutination sur lame (TR)

Ce test consistant à visualiser sous lumière indirecte et sur visionneuse à fond noir une agglutination entre un antigène thermorésistant et un sérum, n'est plus recommandé depuis 2011 du fait d'un manque de sensibilité (45 à 63%) et de spécificité (57 à 97%), de défauts de reconnaissance de certains sérovars présents en France (Grippotyphosa et Australis) ainsi que pour des problèmes de stabilité des réactifs.

3.1.3 Tests sérologiques unitaires à lecture visuelle

Ils sont basés, comme pour le test ELISA, sur la mise en évidence d'une réaction entre des IgM, mais fixées sur une bandelette réactive, et le sérum d'un patient. Développés pour permettre un diagnostic rapide au lit du patient, notamment dans les régions endémiques dépourvues en moyens techniques, leur évaluation montre des performances faibles qui ne permettent pas de les recommander (136).

3.2 Test de confirmation par micro-agglutination (MAT)

Il s'agit de la méthode de référence actuelle ; elle dérive de la réaction d'agglutination-lyse de Martin et Pettit. Elle consiste à évaluer au microscope à fond noir le degré d'agglutination de différentes cultures de leptospires mises en contact avec le sérum du patient. La lecture se fait par comparaison à un sérum contrôle et le titre est déterminé par la dernière dilution laissant 50% de champs libre d'agglutination ; le titre de positivité est fixé à 1/100 pour la France métropolitaine et 1/400 pour les territoires ultra-marins endémiques. La confirmation par le MAT requiert la mise en évidence d'une séroconversion ou d'une ascension du titre d'au-moins quatre fois sur deux prélèvements réalisés à deux semaines d'intervalle. Le MAT se positive à partir du 10^{ème} jour. Un titre haut peut mettre plusieurs mois à se normaliser rendant l'interprétation délicate entre une infection évolutive ou la trace d'une ancienne infection. Seule technique spécifique du sérogroupe, le MAT a un intérêt épidémiologique évident ; cependant elle requiert un personnel entraîné à sa réalisation et à son interprétation et elle nécessite un laboratoire capable de maintenir en vie une collection de souches vivantes de leptospires (cf. Figure 10) et de gérer le risque infectieux inhérent à ces cultures, la réservant de fait en France au CNRL (16,18,132,133,137,138).

Figure 10 : Liste des 16 souches de leptospires utilisées par le Centre National de Référence de la Leptospirose pour le sérogroupage par la technique de micro-agglutination (MAT)

N°	ESPECE	SEROGROUPE	SEROVAR	SOUCHE
1	<i>L. interrogans</i>	Australis	Australis	Ballico
2	<i>L. interrogans</i>	Autumnalis	Autumnalis	Akiyami A
3	<i>L. interrogans</i>	Bataviae	Bataviae	Van Tienen
4	<i>L. interrogans</i>	Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
5	<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum	Castellonis	Castellon 3
6	<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522 C
7	<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
8	<i>L. interrogans</i>	Sejroë	Hardjo	Hardjo Prajitno
9	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
10	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Wijnberg
11	<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
12	<i>L. biflexa</i>	Semarang	Patoc	Patoc 1
13	<i>L. interrogans</i>	Pomona	Pomona	Pomona
14	<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
15	<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroë	Sejroë	M 84
16	<i>L. borgpetersenii</i>	Tarassovi	Tarassovi	Perepelitsin

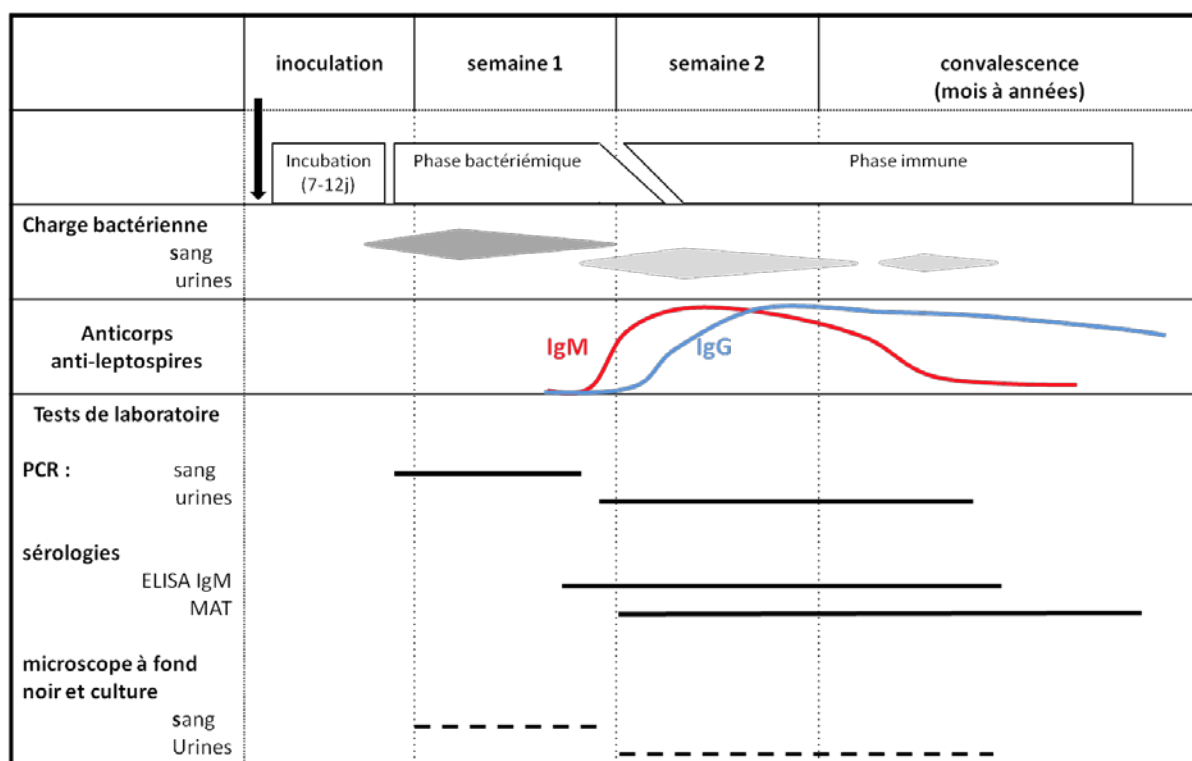
3.3 Limites de la sérologie

Les méthodes sérologiques présentent de nombreuses réactions croisées, notamment avec le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalovirus (CMV), *Brucella* ainsi que les autres spirochètes. Les IgM peuvent persister plusieurs mois, parfois avec un titre élevé, ce qui complique l'interprétation, en zone endémique particulièrement. A l'inverse, la sérologie peut rester négative chez 10% des patients pourtant symptomatiques et pour qui un diagnostic de certitude a été apporté ; seraient en cause, une infection par un sérovar non reconnu par la sérologie, des variations immunitaires entre individus ou la suppression de la production d'anticorps induite par une antibiothérapie (20,81).

4. STRATEGIE DIAGNOSTIQUE DE LEPTOSPIROSE

Dans son rapport publié en 2011, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis des recommandations concernant la place des différentes techniques disponibles pour le diagnostic de leptospirose en fonction de la date du début des symptômes (cf. Figure 11). La première semaine de la maladie, seule la PCR en temps réel dans le sang présente un intérêt clinique. Pour la période transitoire entre la fin de la phase bactériémique et le début de la phase immune, entre le 6^{ème} et le 10^{ème} jour, les tests ELISA IgM, le MAT ainsi que la PCR en temps réel peuvent être utilisés. Au-delà du 10^{ème} jour de maladie, seuls les tests sérologiques ELISA IgM et le MAT seront à considérer avec la condition que tout test ELISA IgM positif ou douteux devra être confirmé ultérieurement par un test MAT. Même si le rapport de la HAS n'évoque pas ce cas de figure, il est tout de même possible de réaliser une PCR sur les urines à partir du 7^{ème} jour et sur le LCS à partir du 6^{ème} jour. Il est à noter que la sensibilité de tous ces tests est diminuée par l'usage des antibiotiques, il est donc fortement recommandé de les réaliser avant toute antibiothérapie préalable.

Figure 11 : Cinétique de la leptospirose et sensibilité des tests diagnostiques selon la chronologie de l'infection (HAS, 2011)



VII - TRAITEMENT

1. TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE

Bien que le bénéfice apporté par une antibiothérapie précoce demeure controversé (139), l'attitude thérapeutique prévalant jusqu'à ce jour est l'initiation d'un traitement antibiotique dans les cinq jours suivant le début de la maladie sans attendre la confirmation biologique de leptospirose ; l'antibiothérapie réduirait la durée et l'intensité de la symptomatologie et diminuerait le risque de passage vers une forme grave (140–142).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande de traiter les formes non-sévères par voie orale pour une durée de sept jours avec de la doxycycline à raison de 100 mg deux fois par jour ; en plus d'amoindrir les signes cliniques généraux (fièvre, myalgies, céphalées), la doxycycline limiterait l'excrétion urinaire des leptospire (143). Amoxicilline, ampicilline, azithromycine et ciprofloxacine sont des alternatives également envisageables.

