



République Démocratique Algérienne
Université ABOU BAKR BELKAID
CHU Tlemcen Dr DAMARDJI
Service des maladies infectieuses

LA LEPTOSPIROSE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

Présentée par :

- Me SIDI ALI CHERIF aicha
- Mlle KARAOUI nor el houda

AOOUT 2015

REMERCIEMENT

*A notre maître, Dr BRAHIMI ;
Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce
travail et de veiller à son élaboration en ne
ménageant ni votre temps, ni vos précieux
conseils.*

*Veillez trouver aussi l'expression de notre
Profonde gratitude et de notre admiration pour
La femme que vous êtes d'abord, pour la femme
de science exerçant son métier avec abnégation et
rigueur.*

*Un simple mot de MERCI n'est pas suffisant
pour vous exprimer notre grande estime.*

Sommaire

I.	INTRODUCTION :	8
II.	HISTORIQUE :	9
III.	Epidémiologie :	9
A.	Agent responsable :	10
B.	Réservoir :	12
C.	Expositions à risque :	12
1.	Professions exposées :	12
2.	Activités à risque :	13
IV.	Physiopathologie :	13
V.	Tableau clinique :	14
A.	Type de description : leptospirose ictéro- hémorragique :	14
1.	Incubation :	15
2.	Phase pré-ictérique :	15
3.	Phase ictérique :	16
B.	Formes cliniques :	17
1.	Formes symptomatiques :	17
2.	Formes selon le terrain :	18
VI.	Diagnostic :	19
A.	Diagnostic positif :	19
B.	Diagnostic clinique :	19
1.	Signes généraux :	19
2.	Atteintes viscérales :	20
C.	Diagnostic biologique :	24
1.	Examens biologiques standards :	24
2.	Examens biologiques spécifiques :	24
3.	Principaux signes biologiques :	26
D.	Diagnostic différentiel :	26
1.	Diagnostics urgents :	26
2.	Diagnostic moins urgents :	27
VII.	Pronostic :	28
VIII.	Evolution et complications :	29

A.	Évolution :	29
B.	Complications :	29
IX.	Traitement	30
A.	Curatif :	30
B.	Préventif :	31
1.	MESURES GÉNÉRALES :	31
2.	LOGIQUE DE L'UTILISATION DE LA DOXYCYCLINE :	33
3.	VACCINATION	33
4.	RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PROPHYLAXIE POSTEXPOSITION :	34
X.	Conclusion :	36
I.	Introduction :	37
II.	Objectifs :	37
A.	Principales :	37
B.	Secondaires :	38
III.	Matériels et méthodes :	39
IV.	Résultats :	40
A.	Aspects épidémiologiques	40
1.	Fréquence et répartition annuelle	40
2.	Répartition selon le sexe :	41
3.	Répartition selon l'âge :	41
4.	Répartition saisonnière :	42
5.	L'activité professionnelle :	42
6.	Modes de contamination :	43
7.	Répartition selon l'origine géographique :	44
B.	Aspects cliniques :	44
1.	Motif d'hospitalisation :	44
2.	Antécédents :	44
3.	Délai de consultation :	45
4.	Symptomatologie clinique :	45
C.	ASPECTS SPECTS BIOLOGIQUES :	47
1.	Examens d'orientation :	47
2.	Examens de certitude :	49
D.	Autres examens complémentaires :	49
1.	Echographie abdominale :	49

2.	Radiographie thoracique :.....	49
3.	Electrocardiogramme (ECG):.....	50
4.	Scanner cérébral :.....	50
5.	Scanner thoracique :	50
6.	Scanner abdominopelvien :.....	50
7.	Electroencéphalogramme :.....	50
E.	Modalités thérapeutiques :.....	51
1.	Traitement étiologique :.....	51
F.	Evolution :.....	52
V.	Discussion des données épidémiologiques :.....	52
A.	FREQUENCE :.....	52
B.	Sexe :	55
C.	Age :.....	57
D.	Répartition saisonnière :	58
E.	Modes de contamination et profession :	58
F.	Répartition selon l'origine géographique :.....	64
VI.	Discussion des données cliniques :.....	65
A.	délai de consultation :	65
B.	Symptomatologie clinique :.....	65
1.	Signes généraux :.....	65
2.	Les atteintes viscérales :.....	67
C.	DISCUSSION ISCUSSION DES DONNEES BIOLOGIQUES :	79
1.	Examens d'orientation :	79
2.	Examens de certitude:.....	85
3.	Diagnostic moléculaire (PCR) :	88
4.	Autres examens complémentaires :.....	88
VII.	Modalités thérapeutiques :.....	90
A.	Traitement étiologique :.....	90
1.	Traitement antibiotique :	90
2.	Traitement immunologique :	94
B.	Traitement symptomatique :	95
C.	EVOLUTION :.....	97
VIII.	Conclusion :	100
IX.	Bibliographie :.....	101

Partie 1

I. INTRODUCTION :

La leptospirose est l'une des plus fréquentes Anthropozoonoses avec une distribution mondiale. Elle est responsable de près de 100 000 cas et 1 000 décès chaque année dans le monde. Les agents responsables sont les leptospires avec de très nombreux Sérovars. Les réservoirs principaux sont les rongeurs mais d'autres espèces animales sont parfois incriminées. L'homme est alors contaminé, soit

Directement au contact d'un rongeur ou de ses excréments, ou le plus souvent indirectement par contact avec de l'eau souillée. La voie de contamination principale est la peau, par l'intermédiaire d'excoriations cutanées, plus rarement par voie muqueuse et exceptionnellement par voie respiratoire ou digestive. Le

Diagnostic clinique est difficile. Les formes inapparentes sont en fait très fréquentes et il s'agit globalement d'une maladie peu grave. Un syndrome grippal hors du contexte d'épidémie de grippe, avec des myalgies intenses, des anomalies du bilan hépatique et de la bandelette urinaire et une thrombopénie est le tableau le plus fréquent. La forme clinique expressive la plus courante reste, en France, l'atteinte hépatique et rénale mais d'autres localisations ne sont pas rares et notamment les formes méningées, cardiaques et respiratoires. Finalement, c'est devant un contexte épidémiologique évocateur, des signes cliniques et biologiques compatibles, que le diagnostic de leptospirose doit être évoqué. Le diagnostic de

Certitude est la plupart du temps obtenu plusieurs semaines plus tard, par une sérologie répétée 15 jours à 3 semaines après la première. Le traitement curatif repose sur une antibiothérapie précoce par Amoxicilline ou tétracyclines en cas d'allergie mais la guérison spontanée est la règle. Le traitement préventif recommande l'éviction ou la limitation des facteurs d'exposition, indiquée surtout pour les professions à risque, ainsi que la vaccination.

II. HISTORIQUE :

Sur le plan clinique, les premières individualisations de la maladie datent des années 1880. Adolf Weils en Allemagne et Mathieu en France complètent indépendamment la description du tableau clinique en entité pathologique en 1886.

En 1907, Stimson observe des Spirochètes Interrogans dans les reins d'un patient décédé par un ictère fébrile.

En 1915, deux auteurs japonais, Inada et Ido isolent Spirochaeta Icterohaemorrhagiae et leurs anticorps spécifiques dans le sang de mineurs présentant un ictère infectieux et montrent le rôle du rat comme source d'infection humaine.

En 1917, Nuguchi crée le terme Leptospira pour remplacer celui plus général de Spirochaeta.

En 1918, Martin et Pettit démontrent la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades et décrivent la réaction d'agglutination lyse, toujours méthode de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie.

III. Epidémiologie :

La leptospirose est une infection bactérienne de répartition mondiale. C'est vraisemblablement la première Anthropozoonoses du monde. Les infections surviennent préférentiellement dans les zones tropicales mais les zones tempérées sont également atteintes et elles touchent les pays industrialisés comme les pays en développement. Les niveaux d'incidence sont sous-estimés en raison de la fréquence des formes bénignes et des tests diagnostiques trop peu utilisés et insuffisamment rapides.

Son incidence est maximale en Asie à cause des rizières où elle peut atteindre jusqu'à 3 % par an au Vietnam, elle est élevée dans le Pacifique, en Australie, dans l'Océan Indien, en Amérique Centrale et du Sud. En Afrique, son incidence reste mal connue. La maladie a considérablement régressé en Europe, sauf en France qui est probablement un des pays d'Europe de l'Ouest les plus touchés avec la Grande-Bretagne et elle est rare aux États-Unis avec une incidence 30 fois inférieure à celle de la France. En France, la surveillance de cette pathologie est actuellement effectuée par le Centre national de référence (CNR) des leptospires. Le nombre de cas annuels est d'environ 600 à 700, dont un peu plus de la moitié dans les départements et territoires d'outre-mer (DOM-TOM), soit une incidence de 0,44 pour 100 000. Les

régions les plus touchées sont la Basse Normandie, la Champagne-Ardenne et les Pays de la Loire.

Il existe une recrudescence saisonnière des cas durant la période estivo-automnale. Cependant, le système de surveillance n'est pas évalué et sous-estime vraisemblablement de façon importante la réalité de l'infection. Si le risque professionnel existe, en France, c'est l'exposition au cours d'activités de loisirs qui prédomine par exposition à de l'eau souillée par des urines d'animaux contaminés. La pratique du canoë-kayak notamment, le contact direct ou indirect avec des rongeurs sauvages et l'existence de lésions cutanées sont des facteurs de risque de leptospirose témoignant de l'importance des activités de loisir dans cette infection, tout au moins en France métropolitaine.

A. Agent responsable :

Les leptospires sont des bactéries à Gram négatif spiralées, mobiles, extracellulaires, appartenant à l'ordre des Spirochaetales.