Il est recommandé de traiter les formes compliquées par voie parentérale pendant sept à dix jours avec de la pénicilline G mais dans la pratique quotidienne, les céphalosporines de troisième génération (C3G), céfotaxime et ceftriaxone en tête, lui sont préférées (144,145) ; en effet, le diagnostic de certitude de leptospirose prenant en général quelques jours, le spectre plus large des C3G permet de se prémunir dans le même temps d'une infection bactérienne à la séméiologie clinique proche et tout aussi délétère.

A noter que, comme pour toutes les infections à spirochètes, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir à la suite d'une antibiothérapie par bêta-lactamines, notamment avec la pénicilline (146,147).

2. PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS VISCERALES

Les défaillances viscérales, lorsqu'elles adviennent, sont d'apparition brusque et nécessitent une prise en charge rapide en service de réanimation. Une attention particulière doit être apportée à l'état des fonctions rénales et pulmonaires dont la profondeur de l'atteinte conditionne la mortalité. L'instauration d'une dialyse précoce chez les patients en insuffisance rénale oligo-anurique (18,148,149) ainsi que la mise en route d'une ventilation mécanique invasive dès les premiers signes d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (150) améliorerait drastiquement la survie des patients sévères. L'usage des corticoïdes pour corriger la thrombopénie (151) ou pour réduire l'étiologie immune de l'atteinte pulmonaire (152) est répandu même s'il n'existe aucune données pour le valider.

VIII -PROPHYLAXIE

1. MESURES DE PREVENTION

Il s'agit principalement de mesures collectives avec le déploiement de campagnes d'informations aux populations exposées, le rappel des risques liés à la cohabitation avec des animaux réservoirs, la réduction des risques sanitaires par la régulation des populations de rats et une meilleure gestion du traitement des eaux usagées et enfin la sensibilisation des professionnels santé à la reconnaissance des signes cliniques évocateurs de leptospirose. Au niveau individuel, les mesures préventives insisteront sur la réduction du risque de contact entre la peau et les muqueuses, lésées

notamment, avec les eaux stagnantes par le port de chaussures et de vêtements longs (153).

2. VACCINATION

Il n'existe qu'un seul vaccin commercialisé en France, le Spirolept®, uniquement réservé aux professions exposées (égoutiers, équarrisseurs, ouvriers agricoles) ; il s'agit d'un vaccin entier inactivé obtenu à partir de la souche *L. interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae souche Verdun. La lourdeur du schéma vaccinal (deux injections à deux semaines d'intervalle suivi d'un rappel entre trois et six mois puis tous les deux ans si l'exposition persiste), l'absence de remboursement par la sécurité sociale ainsi que la couverture limitée au séro groupe de la souche dont il est issu, limitent grandement son intérêt.

3. CHIMIOPROPHYLAXIE

Elle repose sur l'administration de doxycycline par voie orale à une dose hebdomadaire de 200mg (154–156). Bien que les données se rapportant à sa réelle efficacité soient peu concluantes (157), l'antibioprophylaxie est toujours recommandée pour les individus projetant un court séjour dans des zones endémiques (158) comme les personnels militaires ou les voyageurs.

MATERIELS ET METHODES

I - DESCRIPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique portant sur les patients suspects de leptospirose pris en charge au Centre Hospitalier de Tourcoing (CHT) sur la période courant d'octobre 2007 à octobre 2021.

Elle a consisté à colliger, après définition du caractère de gravité, les données cliniques et biologiques de patients atteints de leptospirose biologiquement confirmée puis à évaluer rétrospectivement la pertinence du score pronostic de gravité SPiRO sur cette cohorte.

II - CRITERE D'INCLUSION

Tous les patients hospitalisés au CHT pour suspicion de leptospirose confirmée biologiquement ont été inclus quel que soit l'âge.

La confirmation biologique de la leptospirose reposait sur la détection d'IgM par les techniques sérologiques ELISA ou MAT, ou par la mise en évidence de l'ADN bactérien par PCR.

III - RECUEIL DES DONNEES

Les données collectées proviennent des dossiers des patients compulsables informatiquement via le progiciel de gestion intégré Hopital Manager (Softway Medical, Fuveau, France) et le système d'information pour laboratoires GLIMS (Clinisys MIPS, Gand, Belgique) ; pour les patients admis avant l'implémentation de ces solutions informatiques, on a eu recours à la consultation des dossiers papiers archivés.

Les données recueillies pour analyse sont les suivantes :

- Caractéristiques démographiques : âge, sexe, profession, lieu de résidence
- Facteurs de risque d'exposition : contact fréquent avec des animaux et/ou de l'eau douce, type de loisirs, notion de voyage récent dans une zone d'endémicité

- Comorbidités : diabète, obésité, alcoolisme chronique, cirrhose, tabagisme, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, cancer, antécédent d'accident vasculaire cérébral, immunodépression
- Données cliniques à l'admission : délai entre le début des symptômes et la consultation, motif de la consultation, symptômes évocateurs à l'admission (fièvre, myalgies, arthralgies, oligo-anurie, nausées, vomissements, hypotension, toux, dyspnée, hépato-splénomégalie, ictère), durée de l'hospitalisation, complications et/ou atteinte d'organes (syndrome hémorragique, syndrome méningé, insuffisance rénale aigüe, insuffisance hépatique, SDRA, rhabdomyolyse), calcul du score SPiRO
- Paramètres du bilan biologique inaugural : NFS, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, transaminases, bilirubine totale, PAL, CPK
- Caractéristiques du séjour en réanimation : nombre de patients transférés, délai entre le premier contact médical et l'admission en réanimation, nombre de patients décédés, mise en route et durée le cas échéant d'une épuration extra-rénale, d'une oxygénothérapie, d'une ventilation invasive, usage d'amines vasopressives, remplissage vasculaires, transfusion de culots de globules rouges et/ou culots plaquettaires
- Caractéristiques microbiologiques : technique du diagnostic de certitude (ELISA, MAT, PCR sanguine et/ou urinaire), sérotype et sérovar identifiés
- Traitements : délai entre le début des symptômes et l'instauration d'une antibiothérapie le cas échéant, durée de l'antibiothérapie, antibiotique reçu et voie d'administration

IV - DEFINITIONS

Une leptospirose sévère est définie par la nécessité d'une prise en charge en service de réanimation.

Le score SPiRO est composé de trois paramètres cliniques.

- L'oligo-anurie qui est définie par une diurèse ≤ 500 mL/24 heures.
- L'hypotension qui est définie par une pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg.

- Les anomalies pulmonaires auscultatoires qui sont les bruits anormaux à type de crépitants, de ronchi, wheezing, stridor ou de diminution du murmure vésiculaire.

Chaque composante est affectée d'un score de un ou zéro selon qu'elle est vérifiée ou non et la somme de ces trois scores constitue le score SPiRO.

RESULTATS

Notre étude a recensé, d'octobre 2007 à octobre 2021, 18 patients admis au CH de Tourcoing pour lesquels une leptospirose a été diagnostiquée dont quatre patients (22,2%) ont été transférés en service de réanimation.

Les caractéristiques épidémiologiques de notre population sont représentées dans le Tableau 9.

Les patients sont majoritairement des hommes (89%), d'âge moyen 34 ± 11 ans et présentent pour 33% d'entre eux une comorbidité préexistante. Il s'agit le plus fréquemment de tabagisme (28%) et d'alcoolisme (17%). Un patient était sujet au diabète et une patiente était enceinte. Aucun patient n'était vacciné contre la leptospirose.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients à l'admission

Sexe (%)		
	Hommes	16 (89)
	Femmes	2 (11)
Age (ans)		34 ± 11
Comorbidités (%)		6 (33)
	Diabète	1 (5)
	Alcoolisme	3 (17)
	Tabagisme	5 (28)
	Grossesse	1 (5)
Délai moyen début symptômes-hospitalisation (jours)		5,4 ± 1,5
Délai moyen début symptômes-antibiothérapie (jours)		6 ± 1,4
Délai moyen hospitalisation-réanimation (jours)		4,5 ± 2,4
Durée moyenne du séjour en hospitalisation (jours)		8,8 ± 2,6
Durée moyenne du séjour en réanimation (jours)		24,2 ± 19
Mortalité (%)		0

Une exposition à un facteur de risque est rapportée dans 94,4% des cas. Un contact étroit avec des animaux (59%) est souvent évoqué qui peut se faire soit dans un contexte ludique (35%) lors d'activités en eau douce, comme la pêche notamment, ou dans un cadre professionnel (41,2%) lié à l'élevage ou au maraîchage. Une notion de voyage récent pouvant être relié à une leptospirose est mentionnée dans 17,6% des cas. (cf. Tableau 10)

Tableau 10: Facteurs de risque d'exposition

Exposition retrouvée		17 (94,4%)
Contact avec animaux		10 (59%)
Loisirs		6 (35%)
	En eau douce	5 (29,4%)
	Chasse	1 (5,9%)
Contexte de voyages		3 (17,6%)
Professionnels		7 (41,2%)

Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation effective est de $5,4 \pm 1,5$ jours.