Elles ont de 4 à 25 µm de long et 0,1 µm de large. Il s'agit de bactéries aérobies strictes qui ne métabolisent pas les sucres et de culture lente entre 8 à 12 heures. Au sein du genre *Leptospira* (L), on distingue deux espèces, *L. biflexa*, saprophyte et *L. interrogans*, pathogène.

Actuellement, l'analyse phylogénique des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) ribosomal a permis de distinguer trois groupes de leptospires : les saprophytes (trois espèces), les pathogènes (sept espèces) et un groupe intermédiaire (deux espèces). Il y a au total 23 sérogroupes et 244 sérovars. L'espèce pathogène *L. interrogans* est la plus représentée avec 15 sérogroupes et 81 sérovars. Parmi les sérogroupes, on peut noter *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. canicola*, *L. grippityphosa*, *L. bataviae*, *L. pomona*, *L. pyrogenes*, *L. sejoë* et *L. icterohemorrhagiae*.

Les formes graves peuvent s'observer avec tous les sérogroupes même si le séroroupe *L. icterohemorrhagiae* est responsable des leptospiroses les plus graves. Tous les sérogroupes et tous les sérovars pathogènes pour les animaux peuvent être également pathogènes pour l'homme.

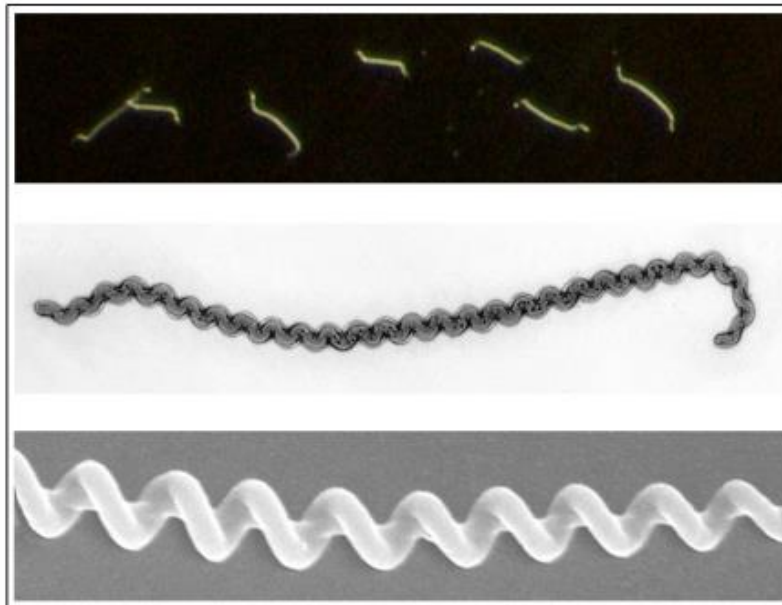


Figure 1 : Vue en microscope à fond noir et en microscope électronique de leptospires. Les leptospires ont une longueur de 6 à 20 μm et un diamètre d'environ 0,1 μm . De par leur taille, le microscope à fond noir (ou à défaut un microscope à contraste de phase) s'avère indispensable à leur observation.

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. weilii</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>	Semaranga	Semaranga	Veldrat
<i>L. biflexa</i>	Semaranga	Patoc	Patoc 1
<i>L. vanthiellii</i>	Holland	Holland	Waz Holland
<i>L. terpstrae</i>	ND	ND	LT 11-33
<i>L. yanagawae</i>	Semaranga	Saopaulo	Sao Paulo

ND : Non Déterminé

B. Réservoir :

Les leptospires pathogènes ont pour habitat naturel les tubules rénaux des animaux réservoirs de la bactérie. Certains sérovars sont fréquemment associés à une espèce animale particulière (Tableau 1). Les rongeurs constituent en France et dans la grande majorité des pays du monde le réservoir principal. Ces animaux peuvent être malades mais bien souvent ils restent asymptomatiques et répandent des bactéries par leurs urines durant leur vie entière.

Les leptospires peuvent survivre longtemps (des mois) dans des milieux aqueux pour peu que le pH soit neutre ou légèrement alcalin et que l'environnement soit protégé du soleil. Les humains sont généralement des hôtes accidentels et il n'a jamais été prouvé qu'ils puissent être une source importante d'infection, même si certains peuvent excréter des leptospires par leurs urines pendant plus de 1 an. L'infection humaine résulte donc d'une exposition directe à l'urine d'un mammifère contaminé ou le plus souvent indirecte, par l'exposition de souillures ou d'eau contaminée.

Tableau 1 : Principaux réservoirs animaux des sérovars les plus fréquents.

Réservoir animal	Sérovars
Cochons	<i>pomona, tarassovi</i>
Bétail	<i>hardjo, pomona</i>
Chevaux	<i>bratislava</i>
Chiens	<i>canicola</i>
Moutons	<i>hardjo</i>
Ratons	<i>laveurs grippotyphosa</i>
Rats	<i>icterohaemorrhagiae, copenhageni</i>
Souris	<i>ballum, arborea, bim</i>
Marsupiaux	<i>grippotyphosa</i>
Chauve-souris	<i>cynopteri, wolffi</i>

C. Expositions à risque :

1. Professions exposées :

- Egoutiers.
- Employés de station d'épuration.
- Employés d'entretien des canaux, berges.
- Activités de pisciculture en eau douce.
- Piégeurs.
- Gardes-chasse.
- Gardes-pêche.

- Employés d'animalerie.
- Vétérinaires.
- Employés des abattoirs.

2. Activités à risque :

- Baignade.
- Pêche.
- Canoë-kayak, rafting, autres sports d'eau douce.
- Chasseurs
- Propriétaires d'animaux de compagnie et notamment de rongeurs (rats, souris, cobayes etc....).

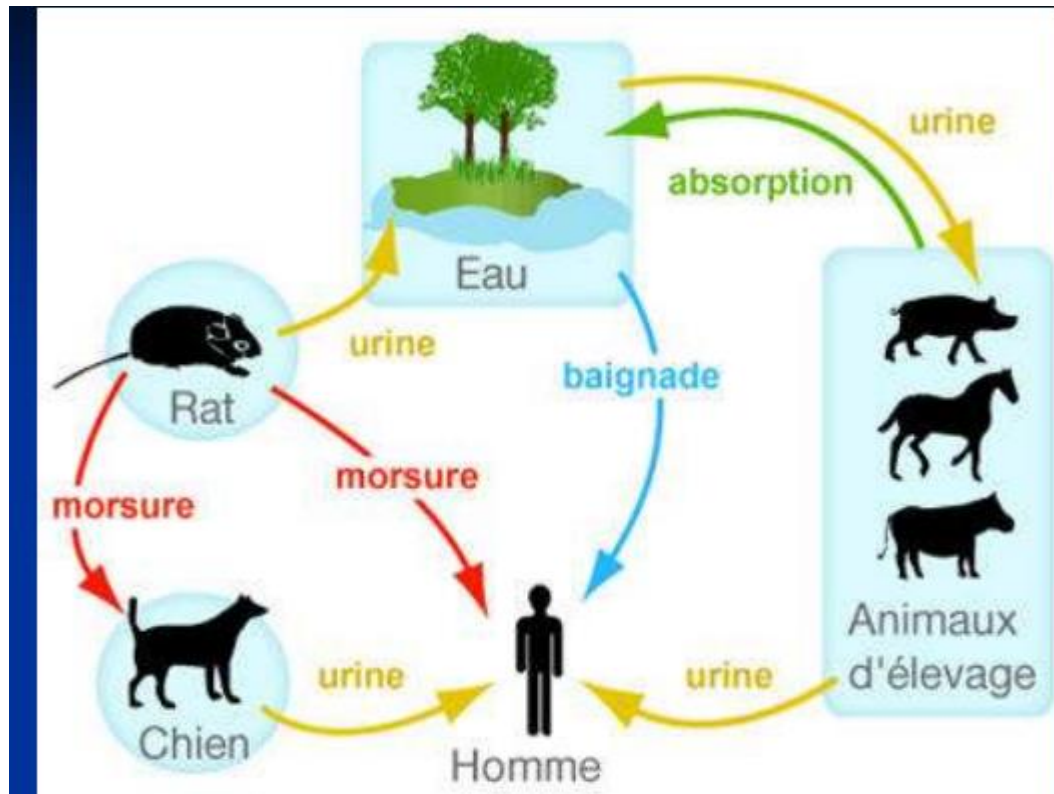
IV. Physiopathologie :

La voie de contamination principale est la peau, par l'intermédiaire d'excoriations cutanées, plus rarement par voie muqueuse et notamment par la conjonctive. La contamination respiratoire par inhalation de microgouttelettes est possible de même que la voie digestive. Après pénétration et diffusion dans l'organisme, les leptospires pathogènes échappent à la phagocytose et se développent rapidement dans le sang et tous les sites de l'organisme, y compris le système nerveux central et l'humeur aqueuse, leur mobilité étant favorisée par une paire de flagelles.

Les bactéries sont alors responsables de lésions de vascularite, par l'intercalation d'une toxine glycoprotéique, entraînant une rupture des cellules endothéliales des petits vaisseaux. Les lésions pétéchiales qui s'ensuivent peuvent expliquer certaines complications graves comme les hémorragies alvéolaires, les lésions ischémiques du cortex rénal conduisant à la nécrose des cellules épithéliales des tubules rénaux ainsi que la destruction de l'architecture hépatique responsable de jaunisse. D'autres toxines peuvent être synthétisées comme des hémolysines, une hyaluronidase, une phospholipase etc.

Les leptospires possèdent également sur leur membrane externe un lipopolysaccharide. Celui-ci possède une activité antiphagocytaire et permet de déterminer les sérogroupes. C'est lui qui est à l'origine de la réponse immunitaire humorale avec production des immunoglobulines (Ig) M et des IgG. La durée de la persistance des anticorps est inconnue et ceux-ci protègent donc seulement contre un seul type de Sérovars.

Des manifestations chroniques, telles que l'uvéïte, peuvent s'observer après des infections modérées ou sévères et seraient médiées par des complexes antigènes-anticorps, ceci même en l'absence de germes.



V. Tableau clinique :

A. Type de description : leptospirose ictéro- hémorragique :

La présentation clinique de la leptospirose humaine est extrêmement polymorphe. Il est actuellement clair qu'il n'existe aucun syndrome spécifique de sérovar. Toutefois, certains profils épidémiocliniques particuliers ont pu être localement rattachés à un sérotype préférentiel.

Les formes bénignes, anictériques, fréquentes, évoluent classiquement en Deux temps :

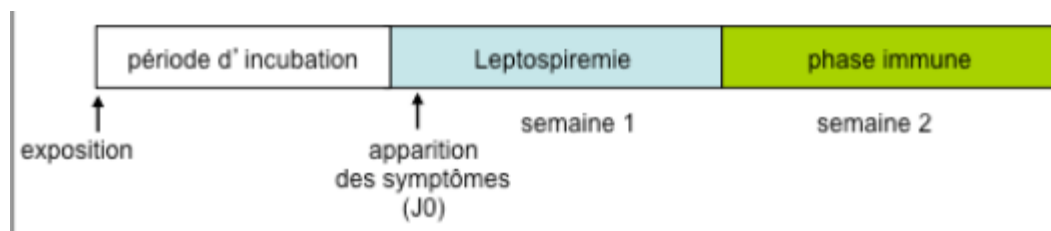
- Une phase initiale, septicémique, de 3 à 7 jours, suivie, après une brève rémission (1 à 3 jours) d'une phase d'état qui dure 4 à 30 jours. La phase

septicémique se manifeste par un syndrome infectieux isolé, d'intensité variable.

- La phase d'état associée aux manifestations systémiques une pleiocytose du liquide céphalorachidien retrouvée dans 50 à 90 % des cas, mais qui passe parfois inaperçue.

Dans les formes sévères, l'évolution biphasique est moins marquée, mais les signes généraux s'accompagnent, après 3 à 7 jours, d'atteintes viscérales diverses, qui peuvent être associées et qui conditionnent le pronostic.

Ainsi, l'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire, et pose le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies (les hépatites virales, le paludisme ou d'autres infections virales, la grippe ou les infections à Hantavirus notamment). Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose.



1. Incubation :

La période d'incubation, silencieuse, dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours, selon l'infestation et la voie de pénétration.

2. Phase pré-ictérique :

Elle dure en moyenne 5 jours. Après un début brutal marqué par des frissons intenses et répétés, une ascension thermique à 40°C et des céphalées, apparaissent :

- Un syndrome infectieux d'allure septicémique associé à une fièvre, tachycardie, hypotension, parfois une prostration intense.

- Un syndrome douloureux se manifestant par des myalgies violentes spontanées prédominantes au niveau des membres inférieurs, surtout les mollets, accompagnés souvent d'arthralgies.
- Un syndrome méningé, plus ou moins net a ce stade, compose de céphalées frontales retro orbitaires, parfois occipitales ou bitemporales associées a des nausées, vomissements, photophobie, raideur de nuque discrète, signe de Kerning et de Brudzinski. Le LCR comporte :
 - Une hyperleucocytorachie avec formule panachée.
 - Une hyperalbuminorachie modérée.
 - Une glycorachie et une chlorurorachie normales ou modérément abaissées.
- Un syndrome rénal discret avec oligurie, protéinurie, cylindrurie, urée et créatininémie sanguines augmentées.
- Des signes évocateurs a type d'herpes labial et suffusion conjonctivale due a une vasodilatation cutanée et muqueuse, une éruption erythematopapuleuse respectant le visage.

3. Phase ictérique :

Elle correspond a la fixation du parasite aux viscères (foie, rein, myocarde, surrénale). Apres 4 à 7 jours, en moyenne 5 jours, il y a apparition de l'ictère.

- L'ictère devient rapidement généralisé, intense jaune safran, orange, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée. Les urines sont foncées, rares contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées, il n'existe ni prurit ni bradycardie. L'hépatomégalie est modérée mais souvent sensible.
- Le syndrome infectieux persiste a cette phase mais tend a régresser avec retour progressif de la température a la normale (5eme jour) mais il existe une asthénie, des myalgies, des arthralgies et la recrudescence fébrile n'est presque jamais signalée.
- Le syndrome méninge est net et fait de céphalées, rachialgies, vomissements, photophobies, raideur de la nuque, signe de Kerning, hyperesthésie cutanée. Dans le LCR on trouve :
 - Une hypercytose a prédominance lymphocytaire.
 - Une hyperalbuminorachie modeste.
 - Une glycorachie normale ou discrètement abaissée.
- Le syndrome rénal comporte:

- Une oligurie aux alentours de 500ml voire <50ml/24h.
 - L'hyperazotémie souvent intense augmente progressivement pour atteindre des taux supérieurs à 2g/l avec hyperazoturie, cylindrurie et protéinurie à plusieurs grammes, il s'y associe également une hématurie microscopique. Cette augmentation de l'urée sanguine et urinaire témoigne à la fois de l'atteinte rénale et de la désintégration cellulaire.
- Le syndrome hémorragique composé d'épistaxis, de gingivorragie, d'ecchymose, de purpura, est en général discret dans la forme L.I.H et il est lié à la thrombopénie. La phase ictérique dure en moyenne 5 jours pendant lesquels la température diminue progressivement pour atteindre la normale au 10ème jour.

Période de rémission entre le 10 et 15ème jour de la maladie elle commence vers le 10ème jour, la diurèse reprend discrètement, le syndrome méningé régressé, les douleurs et les signes nerveux ont disparu, l'ictère régresse.

L'asthénie, l'augmentation de l'urée sanguine sont fréquemment observées.

À ce stade, le sérodiagnostic de Martin et Petit est positif et il peut exister un retard à l'apparition des anticorps.

La rechute du quinzième au vingtième jour de la maladie le 15ème jour sera marquée par une recrudescence fébrile qui durera 3 à 5 jours mais moins que celle de la période d'invasion, la température monte par paliers pour arriver à 38-39°C puis oscille quelques jours avant de diminuer progressivement. À ce stade, il y a possibilité de réapparition des signes méningés.

L'insuffisance rénale continue de se corriger et il est rare que se produise une rechute rénale.

La convalescence est longue, mais généralement sans séquelles. Des complications oculaires (uvéïte, kératite) tardives peuvent survenir.

B. Formes cliniques :

1. Formes symptomatiques

- **Formes anictériques:** pseudo grippales représentent 80 % des cas syndrome infectieux isolé, d'intensité variable (suffusions conjonctivales, myalgies surales) durant 3-7 jours, brève rémission (1-3 jours), puis phase d'état (4-30 jours) associant fièvre modérée, asthénie

marquée et pleiocytose du liquide céphalo-rachidien. A tout moment, ces formes peuvent évoluer vers une forme sévère avec atteinte viscérale isolée (foie, reins) ou défaillance polyviscérale.

- **Formes pulmonaires** ou " pulmonary haemorrhagic fever ", avec un tableau d'hémoptysies et de dyspnées sévères, dans un contexte de pneumopathie interstitielle diffuse similaire aux formes pulmonaires des infections à Hantavirus.

- **Formes cardiaques:** myocardite hémorragique, troubles du rythme.

- **Formes neurologiques:** syndrome méningé fébrile, se compliquant d'encéphalite.

2. Formes selon le terrain :

- **Leptospirose de l'enfant:** la leptospirose de l'enfant est relativement rare. Certaines manifestations concernent plus particulièrement l'enfant : la survenue d'une hypertension artérielle, d'une cholécystite non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un rash suivi de desquamation cutanée, et d'un choc cardiogénique.

- **Leptospirose de la femme enceinte:** pendant la grossesse, la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort fœtale suivie d'avortement, mortinativité, accouchement prématuré et signes de leptospirose congénitale dans les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque d'infection fœtale semble corrèle à la gravité de la maladie maternelle. Néanmoins, l'infection congénitale est rare et ne semble pas induire de malformation. Par ailleurs, les mères allaitantes doivent être considérées comme potentiellement contagieuses pour leur nourrisson durant la période septicémique de la maladie, au cours de laquelle les bactéries peuvent être excrétées dans le lait. face à un tel polymorphisme sémiologique, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, biologiques, mais aussi épidémiologiques. Le score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a donc été établi à partir de ces trois types

de données, en considérant celles qui possèdent la plus forte valeur prédictive.

VI. Diagnostic :

A. Diagnostic positif :

La leptospirose reste une maladie de diagnostic difficile. Les signes cliniques sont très variés, parfois discrets et inconstants, toujours non spécifiques. Les signes biologiques sont peu spécifiques et également inconstants. C'est devant certains signes, cliniques et/ou biologiques, compatibles avec une leptospirose, qu'un contexte épidémiologique doit être recherché.

C'est sur le trépied : contexte épidémiologique évocateur, signes cliniques et biologiques compatibles, que le diagnostic de leptospirose doit être évoqué (Un syndrome grippal hors du contexte d'épidémie de grippe, avec des myalgies intenses, des anomalies du bilan hépatique et de la bandelette urinaire et une thrombopénie est le tableau le plus fréquent) Le diagnostic de certitude est la plupart du temps obtenu plusieurs semaines plus tard, par une sérologie.