Les signes cliniques retrouvés à l'admission sont regroupés dans le Tableau 11. On retrouve par ordre décroissant de fréquence, la fièvre (94%), les myalgies (78%), les céphalées (72%), les arthralgies (67%) et les troubles digestifs (55%) à type de diarrhées, nausées et vomissements ; l'ictère (33%), l'oligo-anurie (28%), la dyspnée (22%) et l'hypotension (17%) étant les symptômes les moins présents.

Tableau 11: Présentation clinique des patients à l'admission

Fièvre	17 (94%)
Céphalées	13 (72%)
Myalgies	14 (78%)
Arthralgies	12 (67%)
Troubles digestifs	10 (55%)
Ictère	6 (33%)
Dyspnée	4 (22%)
Hypotension	3 (17%)
Oligo-anurie	5 (28%)

Une atteinte d'organe est constatée chez 89% des patients toutes orientations confondues. L'insuffisance rénale aiguë prédomine (43,7%) suivie par l'atteinte hématologique à type de thrombopénie (62%), l'atteinte hépatique (50%) et le choc septique (18,7%) (cf. Tableau 12).

Le délai moyen entre le premier contact hospitalier et l'admission en réanimation était de $4,5 \pm 2,4$ jours. Les complications ayant justifiées un transfert en service de réanimation sont l'insuffisance rénale associée à un choc septique.

Un patient a développé un syndrome de détresse respiratoire aiguë conjointement à une insuffisance rénale.

Tableau 12: Description des défaillances viscérales

Choc septique	3 (18,7%)
Insuffisance rénale aigüe	7 (43,7%)
Pyélonéphrite	1 (6,2%)
Syndrome de détresse respiratoire aigüe	1 (6,2%)
Méningite	1 (6,2%)
Thrombopénie	10 (62%)
< 80 G/L	5 (31%)
< 50 G/L	2 (12,4%)
Atteinte hépatique	8 (50%)
Pancréatite	1 (6,2%)
Rhabdomyolyse	1 (6,2%)

Les traitements instaurés sont regroupés dans le Tableau 13.

Une antibiothérapie a été initiée chez tous les patients dans les 24 heures suivant leur admission et pour une durée moyenne de $11,5 \pm 3,5$ jours ; elle consistait en l'administration parentérale d'une C3G (83,3%), de la ceftriaxone le plus souvent, à raison d'un gramme par jour.

L'épuration extra-rénale a concerné 43% des patients atteints d'insuffisance rénale soit 75% des patients admis en réanimation ; elle justifie à elle seule le transfert en soins intensifs et est réalisée pour une durée moyenne de 4,5 jours.

Un patient a nécessité l'association d'une ventilation mécanique invasive pour une durée de 33 jours et d'une dialyse pendant 27 jours ainsi que d'une transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

L'usage d'amines vaso-actives sous forme de noradrénaline a été nécessaire pour un seul patient.

Tableau 13: Traitements de suppléance instaurés

Antibiothérapie		18 (100%)
Amoxicilline	2 (11%)	
C3G	15 (83,3%)	
Doxycycline	1 (5,6%)	
	Durée moyenne (jours)	11,5 ± 3,5
Épuration extra-rénale		3 (16,7%)
	Durée moyenne (jours)	4,5
Ventilation mécanique invasive		1 (5,6%)
Transfusion de concentrés globules rouges		1 (5,6%)
Amines vaso-actives		1 (5,6%)

Le Tableau 14 reprend les paramètres des bilans biologiques réalisés à l'admission.

Les perturbations biologiques retrouvées indistinctement de la cohorte concernent l'élévation de la bilirubinémie totale, de l'urémie, des transaminases (ASAT et ALAT), de la γ -glutamyl transférase et de la protéine C réactive (CRP).

La thrombopénie, l'hyponatrémie et l'augmentation de la créatininémie ne sont retrouvées que dans le groupe des patients orientés en réanimation.

Les tailles de nos cohortes ne nous ont pas permis de réaliser de comparaison de moyennes entre les deux groupes.

Tableau 14: Perturbations biologiques des patients à l'admission

	NON-GRAVES	GRAVES
Leucocytes (G/L)	9,8 ± 3,5	10,1 ± 4,3
Polynucléaires neutrophiles (G/L)	8,1 ± 3,3	7,3 ± 3,2
Lymphocytes (G/L)	0,9 ± 0,4	0,7 ± 0,3
Hémoglobine (g/dL)	13,4 ± 2,2	13,1 ± 0,6
Plaquettes (G/L)	157,6 ± 89,6	68,5 ± 19
Na (mmol/L)	135,1 ± 3,4	130,5 ± 2,5
K (mmol/L)	3,8 ± 0,3	4,2 ± 0,7
Bilirubine totale (mg/L)	20,7 ± 46,8	98,4 ± 84,6
Urée (g/L)	0,4 ± 0,2	1,3 ± 0,8
Créatinine (mg/L)	10,6 ± 2,5	38,9 ± 20,1
ASAT (UI/L)	51,1 ± 45,6	177 ± 153
ALAT (UI/L)	51,4 ± 41,3	69,5 ± 26,3
PAL (UI/L)	128,7 ± 123,6	113,5 ± 28,7
γ-GT (UI/L)	90,3 ± 100,6	128,2 ± 80
CRP (mg/L)	175,8 ± 130,3	243 ± 143

Le diagnostic de leptospirose a été confirmé biologiquement pour tous les patients ; il est réalisé généralement par une technique sérologique, ELISA (39%), MAT (11%) ou TR (5,5%), plus rarement via une technique de détection du génome bactérien par PCR sanguine (11%) ou urinaire (5,5%) (cf. Tableau 15).

L'identification du sérotype n'a abouti que pour 66,7% des cas ; on retrouve majoritairement *Leptospira Icterohaemorrhagiae* (75%), sérotype présent chez tous les patients admis en réanimation tandis qu'il n'est présent qu'à hauteur de 36% chez les patients non-graves.

Les deux autres sérotypes identifiés sont Grippotyphosa (16,7%) et Canicola (8,3%).

Tableau 15: Modalités de confirmation de la leptospirose

Confirmation biologique		18 (100%)
PCR sanguine		
ELISA		
MAT		
Identification		12 (66,6%)
<i>L.Icterohaemorrhagiae</i>	9 (75%)	
<i>L.Grippotyphosa</i>	2 (16,7%)	
<i>L.Canicola</i>	1 (8,3%)	
Fréquence de <i>L.Icterohaemorrhagiae</i>		
Patients Graves		4/4 (100%)
Patients Non-Graves		5/14 (36%)

Le score SPiRO a pu être appliqué à l'ensemble des patients de l'étude dès leur admission (cf. Tableau 16) ; sa distribution montre que la cohorte des patients admis en hospitalisation conventionnelle présente uniquement des scores ≤ 1 avec une majorité de score égal à zéro (85,7%) tandis que celle des patients admis en réanimation présentaient à leur admission des scores uniquement ≥ 2 avec une prédominance de scores égal à trois (75%).

Tableau 16: Détermination du score SPiRO pour nos deux cohortes de patients

Score SPiRO	Patients Non-Graves (n=14)	Patients Graves (n=4)
0	12 (85,7%)	0 (0%)
1	2 (14,3%)	0 (0%)
2	0 (0%)	1 (25%)
3	0 (0%)	3 (75%)

DISCUSSION

L'objectif de cette étude a été de contribuer à évaluer la pertinence d'un score pronostic de gravité, le score SPiRO, sur une cohorte de patients admis au Centre Hospitalier de Tourcoing pour suspicion de leptospirose. A notre connaissance, aucune étude n'avait exploré l'utilité d'un tel outil en France métropolitaine.

Les Hauts-de-France sont une région où l'incidence de la leptospirose est faible et donc pour laquelle existe très peu de données épidémiologiques, cliniques et encore moins pronostiques.

Les caractéristiques démographiques et épidémiologiques de notre population ainsi que les motifs d'admission sont en tout point comparables à ceux décrits dans l'étude française métropolitaine Leptorea qui est la plus vaste étude mondiale rétrospective multicentrique jamais conduite sur des cas de leptospiroses graves (159).

Notre population est à prédominance masculine (89%), jeune (34 ans) et présente peu de comorbidités autres que le tabagisme (28%) et l'alcoolisme chronique (17%). L'exposition à un facteur de risque de contamination dans les semaines précédant l'admission est retrouvée pour la majorité des patients (94%) ; elles se fait notamment dans un contexte d'activités ludiques de plein air (59%) plus que professionnel (41%) en accord avec la littérature (160).

Les symptômes les plus fréquents recensés à l'admission sont typiques ; ceux sont la fièvre (94%), les céphalées (72%), les myalgies (78%), les arthralgies (67%) et les troubles digestifs (55%) à type de diarrhées, nausées et vomissements. Certains signes cliniques sont plus souvent rapportés chez les patients orientés ultérieurement en service de réanimation ; il s'agit de l'ictère (14% NG vs. 100% G), la dyspnée (14% NG vs. 50% G), l'hypotension (0% NG vs. 75% G) et l'oligo-anurie (7% NG vs. 100% G).

Parmi les perturbations biologiques retrouvées, l'élévation de la CRP (175 mg/L vs. 243 mg/L, NG vs. G), de la créatininémie (10,6 vs. 39 mg/L, NG vs. G), de l'urémie (0,39 vs. 1,38 g/L, NG vs. G), de la bilirubinémie totale (20,7 vs. 98,4 mg/L, NG vs. G), des ASAT (177 vs. 51 UI/L, NG vs. G) et de la gamma-glutamyl transférase (90,3 vs. 128,2 UI/L, NG vs. G) semble plus prononcée parmi les cas graves. Il en est de même pour la thrombopénie (157 vs. 68,5 G/L, NG vs. G) qui est d'autant plus profonde à l'admission que le patient est sévère ; une numération plaquettaire inférieure à 80 G/L est présente chez 14% des patients non-graves contre 75% des patients graves.

Si la modestie de la taille de notre cohorte ne nous a pas permis de valider statistiquement les différences observées entre les cohortes de patients graves et non-graves, celles-ci sont étayées par un panel d'études à des degrés différents selon ces dernières (20–23,142).

Une identification du sérotype a pu aboutir dans les deux tiers des cas. La souche majoritairement retrouvée est *Leptospira Icterohaemorrhagiae* (75%) ; son incidence est plus élevée parmi les cas sévères (36 vs 100%, NG vs G). Même si ce sérotype est reconnu pour sa virulence et comme facteur de risque de gravité (27,53,135,142), il semblerait que la charge bactérienne présente lors de la phase bactériémique soit mieux corrélée à la gravité qu'une probable pathogénicité du sérotype mis en cause (27,70,142,161).

En l'absence de consensus international sur la définition de la gravité dans le cadre de la leptospirose, nous avons choisi de retenir comme critère de gravité le passage en service de réanimation plutôt qu'une définition basée sur les complications ou la prise en charge thérapeutique. Ce parti pris nous affranchit d'avoir à définir des seuils pour les atteintes viscérales et les traitements de suppléance, seuils pour lesquels n'existent aucune définition standardisée et qui diffèrent donc d'une étude à une autre rendant les comparaisons difficiles voire impossibles entre elles.

L'incidence des leptospiroses sévères dans notre étude est de 21% soit deux fois moindre que celle rapportée précédemment en France métropolitaine (22,159). Les complications ayant justifiées un transfert en service de réanimation sont principalement l'atteinte rénale sur tableau de choc septique. Une insuffisance rénale aigüe est retrouvée chez tous les patients admis en soins intensifs ; elle a nécessité dans 75% des cas la mise en route d'une épuration extra-rénale. Un seul patient présentait un tableau associant insuffisance rénale et un syndrome de détresse respiratoire aigüe ayant justifié une ventilation mécanique invasive. Le recours au remplissage vasculaire et aux amines vasoactives n'a concerné qu'un seul patient.

Les défaillances observées dans notre étude concordent avec celles retrouvées dans d'autres études métropolitaines ; l'étude Leptorea qui a porté sur 394 patients admis en soins intensifs à la suite d'une leptospirose, a mis en évidence quatre phénotypes cliniques dont un, l'hépatorénal, est le plus représenté en métropole, les formes respiratoire et hémorragique se rencontrant plus volontiers en zones tropicales (159). Cela se confirme dans notre étude où l'insuffisance rénale associée à une atteinte hépatique à type de cytolysé hépatique et de cholestase prédomine, les complications pulmonaires étant moins représentées.

Le nombre relativement faible de patients graves peut s'expliquer par la combinaison de plusieurs facteurs. Bien que peu fréquente dans notre région, la suspicion d'une leptospirose est pourtant très rapidement évoquée lors de l'évaluation clinique reflétant une sensibilisation de la part des cliniciens pour cette pathologie ce qui a indubitablement contribué à réduire la survenue de complications. Comme pour la définition de la sévérité, il n'existe pas non plus de consensus concernant l'impact de l'antibiothérapie sur le pronostic de la maladie ; la majorité des études existantes sur le sujet confortent l'observation qu'une antibiothérapie initiée précocement réduirait drastiquement le risque de passage à la gravité, et ce, à plus forte raison si elle est débutée dans les quatre premiers jours suivants les symptômes (53,142,162,163). L'entièreté de nos patients s'est vue administrée une antibiothérapie dans les 24 heures suivant leur admission, dans les six jours suivants l'apparition des symptômes et pour une durée moyenne de $11,5 \pm 3,5$ jours. Il s'agissait majoritairement d'une céphalosporine de troisième génération (C3G) (83%) sans désescalade adaptée une fois le diagnostic de certitude apportée et la notion de sévérité écartée. L'OMS préconise de traiter les formes non sévères de leptospirose par de la doxycycline, de l'amoxicilline ou de l'ampicilline mais dans la pratique, il est courant de privilégier d'emblée les C3G pour couvrir un éventuel sepsis à bacille à Gram négatif.

Aucun décès n'a été à déplorer ce qui contraste avec le taux de mortalité retrouvé au niveau mondial (0,84/100 000 habitants) (10). Néanmoins cette absence de mortalité n'est pas inhabituelle sous nos latitudes pour lesquelles de nombreuses études rapportent des mortalités nulles (21,164). Elle s'explique par la disponibilité de traitements de suppléance coûteux et surtout leur mise en route précoce chez les patients le requérant ; ainsi, à l'instar de l'antibiothérapie, une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ou une épuration extra-rénale débutée prestement diminue significativement la mortalité (18,165,166). Une dialyse a été initiée chez 75% de nos patients dans les heures suivant leur admission en réanimation. La faible représentation des formes pulmonaires graves (hémorragie pulmonaire, SDRA), facteurs pronostic de mortalité reconnus (104,107), y concoure certainement également.

Contrairement au versant diagnostique pour lequel existent des scores (score de Faine, score de Faine modifié, Thai Lepto Score, OPD Lepto score), il n'existe pas de score pronostic pour la leptospirose à l'exception du score THe-RADS qui évalue spécifiquement la probabilité de survenue d'un événement pulmonaire grave (130). Certaines études préconisent de détourner ces scores diagnostiques à des fins

pronostics malgré l'absence de validation dans ce cadre ; ainsi, un TLS >6 ou un OPD \geq 3,5 signifierait une potentielle évolution vers un cas grave. Dans la pratique quotidienne, il est d'usage d'utiliser les scores de gravité généralistes des soins intensifs (SOFA, qSOFA, SAPS II, APACHE II) afin d'identifier les patients ayant un fort risque d'issue défavorable dans les suites d'une infection ; malheureusement il a été démontré que ces scores présentaient des performances pronostiques médiocres dans le cas de la leptospirose en surestimant systématiquement le risque potentiel de gravité (26,167).

Malgré l'absence d'un corpus consensuel de facteurs clinico-biologiques présomptifs d'une évolution délétère (28), il appert que les signes cliniques associées à cette éventualité le plus souvent rapportées dans les principales études rétrospectives sont ceux liés à une atteinte rénale, pulmonaire et à l'hypotension (20,22,24,120–127). Les composantes du score SPiRO, oligurie, anomalies auscultatoires pulmonaires et hypotension, explorent justement ces atteintes et elles sont identifiées dans la littérature comme facteurs indépendants de gravité. Minimaliste dans sa conception, ce score n'en est pas moins performant ; un score nul présente une valeur prédictive négative de 97% tandis que des scores égaux à 1, 2 ou 3 sont associés, respectivement, à des valeurs prédictives positives de développer une forme grave de 39%, 77% et 100% (29). L'application rétrospective du score SPiRO à notre cohorte a permis, en se fixant un cut-off à deux, de discriminer parfaitement les patients graves des non-graves dans 100% des cas et donc à anticiper correctement la nécessité d'un transfert en service de réanimation.

Malgré la pauvreté et l'hétérogénéité de la littérature sur le sujet de la leptospirose sévère, de nombreux paramètres biologiques sont retrouvés associés à la gravité mais, à l'image des facteurs cliniques, peu sont finalement confirmés comme facteurs indépendants prédictifs de cette gravité ; parmi eux, la créatininémie est le paramètre le plus constamment mis en évidence (18,22,142,168,169).

L'absence notable de paramètres biologiques parmi les composantes de ce score s'explique par le fait qu'il a été développé avec l'ambition de pouvoir être déployé dans des zones géographiques dépourvues en moyens techniques ce qui n'est pas le cas dans notre pays où ils sont ubiquitaires

L'étude originelle dont est issue le score SPiRO a écarté pour cette raison l'unique paramètre biologique ressortant comme facteur pronostic de gravité, à savoir, une créatininémie \geq 20 mg/L ; ce critère est vérifié dans notre travail chez 75% des patients graves et aucun patient bénin. Le score SPiRO pourrait être réajusté à l'aune

de ce développement en incorporant cette composante mais cette adjonction nécessiterait d'être évalué par des études ultérieures et approfondies afin de vérifier si le pouvoir discriminant du score est amélioré ou non.