B. Diagnostic clinique :

Après pénétration des leptospores dans l'organisme, le temps d'incubation est généralement de 5 à 14 jours mais des incubations prolongées de plus de 30 jours sont décrites.

La leptospirose a des manifestations protéiformes et les signes cliniques imitent bien d'autres maladies. Les manifestations cliniques peuvent rester infra-cliniques ou se limiter au simple syndrome grippal, dans la majorité des situations, ou aller jusqu'au choc septique avec défaillance multi-viscérale. Tous les organes peuvent être touchés, avec certaines préférences selon les Sérovars.

1. Signes généraux :

Les principaux signes généraux sont la fièvre, quasi constante, souvent élevée, atteignant 38 °C à 40 °C. Les myalgies sont très fréquentes, souvent intenses, surtout nettes en région lombaire et au niveau des mollets, pouvant rendre la marche difficile.

L'asthénie, un abattement, des céphalées rebelles aux antalgiques habituels complètent fréquemment le tableau. Un peu moins souvent, on peut noter des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales), une suffusion conjonctivale

ou un épistaxis, à la période de début. Plus rarement, une pharyngite ou une éruption maculopapuleuse, érythémateuse ou purpurique, peuvent être notées.

Les principaux signes cliniques sont reportés dans le Tableau suivant :
Principaux signes cliniques.

	Fréquence %
Fièvre	> 90
Céphalées	> 95
Frissons	> 75
Myalgies/lombalgies/crampes	> 80
Anorexie	> 80
Ictère	40-80
Nausées/vomissements	40-70
Diarrhée/douleurs abdominales	30-60
Suffusion conjonctivale	30-40
Oligoanurie	25
Arthralgies	20-40
Syndrome méningé	20-30
Toux	20
Hépatosplénomégalie	10-40
Exanthème	10-40

2. Atteintes viscérales :

- **L'atteinte hépatique** est la plus fréquente. Elle est parfois très discrète, découverte sur les examens biologiques systématiques, avec une discrète augmentation des transaminases ou une petite cholestase, ou franche, révélée par un ictère. L'ictère peut être considéré comme un élément de gravité car, si la mort est exceptionnellement liée à l'insuffisance hépatique, la majeure partie des complications rénales, pulmonaires, cardiaques et hémorragiques graves surviennent chez les malades ictériques.

- **L'atteinte rénale** est la complication la plus sérieuse et la cause de mortalité la plus fréquente en pays d'endémie. Si l'augmentation

sérique de l'urée et de la créatinine sont les marqueurs biologiques de l'insuffisance rénale aiguë, il faut penser à réaliser une bandelette urinaire pour rechercher une protéinurie ou une leucocyturie qui sont des signes fréquents et parfois isolés. L'atteinte rénale est le plus souvent non oligoanurique. L'oligoanurie est un facteur prédictif de décès.

- **L'atteinte méningée** se voit dans un quart des leptospiroses. Elle peut se présenter comme une méningite avec céphalées, fièvre, photophobie, vomissements et raideur de nuque. Souvent, les céphalées sont intenses et conduisent à réaliser une ponction lombaire qui retrouve alors une méningite le plus souvent lymphocytaire mais parfois à polynucléaires neutrophiles avec une glycorachie normale et une protéinorachie modérée. Des cas d'encéphalite sont décrits.

- **L'atteinte pulmonaire** a une incidence qui est très variable selon les séries variant de 20 à 70 %. Les patients peuvent présenter des symptômes allant de la toux, de la dyspnée, des hémoptysies, jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation assistée. La sévérité de l'atteinte respiratoire est généralement secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire ou à un œdème pulmonaire lésionnel

- **L'atteinte cardiaque** est sans doute plus fréquente que les quelques cas rapportés car elle est rarement diagnostiquée. Les anomalies les plus décrites sont des blocs auriculoventriculaires du premier degré et des péricardites, plus rarement des troubles de la repolarisation et des troubles du rythme variés. Des cas de myocardite ou de myopéricardite sévère sont également retrouvés.

- **Les manifestations hémorragiques** de fréquence très variable selon les séries ; Elles sont généralement attribuées à des lésions vasculaires et favorisées par la thrombopénie. Les saignements peuvent se produire au niveau des tractus respiratoire, digestif, rénal, génital et des surrénales. Les hémorragies massives peuvent entraîner la mort.

- L'atteinte musculaire se manifestant par des myalgies, est parfois responsable de rhabdomyolyses sévères. L'atteinte oculaire se manifeste principalement par des suffusions conjonctivales mais une uvéite ou une chorioretinite sont des complications parfois décrites. Quelques cas de mono-névrites ou de polyradiculonévrites sont rapportés

Tableau 2. Score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de leptospirose [6].

Question	réponse	points
A. Le malade présente-t-il ?		
Des maux de tête ayant débuté brutalement	Oui	2
	Non	0
De la fièvre	Oui	2
	Non	0
Dans l'affirmative, la température est-elle égale ou supérieure à 39 °C ?	Oui	2
	Non	0
Une suffusion conjonctivale (bilatérale) ?	Oui	4
	Non	0
Des signes méningés ?	Oui	4
	Non	0
Des myalgies (en particulier du mollet) ?	Oui	4
	Non	0
Les trois derniers signes (suffusion conjonctivale, myalgies et signes méningés) coexistent-ils ?	Oui	10
	Non	0
Un ictère ?	Oui	1
	Non	0
Une albuminurie ou une rétention azotée ?	Oui	2
	Non	0
Total pour la partie A :		
B. Facteurs épidémiologiques		
Le malade a-t-il eu des contacts avec des animaux chez lui, pendant son travail, ses loisirs ou en voyage, ou bien a-t-il été en contact avec une eau contaminée ou susceptible de l'être ?	Oui	10
	Non	0
C. Résultats des examens bactériologiques		
Isolement des leptospires sur cultures :		
- diagnostic de certitude		
Sérologie positive - leptospirose endémique :		
- prélèvement unique, réaction positive, titre faible ;	Oui	2
	Non	0
- prélèvement unique, réaction positive, titre élevé ;	Oui	10
	Non	0
- sérums appariés, titre en augmentation.	Oui	25
	Non	0
Sérologie positive - leptospirose non endémique :		
- prélèvement unique, réaction positive, titre faible ;	Oui	5
	Non	0
- prélèvement unique, réaction positive, titre élevé ;	Oui	15
	Non	0
- sérums appariés, titre en augmentation.	Oui	25
	Non	0
Total :		
Un diagnostic de présomption de leptospirose peut être porté si :		
partie A ou parties A et B égalisent 26 ou plus		
Parties A, B et C totalisent 25 ou plus		
Un total compris entre 20 et 25 donne à penser que le diagnostic de leptospirose est peut-être exact sans être confirmé.		

C. Diagnostic biologique :

1. Examens biologiques standards :

Les principaux signes biologiques sont reportés dans le Tableau 3. Ce sont souvent des signes biologiques simples qui permettent d'orienter le diagnostic en conduisant à rechercher un contexte épidémiologique évocateur en association avec certains signes cliniques.

A contrario, c'est souvent parce que des examens biologiques simples ne sont pas réalisés que le diagnostic de leptospirose n'est pas évoqué.

La présence de ces anomalies biologiques est inconstante et varie beaucoup selon les pays et donc les Sérovars.

2. Examens biologiques spécifiques :

La sérologie est l'examen le plus utilisé pour faire le diagnostic de leptospirose. Il s'agit donc le plus souvent d'un diagnostic rétrospectif.

Plusieurs techniques sont disponibles qui n'ont pas toutes la même sensibilité et spécificité. La technique de référence est le **microscopic agglutination test (MAT)**.

Le test consiste à incuber le sérum du patient avec une batterie de différentes souches de leptospires. L'agglutination est visualisée au microscope à fond noir avec différentes dilutions.

Cette technique requiert une expérience importante pour l'analyse des résultats, et des variations de résultats entre laboratoires sont fréquentes. Elle présente surtout l'inconvénient d'être une technique lourde car nécessitant l'utilisation d'une vingtaine de souches de référence, ainsi qu'une positivité tardive.

D'autres techniques plus simples comme l'**enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa)** peuvent aussi être utilisées. Les réactions sont précoces et spécifiques mais elles manquent de sensibilité pour un certain nombre de Sérovars. Elles sont donc généralement utilisées comme test de dépistage et le test de référence MAT comme test de confirmation réalisé par les laboratoires de référence.

En pratique, la sérologie reste d'interprétation difficile. La première sérologie est négative une fois sur deux.

Par ailleurs, les sérologies peuvent rester négatives en cas de traitement précoce. Une sérologie négative n'exclut donc pas le diagnostic et elle doit être impérativement répétée 15 jours à 3 semaines plus tard.

En cas de sérologie positive, l'interprétation du test dépend également de l'épidémiologie de la leptospirose dans la zone où le test est réalisé : un titre $\epsilon 1/100$ est significatif en zone géographique de faible incidence mais des titres plus élevés $\epsilon 1/400$ sont nécessaires pour être significatifs en zone de forte incidence.

La mise en évidence des leptospires à l'examen direct est en théorie possible au microscope à fond noir dans le plasma, les urines ou le liquide céphalorachidien (LCR).

En pratique cette mise en évidence est exceptionnelle et le diagnostic ne repose pas sur l'identification des bactéries. La mise en cultures de certains prélèvements est parfois plus rentable. Les procédures de culture des leptospires ont changé depuis quelques années.