Le score SPIRO représente un outil fiable de stratification du risque de gravité dans le cas de la leptospirose dont la vocation première est d'être au service des cliniciens et, comme tout outil, il ne doit pas se substituer au sens clinique des médecins qui prédomine avant tout. Il représente néanmoins une aide précieuse à la décision médicale, en conjonction des facteurs de risque épidémiologiques et des arguments clinico-biologiques, qui mériterait une implémentation plus vaste.

Au-delà des biais inhérents aux études observationnelles, il est à noter que notre étude présente plusieurs limitations. Tout d'abord, elle est monocentrique ce qui induit de facto des biais à la fois d'inclusion en termes de population étudiée, de sélection des souches infectantes endémiques mais également au-niveau des *modi operandi* thérapeutiques locaux. L'effectif de notre cohorte n'étant pas assez étoffé, il ne nous a pas été possible de vérifier la robustesse statistique de ce score. Il serait souhaitable que notre travail soit complété par une étude multicentrique plus étendue et plus diversifiée par l'origine des patients inclus et par le nombre d'établissements recrutés. Ce score n'a pas de vocation diagnostique mais pronostique ; pour être utilisé à bon escient, il nécessite que les cliniciens en première ligne envisagent l'éventualité d'une leptospirose et qu'ils soient aptes à la suspecter rapidement sur un faisceau de preuves clinico-biologiques. Enfin, la littérature portant sur la leptospirose souffre d'un manque criant d'homogénéité ; en cause, l'absence de définitions précises des atteintes cliniques et des perturbations biologiques décrites mais surtout et avant tout, l'absence d'une définition consensuelle de la gravité. Une standardisation serait salutaire et permettrait une meilleure lisibilité des études ainsi qu'une comparaison entre elles.

CONCLUSION

La leptospirose humaine est un problème majeur de santé publique de longue date au niveau mondial et dont l'incidence en France métropolitaine ne fait que croître du fait des perturbations induites par le dérèglement climatique et de l'engouement pour les activités aquatiques en eau douce.

Son polymorphisme clinique rend difficile son diagnostic notamment dans des contextes épidémiologiques où elle pourrait être aisément confondue avec une autre. Grippe hivernale, infection à Hantavirus, COVID-19 désormais, dengue, paludisme, pour n'en citer que quelques-uns, font partie des diagnostics différentiels potentiels.

D'évolution le plus souvent favorable, elle peut néanmoins très rapidement se compliquer de défaillances viscérales dont le niveau de gravité est conditionné par la mise en route précoce de traitements de suppléance adaptés. L'enjeu thérapeutique représenté par les formes graves réside dans le raccourcissement du délai entre la suspicion d'une potentielle évolution sévère et la prise en charge effective en soins intensifs.

Le point clé qui ressort de notre étude est la confirmation de l'utilité du score SPiRO à discriminer les patients susceptibles d'évoluer vers une gravité et donc à anticiper correctement la nécessité d'un transfert en service de réanimation. Ainsi, tout patient pour lequel est portée une suspicion de leptospirose et qui présente un score SPiRO supérieur ou égal à deux devrait être orienté préventivement en soins intensifs ou placé en surveillance accrue le cas échéant.

Utilisable au chevet du patient, reproductible, facilement applicable et ne requérant ni matériel, ni expertise particulière, le score SPiRO est éligible comme score pronostic et mériterait une implémentation à plus vaste échelle dans les centres hospitaliers. Sa généralisation serait l'occasion de sensibiliser les cliniciens au diagnostic de la leptospirose, pathologie infectieuse à laquelle ils seront de plus en plus confrontés dans un avenir proche.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infectious Diseases*. déc 2003;3(12):757-71.
2. Barragan V, Nieto N, Keim P, Pearson T. Meta-analysis to estimate the load of *Leptospira* excreted in urine: beyond rats as important sources of transmission in low-income rural communities. *BMC Res Notes*. 28 janv 2017;10:71.
3. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis*. juill 2008;12(4):351-7.
4. Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: An emerging disease in travellers. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 1 janv 2010;8(1):33-9.
5. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 17 sept 2015;9(9):e0003843.
6. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes Infect*. août 2000;2(10):1265-76.
7. Impact of Hurricane Mitch on Central America. *Epidemiol Bull*. déc 1998;19(4):1-13.
8. Lomar AV, Diamant D, Torres JR. Leptospirosis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am*. mars 2000;14(1):23-39, vii-viii.
9. Masuzawa T, Dancel LA, Miyake M, Yanagihara Y. Serological analysis of human leptospirosis in the Philippines. *Microbiol Immunol*. 2001;45(1):93-5.
10. 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 Neglected Tropical Diseases*. 17 sept 2015;9(9):e0003898.
11. Pijnacker R, Goris M, Wierik MJ, Broens E, Giessen J, Rosa M, et al. Marked increase in leptospirosis infections in humans and dogs in the Netherlands, 2014. *Eurosurveillance*. 28 avr 2016;21.
12. Centre National de Référence de la Leptospirose - Rapport annuel d'activités - année 2018 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
13. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. oct 2010;104(10):631-8.
14. Duarte-Neto AN, Croda J, Pagliari C, Soriano FG, Nicodemo AC, Duarte MIS. Severe Leptospirosis Features in the Spleen Indicate Cellular Immunosuppression Similar to That Found in Septic Shock. *Frontiers in*

Immunology [Internet]. 2019 [cité 29 janv 2022];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00920>

15. Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ*. 27 oct 2007;335(7625):879-83.
16. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. 8 nov 2001;345(19):1368-77.
17. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia WJ, Sun GX, Wen AQ. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. mai 2018;33(5):296-309.
18. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol*. juill 2007;2(4):739-44.
19. Daher EF, Lima RS, Silva Júnior GB, Silva EC, Karbage NN, Kataoka RS, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 201 patients in a metropolitan city of Brazil. *Braz J Infect Dis*. févr 2010;14:03-10.
20. Tantitanawat S, Tanjatham S. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *J Med Assoc Thai*. oct 2003;86(10):925-31.
21. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect*. sept 2008;57(3):171-8.
22. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med*. nov 2007;33(11):1959-66.
23. Doudier B, Garcia S, Quennee V, Jarno P, Brouqui P. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect*. avr 2006;12(4):299-300.
24. Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis*. févr 2010;16(2):331-4.
25. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1991.
26. Mikulski M, Boisier P, Lacassin F, Soupé-Gilbert ME, Mauron C, Bruyere-Ostells L, et al. Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1 avr 2015;34(4):687-95.
27. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010–2013. *Emerg Infect Dis*. déc 2015;21(12):2221-4.

28. Rajapakse S, Rodrigo C, Haniffa R. Developing a clinically relevant classification to predict mortality in severe leptospirosis. *J Emerg Trauma Shock*. juill 2010;3(3):213-9.
29. Smith S, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, Paavola MP, Minto TL, et al. A simple score to predict severe leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 13 févr 2019;13(2):e0007205.
30. Weil A. Ueber eine eigenthümliche, mit Milztumor, Icterus und Nephritis einhergehende, acute Infectionskrankheit / von A. Weil. *Dtsch Arch Klin Med* [Internet]. [cité 23 févr 2022]; Disponible sur: <https://wellcomecollection.org/works/j9y5q3sw>
31. Mathieu A. Typhus hépatique bénin; rechute, guérison. *Revue de Médecine*. 1886;6:633-9.
32. Inada R, Ido Y, Hoki R, Kaneko R, Ito H. THE ETIOLOGY, MODE OF INFECTION, AND SPECIFIC THERAPY OF WEIL'S DISEASE (SPIROCHÆTOSIS ICTEROHÆMORRHAGICA). *J Exp Med*. 1 mars 1916;23(3):377-402.
33. Uhlenhuth P FW. Zur Aetiologie der Sog. Weil'schen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). *Berl Klin Wschr*. 1916;53:269-73.
34. Martin L Pettit A. Sérodiagnostic de la spirochétose ictérohémorragique. *Bull Mém Soc Hôp Paris*. 1918;42:672-5.
35. Ido Y R Hoki, H Ito, and H Wani. The rat as a carrier of *Spirochaeta icterohaemorrhagiae*, the causative agent of Weil's disease (*spirochaetosis icterohaemorrhagica*). *J Exp Med*. 1917;26:341-53.
36. Alston JM and JC Broom. *Leptospirosis in man and animals*. E& S Livingstone, Edinburgh. 1958;
37. Kmety, Dikken. *Classification of the species Leptospira interrogans and history of its serovars*. Groningen University Presse Med. 1993;
38. Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, Steigerwalt AG, Rogers FC, Weyant RS. Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. *International Journal of Systematic Bacteriology*. 1 avr 1999;49(2):839-58.
39. Ellinghausen HC Jr, McCullough WG. Nutrition of *Leptospira Pomona* and Growth of 13 Other Serotypes: Fractionation of Oleic Albumin Complex and a Medium of Bovine Albumin and Polysorbate 80. *Am J Vet Res*. 1965/01/01 éd. janv 1965;26:45-51.
40. Johnson RC, Harris VG. Differentiation of Pathogenic and Saprophytic *Leptospira* I. Growth at Low Temperatures. *J Bacteriol*. 1 juill 1967;94(1):27-31.
41. Cameron CE. *Leptospiral structure, physiology, and metabolism*. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:21-41.
42. Nascimento ALTO, Ko AI, Martins EAL, Monteiro-Vitorello CB, Ho PL, Haake DA, et al. Comparative Genomics of Two *Leptospira interrogans* Serovars Reveals

- Novel Insights into Physiology and Pathogenesis. *Journal of Bacteriology*. 1 avr 2004;186(7):2164-72.
43. Setubal JC, Reis M, Matsunaga J, Haake DA. Lipoprotein computational prediction in spirochaetal genomes. *Microbiology*. 1 janv 2006;152(1):113-21.
 44. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. oct 2009;7(10):736-47.
 45. Nally JE, Whitelegge JP, Bassilian S, Blanco DR, Lovett MA. Characterization of the Outer Membrane Proteome of *Leptospira interrogans* Expressed during Acute Lethal Infection. *Infection and Immunity*. févr 2007;75(2):766-73.
 46. Hoke DE, Egan S, Cullen PA, Adler B. LipL32 Is an Extracellular Matrix-Interacting Protein of *Leptospira* spp. and *Pseudoalteromonas tunicata*. *Infection and Immunity*. mai 2008;76(5):2063-9.
 47. Lee SH, Kim KA, Park YG, Seong IW, Kim MJ, Lee YJ. Identification and partial characterization of a novel hemolysin from *Leptospira interrogans* serovar lai. *Gene*. 2000;254(1-2):19-28.
 48. Murray GL, Srikram A, Hoke DE, Wunder EA, Henry R, Lo M, et al. Major Surface Protein LipL32 Is Not Required for Either Acute or Chronic Infection with *Leptospira interrogans*. *Infection and Immunity*. mars 2009;77(3):952-8.
 49. Haake DA, Mazel MK, McCoy AM, Milward F, Chao G, Matsunaga J, et al. Leptospiral Outer Membrane Proteins OmpL1 and LipL41 Exhibit Synergistic Immunoprotection. *Infection and Immunity*. 1 déc 1999;67(12):6572-82.
 50. Choy HA, Kelley MM, Chen TL, Møller AK, Matsunaga J, Haake DA. Physiological Osmotic Induction of *Leptospira interrogans* Adhesion: LigA and LigB Bind Extracellular Matrix Proteins and Fibrinogen. *Infection and Immunity*. mai 2007;75(5):2441-50.
 51. Estavoyer JM, Tran TA, Hoen B. Leptospiroses. *Rev Prat*. 2002/02/15 éd. 1 déc 2001;51(19):2086-90.
 52. Van CT, Thuy NT, San NH, Hien TT, Baranton G, Perolat P. Human leptospirosis in the Mekong delta, Viet Nam. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999/05/18 éd. nov 1998;92(6):625-8.
 53. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001/04/09 éd. avr 2001;14(2):296-326.
 54. Baranton G, Postic D. La leptospirose humaine en France de 1986 à 1992. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1993;23, Supplement 3(0):499-503.
 55. Trevejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin-Gonzalez C, Amador JJ, et al. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis*. 1998/10/21 éd. nov 1998;178(5):1457-63.
 56. Silva MV, Camargo ED, Batista L, Vaz AJ, Brandao AP, Nakamura PM, et al. Behaviour of specific IgM, IgG and IgA class antibodies in human leptospirosis during the acute phase of the disease and during convalescence. *J Trop Med Hyg*. 1995/08/01 éd. août 1995;98(4):268-72.

57. van Crevel R, Speelman P, Gravekamp C, Terpstra WJ. Leptospirosis in Travelers. *Clinical Infectious Diseases*. 1 juill 1994;19(1):132-4.
58. Bolin CA, Koellner P. Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk. *J Infect Dis*. 1988/07/01 éd. juill 1988;158(1):246-7.
59. Faine S, Adler B, Christopher W, Valentine R. Fatal congenital human leptospirosis. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg A*. 1984/09/01 éd. sept 1984;257(4):548.
60. Nardone A, Capek I, Baranton G, Campèse C, Postic D, Vaillant V, et al. Risk Factors for Leptospirosis in Metropolitan France: Results of a National Case-Control Study, 1999–2000. *Clinical Infectious Diseases*. 1 sept 2004;39(5):751-3.
61. Ragnaud JM, Morlat P, Buisson M, Longy-Boursier M, Monlun E, Wone C, et al. Aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs de la leptospirose : à propos de 30 observations recueillies en Aquitaine. *La Revue de Médecine Interne*. 1994;15(7):452-9.
62. Duval, G., Michault, A., Baranton, Law-koune, et al. Etude sero épidémiologique de la leptospirose humaine sur l'île de la Réunion. Vol. 39, Anglais. Issy les Moulineaux, FRANCE: Elsevier Masson; 1991. 7 p.
63. Ren SX, Fu G, Jiang XG, Zeng R, Miao YG, Xu H, et al. Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. avr 2003;422(6934):888-93.
64. Barbosa AS, Abreu PAE, Neves FO, Atzingen MV, Watanabe MM, Vieira ML, et al. A Newly Identified Leptospiral Adhesin Mediates Attachment to Laminin. *Infection and Immunity*. nov 2006;74(11):6356-64.
65. Merien F, Truccolo J, Baranton G, Perolat P. Identification of a 36-kDa fibronectin-binding protein expressed by a virulent variant of *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae. *FEMS Microbiol Lett*. 2000/03/25 éd. 1 avr 2000;185(1):17-22.
66. Merien F, Baranton G, Perolat P. Invasion of Vero cells and induction of apoptosis in macrophages by pathogenic *Leptospira interrogans* are correlated with virulence. *Infect Immun*. 1997/02/01 éd. févr 1997;65(2):729-38.
67. Lee SH, Kim S, Park SC, Kim MJ. Cytotoxic activities of *Leptospira interrogans* hemolysin SphH as a pore-forming protein on mammalian cells. *Infect Immun*. 2001/12/19 éd. janv 2002;70(1):315-22.
68. Picardeau M, Bulach DM, Bouchier C, Zuerner RL, Zidane N, Wilson PJ, et al. Genome sequence of the saprophyte *Leptospira biflexa* provides insights into the evolution of *Leptospira* and the pathogenesis of leptospirosis. *PLoS One*. 2008/02/14 éd. 2008;3(2):e1607.
69. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Veterinary Microbiology*. 2010;140(3-4):287-96.
70. Truccolo J, Serais O, Merien F, Perolat P. Following the course of human leptospirosis: evidence of a critical threshold for the vital prognosis using a

- quantitative PCR assay. *FEMS Microbiol Lett.* 2001/12/04 éd. 13 nov 2001;204(2):317-21.
71. Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis.* mai 2012;54(9):1249-55.
 72. Murgia R, Garcia R, Cinco M. Leptospire are killed in vitro by both oxygen-dependent and -independent reactions. *Infect Immun.* 2002/11/20 éd. déc 2002;70(12):7172-5.
 73. Sambri V, Marangoni A, Giacani L, Gennaro R, Murgia R, Cevenini R, et al. Comparative in vitro activity of five cathelicidin-derived synthetic peptides against *Leptospira*, *Borrelia* and *Treponema pallidum*. *J Antimicrob Chemother.* 2002/12/04 éd. déc 2002;50(6):895-902.
 74. CINCO M, BANFI E, SORANZO MR. Studies on the Interaction between Macrophages and Leptospire. *J Gen Microbiol.* 1 juin 1981;124(2):409-13.
 75. Meri T, Murgia R, Stefanel P, Meri S, Cinco M. Regulation of complement activation at the C3-level by serum resistant leptospire. *Microb Pathog.* 2005/09/20 éd. oct 2005;39(4):139-47.
 76. Barbosa AS, Abreu PAE, Vasconcellos SA, Morais ZM, Goncales AP, Silva AS, et al. Immune Evasion of *Leptospira* Species by Acquisition of Human Complement Regulator C4BP. *Infect Immun.* 1 mars 2009;77(3):1137-43.
 77. Fraga TR, Isaac L, Barbosa AS. Complement Evasion by Pathogenic *Leptospira*. *Front Immunol.* 2016;7:623.
 78. De Fost M, Chierakul W, Limpaboon R, Dondorp A, White NJ, Van Der Poll T. Release of granzymes and chemokines in Thai patients with leptospirosis. *Clinical Microbiology and Infection.* 1 avr 2007;13(4):433-6.
 79. Guo YJ, Wang KY, Sun SH. Identification of an HLA-A*0201-restricted CD8(+) T-cell epitope encoded within *Leptospiral* immunoglobulin-like protein A. *Microbes Infect.* mai 2010;12(5):364-73.
 80. Tuero I, Vinetz JM, Klimpel GR. Lack of demonstrable memory T cell responses in humans who have spontaneously recovered from leptospirosis in the Peruvian Amazon. *J Infect Dis.* 1 févr 2010;201(3):420-7.
 81. Bates DO, Harper SJ. Regulation of vascular permeability by vascular endothelial growth factors. *Vascul Pharmacol.* 2003/05/16 éd. nov 2002;39(4-5):225-37.
 82. Cavillon J marc, Adib-conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine Cascade in Sepsis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2003;35(9):535-44.
 83. Estavoyer JM, Racadot E, Couetdic G, Leroy J, Groperrin L. Tumor necrosis factor in patients with leptospirosis. *Rev Infect Dis.* 1991/11/01 éd. nov 1991;13(6):1245-6.
 84. Adib-Conquy M, Moine P, Asehnoune K, Edouard A, Espevik T, Miyake K, et al. Toll-like Receptor-mediated Tumor Necrosis Factor and Interleukin-10 Production