Les leptospires peuvent être isolés du sang ou du LCR durant les 7-10 premiers jours de la maladie et des urines durant la deuxième et troisième semaine de la maladie. La culture reste difficile et longue. Les leptospires poussent lentement, à 30 °C et à l'obscurité. Les cultures ne doivent être considérées négatives qu'au bout de 6 à 8 semaines.

De nouvelles techniques de diagnostic sont actuellement en cours de développement. La PCR semble être prometteuse avec un diagnostic rapide et fiable. Elle est réalisable par certains laboratoires de référence dans le sérum, les urines, le LCR et l'humeur aqueuse.

3. Principaux signes biologiques

Organe atteint	Anomalie biologiques	Fréquence %
Rein	Augmentation de l'urée sanguine	25-70
	Augmentation de la créatinémie	25-70
	Protéinurie modérée	25-70
	Hématurie microscopique	30-70
	Leucocyturie aseptique	35-60
Foie	Augmentation des transaminases	70-80
	Augmentation des phosphatases alcalines	70-80
	Augmentation de la bilirubine conjuguée	70-80
Hématologie	Thrombopénie	70-80
	Anémie	30
	Hyperleucocytose	70

D. Diagnostic différentiel :

En fonction de l'origine géographique du patient et de l'histoire clinique et épidémiologique, diverses étiologies infectieuses peuvent être considérées comme des diagnostics différentiels de la leptospirose.

1. Diagnostics urgents :

- Angiocholite lithiasique
- insuffisance hépatocellulaire hépatite fulminante
- Insuffisance rénale aigue
- paludisme
- fièvre jaune ou arbovirose
- endocardite infectieuse
- septicémie

2. **Diagnostic moins urgents :**

a) Les causes infectieuses :

-Les causes virales :

- hépatites A B C D E
- infection a CMV
- mononucléose infectieuse
- rubéole congénitale
- infection a VIH
- fièvre virale hémorragique

-Les causes bactérienne :

- septicémie
- fièvre typhoïde et paratyphoïde compliquée
- TBC
- abcès de foie a pyogène
- syphilis secondaire
- rickettsiose
- fièvre Q

-les causes parasitaires :

- paludisme
- bilharziose hépato splénique
- kyste hydatique du foie
- amibiase hépatique

b) Les causes non infectieuses :

- cholestase extrahépatique :
 - Lithiase de la voie biliaire principale
 - KC de la tête du pancréas
 - pancréatite chronique
 - compression extrinsèque
- cholestase intrahépatique :
 - cirrhose hépatique
 - hépatite alcoolique ou médicamenteuse

- KC du foie
- foie cardiaque

VII. Pronostic :

La leptospirose est une maladie spontanément résolutive ; Cependant, 5 à 15% des infections cliniques progressent avec le développement de manifestations graves en phase tardive.

Les cas de leptospirose ictériques ont généralement un pronostic peu favorable, mais des complications peuvent survenir chez des patients sans jaunisse.

D'autres éléments prédictifs du pronostic fatal sont l'âge plus avancé (>40 ans), une oligurie, une insuffisance respiratoire, une hémorragie pulmonaire, des arythmies cardiaques et un état mental altéré.

Le résultat clinique est le pire chez les patients qui développent un syndrome hémorragique pulmonaire, caractérisé par une hémorragie massive dans les poumons et un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Les décès sont majoritairement dus à une insuffisance rénale, une défaillance cardio-pulmonaire, une hémorragie généralisée et – rarement – une défaillance hépatique. Le taux de létalité notifié est situé dans la fourchette de 5% à 30%. Les taux de létalité sont >10% chez les patients qui développent une insuffisance rénale et >50% pour ceux avec un syndrome hémorragique pulmonaire. La forme ictérique (maladie de Weil) est la forme la plus grave de la maladie et est associée à un dysfonctionnement hépatique sévère, une hémorragie avec atteintes cardiaques, pulmonaires et neurologiques et une mortalité élevée.

Des séquelles tardives peuvent se produire comme une fatigue chronique, des symptômes neuropsychiatriques (parésie, dépression) et occasionnellement une uvéite.

Une leptospirose pendant la grossesse peut conduire à la mort du fœtus, à un avortement, une mortinatalité ou une infection congénitale.

Des difficultés de diagnostic peuvent compromettre le contrôle de la maladie et se traduire par une gravité accrue et une mortalité élevée. La gravité de la maladie tend à varier en fonction du Sérovars de l'infection ; le même Sérovars peut causer des maladies bénignes ou graves chez différents hôtes. La séroconversion peut se

produire dès 5 à 7 jours après le début de la maladie, mais peut aussi ne pas apparaître avant 10 jours ou plus, surtout si une antibiothérapie a été amorcée.

VIII. Evolution et complications:

A. Évolution :

- 1. Phase de rémission, 10^{ième} j :**
 - Sensation de bien être
 - Disparition de la fièvre, des douleurs, des signes méningés
 - Atténuation de l'ictère
 - Persistance de l'asthénie, de l'albuminurie et l'hyperazotémie
- 2. 5 jours plus tard :**
 - l'ictère continu à décroître
- 3. 5 jours plus tard (21-25^e j de la maladie) :**
 - guérison assez lente ; Mais complète sans séquelles

B. Complications :

La forme ictérique a en général un mauvais pronostic mais des complications sévères peuvent se voir aussi chez des malades anictériques:

- Insuffisance rénale aigue : oligoanurique.
- Hémorragies diffuses : cutanées ; pulmonaires ; digestives ; cérébrales.
- Atteinte pulmonaire (gravité ++) hémoptysie ; dyspnée ; SDRA ; insuffisance respiratoire, des hémorragies pulmonaires.
- Rhabdomyolyses
- myocardite : troubles du rythme AC/FA
- méningo-encéphalite ; et une altération mentale des séquelles peuvent subsister après la phase aiguë, en général fatigue chronique, parésies, dépression et occasionnellement uvéite.

- La leptospirose en cours de grossesse peut provoquer une mort fœtale, un avortement, une mortinaissance ou une infection congénitale.
- Décès : La mort survient principalement dans un contexte de défaillance rénale, de détresse cardiorespiratoire, de syndrome hémorragique et, plus rarement, de défaillance hépatique. Le taux de létalité rapporté globalement entre 5 % et 30 % passe à plus de 10 % en cas d'insuffisance rénale aiguë et à plus de 50 % en cas d'hémorragie pulmonaire.

IX. Traitement

A. Curatif :

Il existe plusieurs antibiotiques efficaces et le choix de l'un ou l'autre est laissé à la discrétion des médecins traitants. À titre indicatif, les antibiotiques recommandés sont présentés, selon la gravité de la maladie, dans le tableau 2 (Green-McKenzie et Shoff. 2006 ; Everett, 2008b).

Pour avoir une pleine efficacité, le traitement antibiotique devrait être administré dans les trois premiers jours de la maladie.

La doxycycline est considérée comme le traitement de choix puisqu'elle s'avère également efficace contre les infections à rickettsies, dont les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la leptospirose. Cet antibiotique est toutefois contre-indiqué pour les femmes enceintes et les enfants de moins de 8 ans.

Une réaction de Jarisch-Herxheimer peut survenir lors de l'instauration du traitement antibiotique. Cette réaction fébrile survient quand une grande quantité de toxines est libérée dans le sang après la destruction des bactéries.

Le traitement symptomatique fait appel à la réanimation, en particulier en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire.

Tableau 3 Antibiotiques recommandés pour le traitement curatif de la leptospirose

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	COMMENTAIRE
CAS POUVANT ÊTRE TRAITÉS EN MÉDECINE AMBULATOIRE		
<i>Doxycycline</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 100 mg <i>po bid</i> X 7 jours enfant ≥8 ans : 2 mg/kg/jour divisés en 2 doses (max. de 200 mg/jour) X 7 jours 	Contre-indiqué pour les femmes enceintes et les enfants <8 ans.
<i>Amoxicilline</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 500 mg <i>po tid</i> X 7 jours enfant : 25 à 50 mg/kg/jour, divisés en 3 doses (max. de 3 g/jour) X 7 jours 	
CAS PLUS GRAVES NÉCESSITANT UNE HOSPITALISATION ET UN TRAITEMENT INTRAVEINEUX		
<i>Doxycycline</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 100 mg IV toutes les 12 heures X 7 jours enfant ≥ 8 ans : 4 mg/kg/jour IV divisés en 2 doses (max. de 200 mg/jour) X 7 jours 	Contre-indiqué pour les femmes enceintes et les enfants <8 ans.
<i>Pénicilline</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 1,5 million U IV toutes les 6 heures X 7 jours enfant : 250 000 à 400 000 U/kg/jour divisées en 4 à 6 doses (max. de 6 millions U/jour) X 7 jours 	
<i>Ceftriaxone</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 1 g IV par jour X 7 jours enfant : 80 à 100 mg/kg/jour en 1 dose (max. de 4 g/jour) X 7 jours 	
<i>Céfotaxime</i>	<ul style="list-style-type: none"> adulte : 1 g IV toutes les 6 heures X 7 jours enfant : 150 à 200 mg/kg/jour divisés en 4 doses (max. de 12 g/jour) X 7 jours 	
ENFANTS DE MOINS DE 8 ANS AYANT UNE ALLERGIE GRAVE À LA PÉNICILLINE		
<ul style="list-style-type: none"> Désensibilisation à la pénicilline (ceftriaxone ou céfotaxime) suggérée Si la désensibilisation est impossible : 		
<i>Azithromycine</i>	10 mg/kg le 1 ^{er} jour (max. de 500 mg/jour) puis 5 mg/kg/jour en 1 dose (max. de 250 mg/jour) les jours suivants X 6 jours	
<i>Clarithromycine</i>	15 mg/kg/jour divisés en 2 doses (max. de 1 g/jour) X 7 jours	

B. Préventif :

1. MESURES GÉNÉRALES :

La lutte contre les rongeurs, indispensable dans les villes, est difficile dans les zones rurales. Il existe des vaccins pour les chiens et les animaux d'élevage. Il faut en contrôler les effluents.