- Differ during Systemic Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juill 2003;168(2):158-64.
85. Tajiki H, Salomao R. Association of plasma levels of tumor necrosis factor alpha with severity of disease and mortality among patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 1996/11/01 éd. nov 1996;23(5):1177-8.
 86. Vernel-Pauillac F, Goarant C. Differential Cytokine Gene Expression According to Outcome in a Hamster Model of Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4(1):e582.
 87. de Fost M, Hartskeerl RA, Groenendijk MR, van der Poll T. Interleukin 12 in part regulates gamma interferon release in human whole blood stimulated with *Leptospira interrogans*. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003/03/11 éd. mars 2003;10(2):332-5.
 88. Jongyota W, Wigraipat C, Nontapa S, Taweekhaisupapong S, Wara-Aswapati NC, Wongratanacheewin S, et al. Differential response of cytokines induced by *Leptospira interrogans*, serogroup Pomona, serovar Pomona, in mouse and human cell lines. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2009/03/26 éd. déc 2008;26(4):229-36.
 89. Lowanitchapat A, Payungporn S, Sereemasapun A, Ekpo P, Phulsuksombati D, Poovorawan Y, et al. Expression of TNF-alpha, TGF-beta, IP-10 and IL-10 mRNA in kidneys of hamsters infected with pathogenic *Leptospira*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2009/06/30 éd. sept 2010;33(5):423-34.
 90. Faine S. *Leptospira and leptospirosis* [Internet]. CRC Press; 1994. Disponible sur: <http://books.google.fr/books?id=zaAVAQAAMAAJ>
 91. Nahori MA, Fournié-Amazouz E, Que-Gewirth NS, Balloy V, Chignard M, Raetz CRH, et al. Differential TLR Recognition of Leptospiral Lipid A and Lipopolysaccharide in Murine and Human Cells. *The Journal of Immunology.* 1 nov 2005;175(9):6022-31.
 92. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol.* 2001;2(4):346-52.
 93. Haake DA, Chao G, Zuerner RL, Barnett JK, Barnett D, Mazel M, et al. The Leptospiral Major Outer Membrane Protein LipL32 Is a Lipoprotein Expressed during Mammalian Infection. *Infect Immun.* 1 avr 2000;68(4):2276-85.
 94. Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, et al. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int.* 2006/01/27 éd. mars 2006;69(5):815-22.
 95. Bovet P, Yersin C, Merien F, Davis CE, Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean). *Int J Epidemiol.* 1999/07/16 éd. juin 1999;28(3):583-90.
 96. Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, Perkins BA, Weyant RS, Bragg SL, et al. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg.* 2001/06/26 éd. nov 2000;63(5-6):249-54.

97. Maroun E, Kushawaha A, El-Charabaty E, Mobarakai N, El-Sayegh S. Fulminant Leptospirosis (Weill's disease) in an urban setting as an overlooked cause of multiorgan failure: a case report. *J Med Case Rep*. 2011/01/18 éd. 2011;5:7.
98. Heath CW Jr, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949, 1961. *N Engl J Med*. 1965/10/21 éd. 21 oct 1965;273(17):915-22 concl.
99. O'Leary FM, Hunjan JS, Bradbury R, Thanakrishnan G. Fatal leptospirosis presenting as musculoskeletal chest pain. *Med J Aust*. 2004/01/08 éd. 5 janv 2004;180(1):29-31.
100. Fraser DW, Glosser JW, Francis DP, Phillips CJ, Feeley JC, Sulzer CR. Leptospirosis caused by serotype Fort-Bragg. A suburban outbreak. *Ann Intern Med*. 1973/12/01 éd. déc 1973;79(6):786-9.
101. Eknoyan G, Dillman RO. Renal complications of infectious diseases. *Med Clin North Am*. 1978/09/01 éd. sept 1978;62(5):979-1003.
102. Gendron Y, Prieur J, Gaufray X, Gras C. [Leptospirosis in French Polynesia: 120 case reports]. *Med Trop (Mars)*. 1992/01/01 éd. janv 1992;52(1):21-7.
103. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1 oct 1999;61(4):630-4.
104. De Francesco Daher E, Soares DS, de Menezes Fernandes ATB, Girão MMV, Sidrim PR, Pereira EDB, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infect Dis*. déc 2015;16(1):1-7.
105. Goris MGA, Wagenaar JFP, Hartskeerl RA, van Gorp ECM, Schuller S, Monahan AM, et al. Potent Innate Immune Response to Pathogenic *Leptospira* in Human Whole Blood. *PLoS One*. 2011;6(3):e18279.
106. Hill MK, Sanders CV. Leptospiral pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1997/03/01 éd. mars 1997;12(1):44-9.
107. Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, Dalban C, Poubeau P, Tixier F, et al. Manifestations pulmonaires de la leptospirose. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 nov 2009;26(9):971-9.
108. Jackson LA, Kaufmann AF, Adams WG, Phelps MB, Andreasen C, Langkop CW, et al. Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatr Infect Dis J*. 1993/01/01 éd. janv 1993;12(1):48-54.
109. Binder WD, Mermel LA. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. *J Emerg Med*. 1998/12/16 éd. nov 1998;16(6):851-6.
110. Barkay S, Garzozzi H. Leptospirosis and uveitis. *Ann Ophthalmol*. 1984/02/01 éd. févr 1984;16(2):164-8.

111. Alexander A, Baer A, Fair JR, Gochenour WS Jr, King JH Jr, Yager RH. Leptospiral uveitis; report of a bacteriologically verified case. *AMA Arch Ophthalmol.* 1952/09/01 éd. sept 1952;48(3):292-7.
112. Sperber SJ, Schlepner CJ. Leptospirosis: a forgotten cause of aseptic meningitis and multisystem febrile illness. *South Med J.* 1989/10/01 éd. oct 1989;82(10):1285-8.
113. Romero EC, Blanco RM, Yasuda PH. Aseptic meningitis caused by *Leptospira* spp diagnosed by polymerase chain reaction. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz.* 2010;105:988-92.
114. Estavoyer JM, Stimmesse B, Jacquet G, Barale T. Manifestations encéphaliques des leptospiroses. A propos d'un cas. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1983;13(6):338-40.
115. Jeandel P, Raoult D, Bauduceau B, Rougier Y, Mailloux M, Auger C. Epidemiological aspects and diagnosis of 60 cases of leptospiroses in French Polynesia. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1982/08/01 éd. août 1982;75(4):367-74.
116. Shaked Y, Shpilberg O, Samra D, Samra Y. Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1993/08/01 éd. août 1993;17(2):241-3.
117. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, Holman RC, Bauer SP, Graber J, et al. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Infect Dis.* 1996/06/01 éd. juin 1996;173(6):1297-303.
118. Ahmed N, Thaipadunpanit J, Chierakul W, Wuthiekanun V, Limmathurotsakul D, Amornchai P, et al. Diagnostic Accuracy of Real-Time PCR Assays Targeting 16S rRNA and *lipL32* Genes for Human Leptospirosis in Thailand: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2011;6(1):e16236.
119. Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Bourhy P, Jolivet A, Cropet C, et al. Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana (2007-2014): A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg.* sept 2018;99(3):590-6.
120. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis.* 2002/06/05 éd. mars 2002;6(1):52-9.
121. Spichler AS, Vilaca PJ, Athanazio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2008/12/05 éd. déc 2008;79(6):911-4.
122. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality. *Clinical Infectious Diseases.* 1 sept 1997;25(3):720-4.
123. Bharadwaj R, Bal AM, Joshi SA, Kagal A, Pol SS, Garad G, et al. An urban outbreak of leptospirosis in Mumbai, India. *Jpn J Infect Dis.* déc 2002;55(6):194-6.
124. Clerke AM, Leuva AC, Joshi C, Trivedi SV. Clinical profile of leptospirosis in South gujarat. *J Postgrad Med.* juin 2002;48(2):117-8.

125. Papa A, Theoharidou D, Antoniadis A. Pulmonary Involvement and Leptospirosis, Greece - Volume 15, Number 5—May 2009 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 16 sept 2022]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/15/5/08-0270_article
126. Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD Jr, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*. 1999/09/15 éd. 4 sept 1999;354(9181):820-5.
127. Marotto PCF, Nascimento CMR, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbok J, et al. Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, Outcome, and Factors Associated with Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 1 déc 1999;29(6):1561-3.
128. Ajjimarungsi A, Bhurayanontachai R, Chusri S. Clinical characteristics, outcomes, and predictors of leptospirosis in patients admitted to the medical intensive care unit: A retrospective analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 1 déc 2020;13(12):2055-61.
129. Temeiam N, Jareinpituk S, Phinyo P, Patumanond J, Srisawat N. Development and Validation of a simple score for diagnosis of Leptospirosis at outpatient departments. *PLoS Negl Trop Dis*. janv 2020;14(1):e0007977.
130. So RAY, Danguilan RA, Chua E, Arakama MHI, Ginete-Garcia JKB, Chavez JR. A Scoring Tool to Predict Pulmonary Complications in Severe Leptospirosis with Kidney Failure. *Trop Med Infect Dis*. 11 janv 2022;7(1):7.
131. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg*. mars 1986;35(2):352-4.
132. Boursaux-Eude, Baranton SGI. The Leptospira Molecular Genetics server. 1995;
133. PAHO. Impact of Hurricane Mitch on Central America. *Epidemiol Bull*. 1999/05/20 éd. déc 1998;19(4):1-13.
134. Merien F, Portnoi D, Bourhy P, Charavay F, Berlioz-Arthaud A, Baranton G. A rapid and quantitative method for the detection of Leptospira species in human leptospirosis. *FEMS Microbiol Lett*. 2005/07/12 éd. 1 août 2005;249(1):139-47.
135. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Current topics in microbiology and immunology*. 2015;387:65-97.
136. Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 janv 2014;78(1):1-8.
137. Gussenhoven GC, van der Hoorn MA, Goris MG, Terpstra WJ, Hartskeerl RA, Mol BW, et al. LEPTO dipstick, a dipstick assay for detection of Leptospira-specific immunoglobulin M antibodies in human sera. *J Clin Microbiol*. janv 1997;35(1):92-7.
138. Winslow WE, Merry DJ, Pirc ML, Devine PL. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M antibody in

- diagnosis of human leptospiral infection. *J Clin Microbiol.* août 1997;35(8):1938-42.
139. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 févr 2012;(2):CD008264.
 140. Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TLV, Ribo MR, Dimaano EM, et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 1 déc 2017;111(12):531-9.
 141. Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the Treatment of Leptospirosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Int J Prev Med.* mai 2013;4(5):501-10.
 142. Haake DA, Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2013;7(1):e1991.
 143. McClain JB, Ballou WR, Harrison SM, Steinweg DL. Doxycycline therapy for leptospirosis. *Ann Intern Med.* mai 1984;100(5):696-8.
 144. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2003;36(12):1507-13.
 145. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chierakul W, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis.* 15 nov 2004;39(10):1417-24.
 146. Tsuha S, Taniguchi T, Shiiki S, Narita M, Leung DT. Clinical characteristics of laboratory-confirmed leptospirosis in Okinawa, Japan, 1974-2015: high incidence of Jarisch-Herxheimer reaction. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* sept 2016;110(9):558-65.
 147. 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.* 5 avr 2017;96(4):791-4.
 148. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute Renal Failure of Leptospirosis: Nonoliguric and Hypokalemic Forms. *Nephron.* 1990;55(2):146-51.
 149. Abdulkader R, Silva M. The kidney in leptospirosis. *Pediatric Nephrology.* 2008;23(12):2111-20.
 150. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 5 févr 1998;338(6):347-54.
 151. Alian S, Asghari H, Najafi N, Davoudi A, Yazdani J. Corticosteroid in the Treatment of Moderate to Severe Thrombocytopenia Due to Leptospirosis. *Iran Red Crescent Med J.* 5 oct 2014;16(10):e16030.

152. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* déc 2014;108(12):743-50.
153. Phraisuwan P, Whitney EAS, Tharmaphornpilas P, Guharat S, Thongkamsamut S, Aresagig S, et al. Leptospirosis: Skin Wounds and Control Strategies, Thailand, 1999. *Emerg Infect Dis.* déc 2002;8(12):1455-9.
154. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelley PW, Gray MR, et al. An Efficacy Trial of Doxycycline Chemoprophylaxis against Leptospirosis. *New England Journal of Medicine.* 1984;310(8):497-500.
155. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2000;13(4):249-55.
156. Gonzalez CR, Casseb J, Monteiro FG, Paula-Neto JB, Fernandez RB, Silva MV, et al. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* févr 1998;40(1):59-61.
157. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 juill 2009;(3):CD007342.
158. 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.* juin 2003;9(6):702-7.
159. Mialhe AF, Mercier E, Maamar A, Lacherade JC, Le Thuaut A, Gaultier A, et al. Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs. *Intensive Care Med.* 1 déc 2019;45(12):1763-73.
160. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee MC, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island: Past and Current Burden. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2014;11(1):968-82.
161. Lindow JC, Jr EAW, Popper SJ, Min J na, Mannam P, Srivastava A, et al. Cathelicidin Insufficiency in Patients with Fatal Leptospirosis. *PLOS Pathogens.* 3 nov 2016;12(11):e1005943.
162. Daher EF, Silva GB, de Abreu KLS, Mota RMS, Batista DV, Rocha NA, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther.* août 2012;37(4):420-5.
163. Faucher JF, Chirouze C, Hoen B, Leroy J, Hustache-Mathieu L, Estavoyer JM. Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: a retrospective study in a single center in Eastern France. *J Infect Chemother.* mars 2015;21(3):227-8.
164. Jauréguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, Gacouin A, Le Meur A, Arvieux C, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. *Clinical Microbiology and Infection.* 2005;11(5):391-4.
165. Vandroux D, Chanareille P, Delmas B, Gaüzère BA, Allou N, Raffray L, et al. Acute respiratory distress syndrome in leptospirosis. *J Crit Care.* juin 2019;51:165-9.

166. Bosarge PL, Raff LA, McGwin G, Carroll SL, Bellot SC, Diaz-Guzman E, et al. Early initiation of extracorporeal membrane oxygenation improves survival in adult trauma patients with severe adult respiratory distress syndrome. *J Trauma Acute Care Surg.* août 2016;81(2):236-43.
167. Velissaris D, Karanikolas M, Flaris N, Fligou F, Marangos M, Filos KS. Commonly used severity scores are not good predictors of mortality in sepsis from severe leptospirosis: a series of ten patients. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:532376.
168. Daher EF, Silva Jr GB, Karbage NNN, Carvalho Jr PC, Kataoka RS, Silva EC, et al. Predictors of Oliguric Acute Kidney Injury in Leptospirosis. *Nephron Clinical Practice.* 2009;112(1):c25-30.
169. Silva Júnior GB, Abreu KLS, Mota RM, Barreto AG, Araújo SM, Rocha HA, et al. RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury. *Nephrology.* 2011;16(3):269-76.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : El Farsaoui
Prénom : Rachid

Titre de la thèse : Facteurs de risque et évaluation d'un score pronostic de gravité dans la leptospirose au Centre Hospitalier de Tourcoing

Mots-clés : Leptospirose – Gravité – Réanimation – Pronostic – Facteurs de risque – Score SPiRO – Évaluation – Centre hospitalier général

Résumé : La leptospirose est l'anthropozoonose la plus répandue dans le monde et son incidence en constante augmentation en France métropolitaine confirme qu'elle est désormais un enjeu de santé publique émergent. Le plus souvent bénigne et à résolution spontanée, elle peut néanmoins évoluer rapidement vers des formes gravissimes mettant en jeu le pronostic vital. Le score SPiRO est un score clinique constitué de trois critères cliniques (hypotension, oligurie, anomalies à l'auscultation pulmonaire) qui a pour ambition d'évaluer, au lit du patient, le risque relatif d'évolution vers une forme grave et donc d'identifier précocement les patients nécessitant un transfert en service de soins intensifs. Notre travail est une étude observationnelle rétrospective monocentrique qui se propose d'évaluer la performance de ce score pronostic de gravité chez des patients suspects de leptospirose pris en charge au CH de Tourcoing (CHT). Sur la période d'octobre 2007 à octobre 2021, 18 patients ont été admis au CHT pour lesquels un diagnostic de leptospirose a été porté dont quatre ont été transférés en service de réanimation. En se fixant un cut-off à deux, l'application rétrospective du score SPiRO à notre cohorte a permis de discriminer dans 100% des cas les patients graves des non-graves et a donc permis d'anticiper correctement la nécessité d'un transfert en service de réanimation. Notre étude confirme l'utilité du score SPiRO comme outil de stratification du risque d'évolution vers une leptospirose grave et préconise le transfert préventif en soins intensifs ou une surveillance étroite pour tout patient suspect de leptospirose dont le score SPiRO est supérieur ou égal à deux.

Membres du jury :

Président : M. le Professeur FOLIGNÉ Benoît, Professeur des Universités, Université de Lille

Assesseurs : M. le Docteur BLONDIAUX Nicolas, Maître de Conférences des Universités, Université de Lille, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

M. le Docteur ROBINEAU Olivier, Maître de Conférences des Universités, Université de Lille, Médecin Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Membres extérieurs : M. le Docteur GEORGES Hugues, Médecin Praticien Hospitalier, CH de Tourcoing

Mme le Docteur DEWULF Gisèle, Pharmacien Praticien Hospitalier, CH de Valenciennes