La protection humaine consiste à éviter les contacts avec les eaux stagnantes et à porter des bottes, des gants et des vêtements couvrants en cas de travaux exposés. La vaccination pour les professions exposées n'est pas universelle. Le vaccin ne protège que contre le sérotype ictérohémorragique

Pour éviter que l'infection à *Leptospira* ne soit transmise d'un chien à un autre ou à un humain, les mesures préventives qui suivent doivent être appliquées par les

propriétaires d'animaux et le personnel des cliniques vétérinaires (RAIZO, 2007 ; Brown et Prescott, 2008).

- Éviter de manger, de boire ou de fumer durant les soins apportés à des animaux (ex : toilettage, entretien de la cage à la maison). Éviter d'entreposer de la nourriture destinée aux humains dans une clinique vétérinaire ;
- Respecter les bonnes mesures d'hygiène personnelle, principalement le lavage des mains après tout contact avec un animal. Pour les personnes travaillant dans une clinique vétérinaire, il est également recommandé de se laver les mains en fin de journée et de changer de tenue de travail quotidiennement ;
- Suivre rigoureusement le protocole de vaccination que le médecin vétérinaire a recommandé pour l'animal ;
- Éviter de laisser les chiens boire ou marcher dans des mares d'eau auxquelles les animaux sauvages ont accès, par exemple dans les parcs publics ;
- Éviter de se baigner dans des étangs pouvant être contaminés ;
- Éviter de boire l'eau de baignade ;
- Clôturer les potagers de façon à en empêcher l'accès aux animaux ;
- Lorsque l'on sait qu'un chien est infecté par le leptospire, il faut suivre en plus les recommandations relatives à la prophylaxie ;
- Éviter les endroits humides qui ont été arrosés avec l'urine de l'animal, c'est-à-dire les trous d'eau, les lacs et la boue, dont celle du jardin. Dans ces circonstances, le port de souliers est fortement recommandé partout dans la maison et à l'extérieur ;
- Se protéger les muqueuses et les yeux, et couvrir toutes plaies. Porter des gants pour toucher un animal suspect ou malade ;
- Éviter d'entrer en contact avec l'urine d'un chien infecté ou suspecté de l'être, qu'il soit malade ou en convalescence. L'administration de soins à ces animaux exige le port de gants et de vêtements protecteurs. L'installation, dans une clinique vétérinaire, d'un cathéter urinaire relié à un sac étanche est recommandée afin d'éviter la contamination de l'environnement ;
- Si de l'urine de chien est répandue sur une surface, couvrir celle-ci avec des serviettes de papier et appliquer une solution, dont la concentration est d'une partie d'eau de Javel domestique pour neuf parties d'eau, de la périphérie vers le centre. Laisser la solution agir au moins trente minutes. Éponger la solution d'eau de Javel avec des serviettes jetables.
- Dans une clinique vétérinaire, si une serpillière est utilisée pour éponger la solution, la faire tremper dans un désinfectant en permanence. Porter des gants pour procéder à ces opérations ;

- Éviter que les animaux infectés ne soient en contact avec des femmes enceintes ou des enfants ;

2. LOGIQUE DE L'UTILISATION DE LA DOXYCYCLINE :

Le médicament le plus utilisé pour prévenir la leptospirose est la doxycycline. Dans la plupart des études, elle a été administrée à la dose de 200 mg per oral une fois par semaine pendant la durée de l'exposition. Sa demi-vie plasmatique est de 16 à 18 heures.

La période d'incubation moyenne de la leptospirose varie de 5 à 14 jours. Par conséquent, si une personne est infectée par le leptospire entre deux prises d'antibiotiques, la période d'incubation relativement longue associée à la demi-vie de l'antibiotique serait suffisante pour prévenir une infection clinique.

Cela n'empêcherait toutefois pas cette personne de produire des anticorps.

3. VACCINATION

Jusqu'à maintenant, aucun vaccin efficace pour prévenir la leptospirose chez l'humain n'est offert à grande échelle. Cette situation est due à la complexité de concevoir un vaccin efficace contre un micro-organisme qui compte plus de 200 Sérovars présents dans différentes aires géographiques et dont l'humain est un hôte accidentel.

En 2010, aucun vaccin n'est homologué au Canada. Il existe cependant des vaccins inactivés contre certains Sérovars en Chine et au Japon. Un vaccin monovalent est utilisé en France dans des situations présentant un risque professionnel élevé. Ce vaccin contient 1 ml d'une suspension, dont la concentration est de 2×10^8 , de *Leptospira Icterohaemorrhagiae* inactivés par le formaldéhyde; elle consiste en deux injections à 15 jours d'intervalle avec une troisième injection six mois plus tard et rappel tous les deux ans.

➤ **Effets indésirables :**

- Réactions locales ou locorégionales.
- Réactions systémiques rares : fièvre, céphalées,
- malaise, vertiges, nausées, myalgies,
- paresthésies, éruptions urticariennes.

➤ **-CI :**

- Allergie à un des composants.
- Pas de données chez l'enfant.

4. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PROPHYLAXIE POSTEXPOSITION :

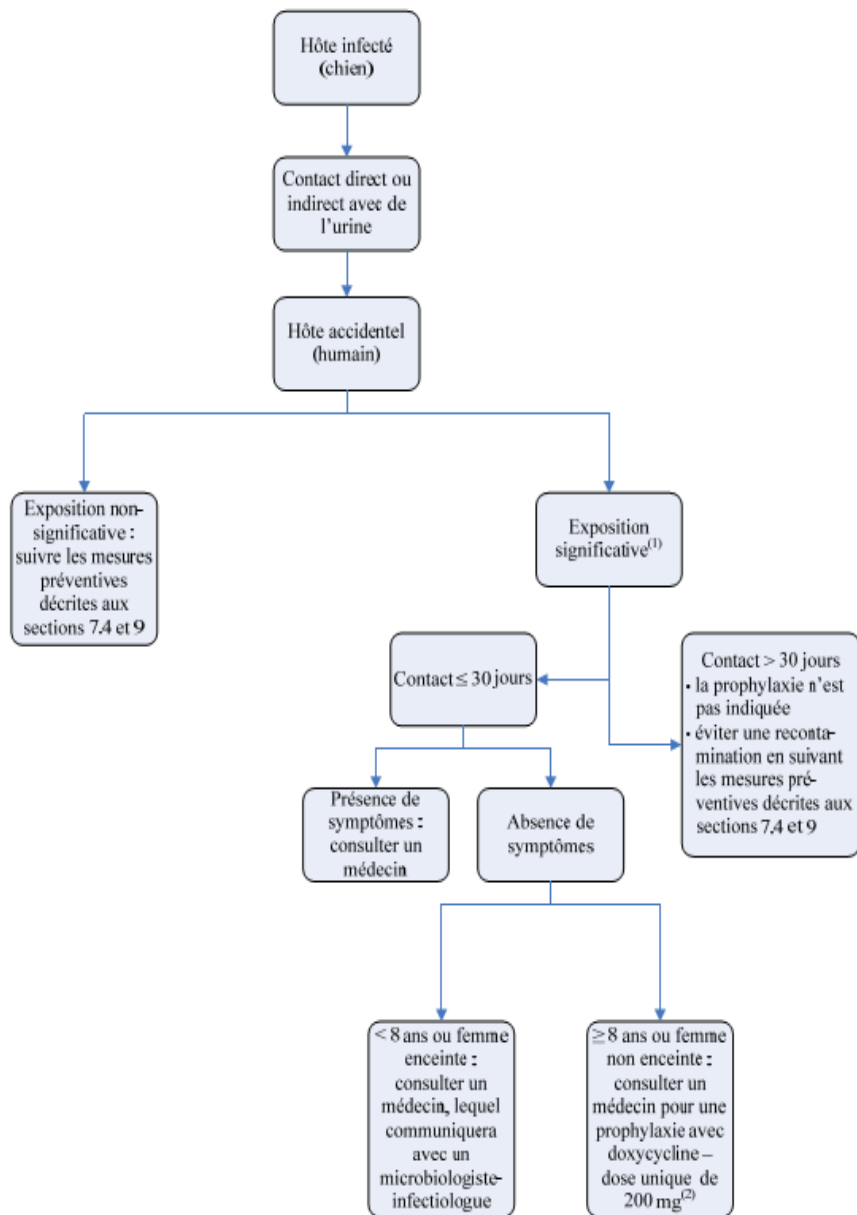
Si, malgré toutes les mesures préventives, une personne a été exposée de manière significative à un animal infecté par le leptospire, une prophylaxie à la doxycycline est recommandée lorsque cette personne a plus de 8 ans.

Pour être significative, l'exposition devrait consister en un contact avec une surface humide (eau, boue) qui a été contaminée par l'urine d'un chien infecté.

De plus, le contact devrait être associé à une porte d'entrée, soit une coupure, une abrasion ou, encore, les muqueuses ou les conjonctives. En cas d'immersion prolongée, même en l'absence de plaie, le médecin devra chercher à connaître le plus précisément possible la nature de l'exposition pour pouvoir apprécier le risque encouru. La période d'incubation maximale de la leptospirose étant de 30 jours, il est inutile de recourir à la prophylaxie quand le contact significatif date de plus de 30 jours.

La plupart des cas de leptospirose apparaîtront de 5 à 14 jours après une exposition. Par conséquent, plus l'exposition est récente et que l'inoculum est grand, plus il est important de donner une dose unique de 200 mg de doxycycline. Dans tous les cas, la pertinence d'une prophylaxie à la suite d'une exposition devrait toujours être évaluée par le médecin traitant. Si l'exposition significative concerne une femme enceinte ou un enfant de moins de 8 ans, elle devrait être portée à la connaissance d'un microbiologiste-infectiologue afin que soit déterminée la prophylaxie appropriée.

Figure 3 Schéma de la conduite à suivre après une exposition à un animal atteint de leptospirose



⁽¹⁾ L'exposition significative consiste en un contact direct avec l'urine d'un chien infecté ou en un contact indirect avec une surface humide (eau, boue) qui a été contaminée par l'urine d'un chien infecté. De plus, le contact devrait être associé à une porte d'entrée possible, soit une coupure, une abrasion ou, encore, les muqueuses ou les conjonctives. En cas d'immersion prolongée, même en l'absence de plaie, l'exposition devrait être rapportée à un médecin.

⁽²⁾ La pertinence d'une prophylaxie à la suite d'une exposition devrait toujours être évaluée avec le médecin traitant.

X. Conclusion :

Les leptospires pathogènes sont responsables d'une zoonose de répartition mondiale, la leptospirose, où l'homme se retrouve être un hôte occasionnel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques. Le réservoir animal, principalement les rongeurs, excrète les leptospires dans ses urines et contamine ainsi l'environnement hydrique, propageant la maladie à d'autres animaux ou à l'homme

Les noms qu'elle a portés à travers les âges et selon les lieux illustrent le nombre de formes cliniques liées à des habitats, des réservoirs et des sérotypes différents :

Fièvre ictérohémorragique appelée également maladie de Weil caractérisant la forme la plus fréquente mais aussi fièvre caniculaire, fièvre des jeunes porchers, fièvre des champs, fièvre des marais, fièvre des rivières, fièvre de la canne à sucre, fièvre automnale, leptospirose sejrolque, grippe d'été etc.

Aujourd'hui, de nouveaux outils biologiques permettent de revenir à un concept synthétique de la maladie répondant à la diversité des signes cliniques rencontrés. Il n'existe aucun syndrome spécifique de Sérovars et la pathogenèse de toute leptospirose est la même, tout type de Sérovars pouvant être responsable d'une forme bénigne, sévère ou mortelle. Les modifications des habitats de l'homme, son avancée sur des territoires jusque-là vierges et surtout les loisirs en pleine expansion font de cette maladie une préoccupation bien réelle, nécessitant d'en faire un diagnostic précoce afin d'éviter l'évolution vers des formes sévères.

Partie 2

I. Introduction :

La leptospirose est une Anthroozoonose bactérienne de répartition mondiale due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans*. Elle affecte 100 000 personnes par an dans le monde entraînant 1000 décès. En Algérie son incidence reste difficile à apprécier, en raison de son polymorphisme clinique, et de l'absence d'études de séroprévalence.

L'homme peut être atteint, soit par contact direct avec des animaux infectés, soit de façon indirecte à partir de produits souillés par les urines d'animaux infectés. Tous les sérogroupes pathogènes pour les animaux peuvent l'être également pour l'homme.

La gravité et les manifestations cliniques de la maladie dépendent de l'inoculum et de la virulence du séroroupe en cause, de la sensibilité de l'hôte et des organes atteints. La leptospirose chez l'homme a une expression clinique extrêmement variable allant des formes fébriles pures méconnues, à l'atteinte multi-viscérale avec syndrome hémorragique parfois mortelle.

Ainsi, à travers 30 observations de leptospiroses colligées au service des maladies infectieuses CHU Tlemcen, nous nous proposons d'abord de faire une analyse descriptive des aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs, ensuite de générer des hypothèses pour d'éventuelles études ultérieures.

II. Objectifs :

A. Principales :

Les objectifs principaux de cette étude ont été de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et évolutives de 30 cas de leptospirose.

B. Secondaires :

A la lumière des résultats de notre étude, les mesures à entreprendre sont :

- ❖ Au niveau curatif, améliorer la prise en charge des malades par :
 - La nécessité de renforcer la vigilance par les médecins traitants et les médecins de travail qui doivent évoquer le diagnostic de la leptospirose dès les premiers symptômes.
 - L'amélioration du circuit de cheminement des malades entre les différents niveaux de soins (ambulatoire, hospitalier, public, privé..) afin de réduire le délai de consultation, d'hospitalisation et de traitement.
 - La création d'un pôle d'excellence pour l'hospitalisation des malades ayant une suspicion de leptospirose.
 - L'amélioration des conditions d'accueil des patients et de la communication avec leur entourage.
 - Le développement des moyens de diagnostic bactériologiques et sérologiques et l'assurance de leur disponibilité au niveau du laboratoire pour pouvoir identifier le sérotype.
 - L'élargissement de la gamme des examens para cliniques pour améliorer le diagnostic et le suivi des malades.
 - Le renforcement du service hospitalier par les équipements et les médicaments nécessaires à une prise en charge adéquate.
 - Une réflexion sur une conduite à tenir standard pour tous les malades suspects de leptospirose.
 - Le renforcement des compétences du personnel de santé (public et privé) en organisant des séances de formation continue.
- ❖ Au niveau préventif, développer la prévention collective et individuelle par :
 - La planification d'une stratégie de lutte contre les rongeurs particulièrement dans les zones où la fréquence est élevée, en collaboration avec les autorités locales.
 - Le renforcement des moyens de prévention collective en entreprenant des actions ciblées de dératisation et de désinfection en collaboration avec les bureaux municipaux et communaux d'hygiène.
 - L'insistance sur l'intérêt de la prévention individuelle chez les professionnels à risque (port de gants, de bottes, de vêtements protecteurs.. etc.)

- La discussion de l'éventualité de vacciner les professionnels à risque.
 - Informer la population sur les activités de loisir aquatiques comportant des risques de contamination.
 - La sensibilisation des praticiens pour déclarer de façon systématique cette maladie.
 - La sensibilisation des services qui interviennent dans l'hygiène, l'assainissement, l'agriculture, l'élevage... sur la gravité de cette maladie et l'importance d'utiliser les moyens de protection.
- ❖ Au niveau de la population, sensibiliser et impliquer la population à risque dans la lutte contre cette maladie :
 - Informer et sensibiliser la population à risque sur les signes de gravité de la leptospirose, l'utilité d'une consultation précoce et les mesures préventives d'hygiène à adopter.
 - ❖ Développer la recherche scientifique autour de cette maladie :
 - Réaliser une étude épidémiologique analytique pour démontrer la relation causale entre certains facteurs de risque et la maladie.
 - Mener une étude qualitative auprès de la population à risque afin de préciser les facteurs relatifs au retard diagnostique, de consultation...
 - Faire une étude de prévalence à l'échelle nationale pour mieux apprécier la fréquence de la maladie et la cartographie des stéréotypes.
 - Mener des études prospectives pour mieux analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et para cliniques de la maladie.
 - Réaliser des études prospectives dans le but d'analyser l'intérêt du traitement antibiotique, comparer l'efficacité de quelques schémas thérapeutiques (les plus utilisés dans le service) selon les molécules utilisées et le moment de début de l'antibiothérapie.

III. Matériels et méthodes :

La présente étude est un travail rétrospectif portant sur les observations de leptospiroses colligées au service de maladies infectieuses du CHU Tlemcen, sur une période de 15 ans allant de Janvier 2000 à Décembre 2014. C'est ainsi que 30 observations ont été analysées.

Pour le recueil des données, nous avons utilisé le dossier médical du malade, pour remplir une fiche d'exploitation qui vise à préciser les aspects cliniques, biologiques thérapeutiques et épidémiologiques de chaque malade hospitalisé pour ictère fébrile ou suspicion de leptospirose.

La saisie et l'analyse des données ont été faites par le logiciel Stat View. Nous étions limités dans notre étude par l'absence de quelques informations pour certains dossiers.

IV. Résultats :

A. Aspects épidémiologiques

1. Fréquence et répartition annuelle

Trente cas de leptospirose ont été diagnostiqués au service De maladies infectieuses durant la période d'étude. La répartition annuelle des cas de leptospiroses est représentée dans le tableau 1.

Année	Service de maladies infectieuses
2000	3
2001	1
2002	0
2003	1
2004	2
2005	0
2006	1
2007	2
2008	2
2009	2
2010	2
2011	4
2012	3
2013	3
2014	4
TOTAL	30

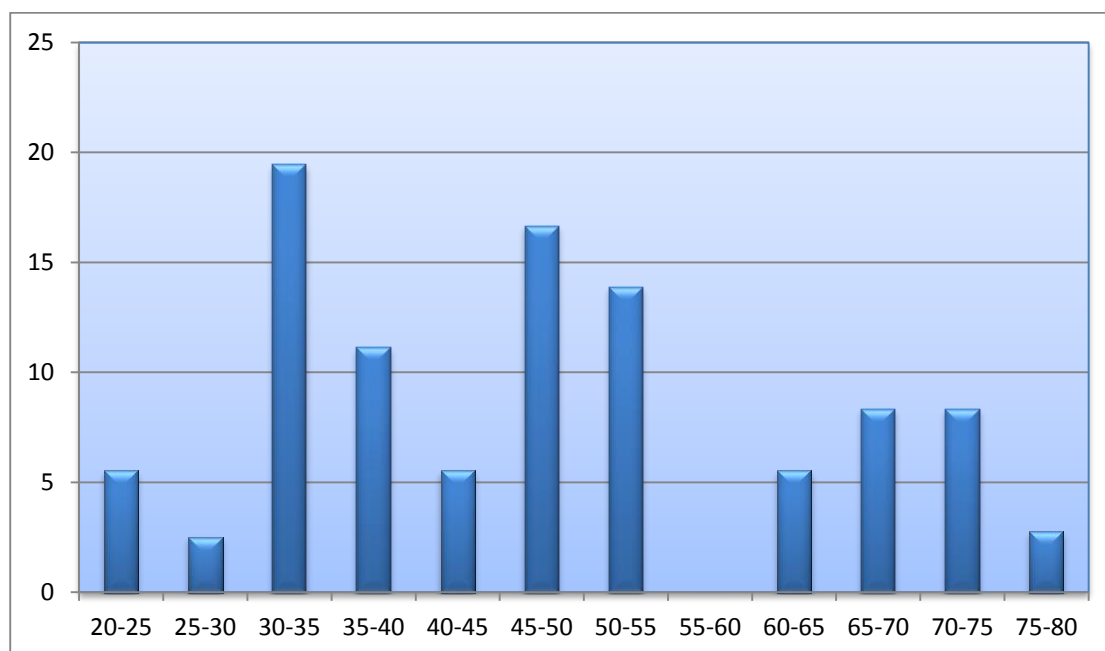
Tableau 1 : Répartition annuelle des cas de leptospirose

2. Répartition selon le sexe :

Dans notre série 76,66% des cas (23 malades) étaient de sexe masculin, alors que les femmes représentaient 23.33% des cas (7 malades). Le Sex-ratio H/F est ainsi égal à 3.

3. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos malades était de 45.03 ans, avec des extrêmes de 20 et 76 ans, et un pic de fréquence entre 30 et 35 ans. L'histogramme n°1 illustre la répartition des malades par tranches d'âge.

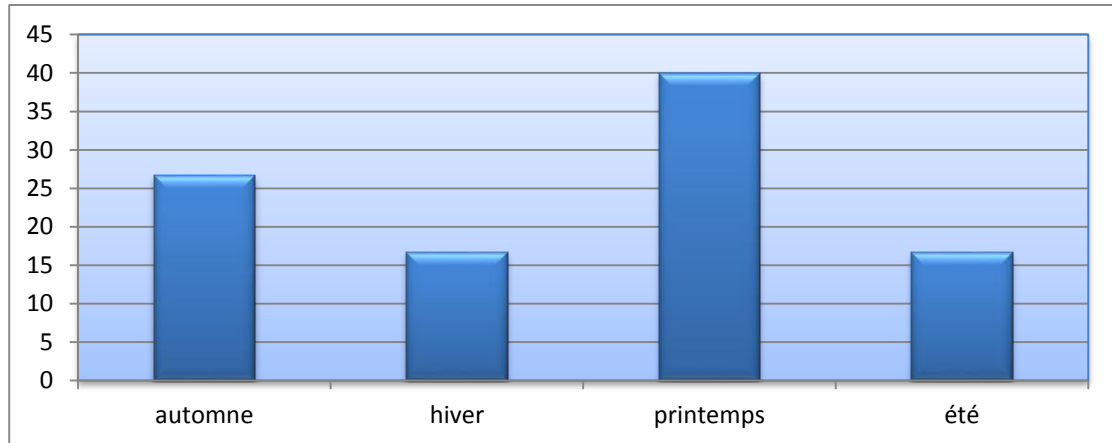


Histogramme 1 : Répartition des malades par tranche d'âge

4. Répartition saisonnière :

En étudiant la répartition des cas de notre série, nous avons constaté que la leptospirose peut se déclarer à n'importe quel moment de l'année, cependant 12 malades (soit 40% des cas) ont été colligés pendant le printemps.

L'histogramme 2 illustre la distribution saisonnière des malades.



Histogramme 2 : Répartition saisonnière des malades

5. L'activité professionnelle :

Dans notre étude, 11/30 malades avaient des professions à risque, soit 36.66 % des cas. Les différentes professions sont illustrées par le diagramme 1.

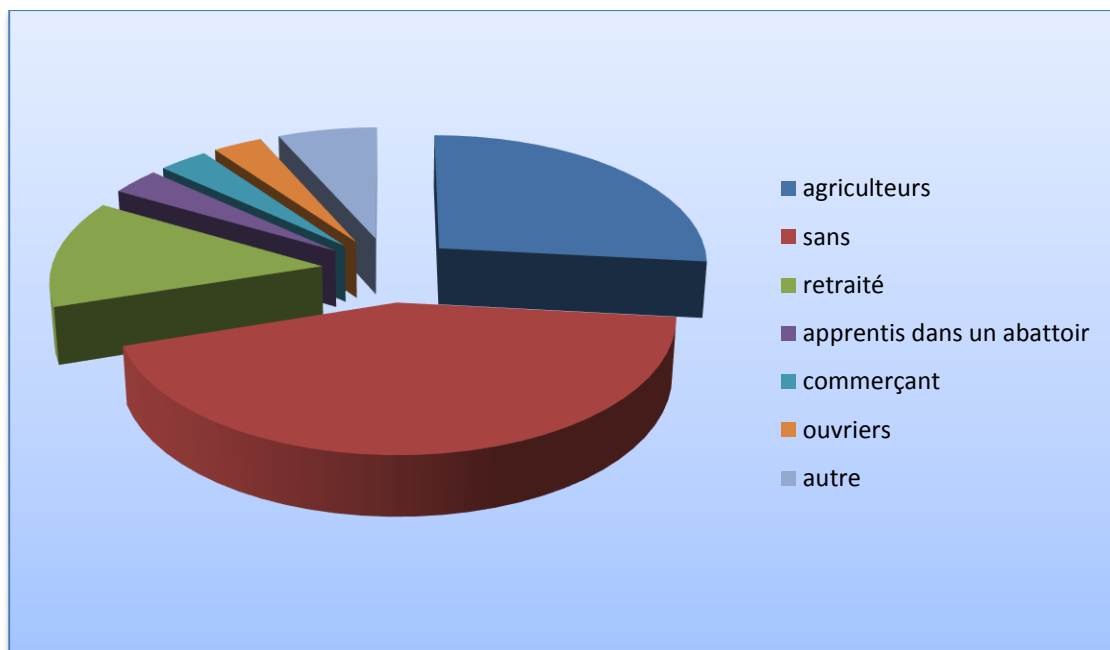


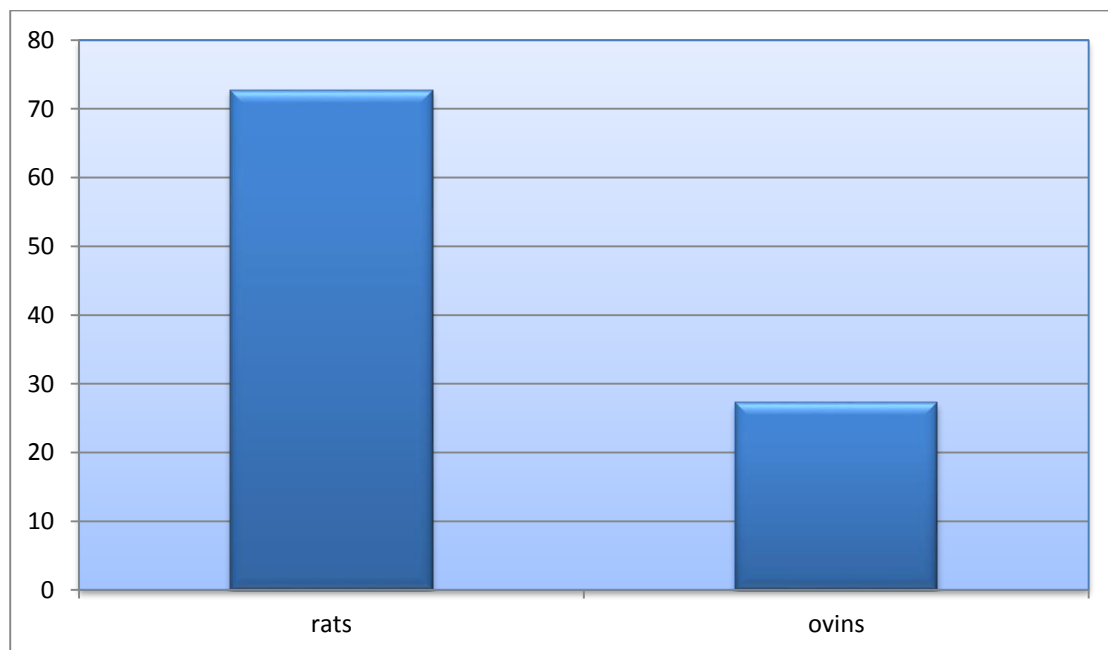
Diagramme 1 : Distribution des malades selon la profession

6. Modes de contamination :

Dans notre étude le mode de contamination a été identifié dans 46.66% des cas (14/30). Il s'agissait du contact avec un animal et/ou avec un milieu hydrique suspect.

En fait, 78.57% de nos malades (N=11/14) ont été en contact direct avec un animal. Le rat (N= 8/11), et les ovins (N= 3/11) sont les animaux les plus incriminés avec des pourcentages de 72.72%, et 27.27% respectivement (histogramme 3). Le contact avec ces animaux a eu lieu au foyer dans 36.36% des cas (N=4/11), en milieu professionnel dans 36.36% des cas (N=4/11), et dans une exploitation agricole dans 27.27% des cas (N=3/11).

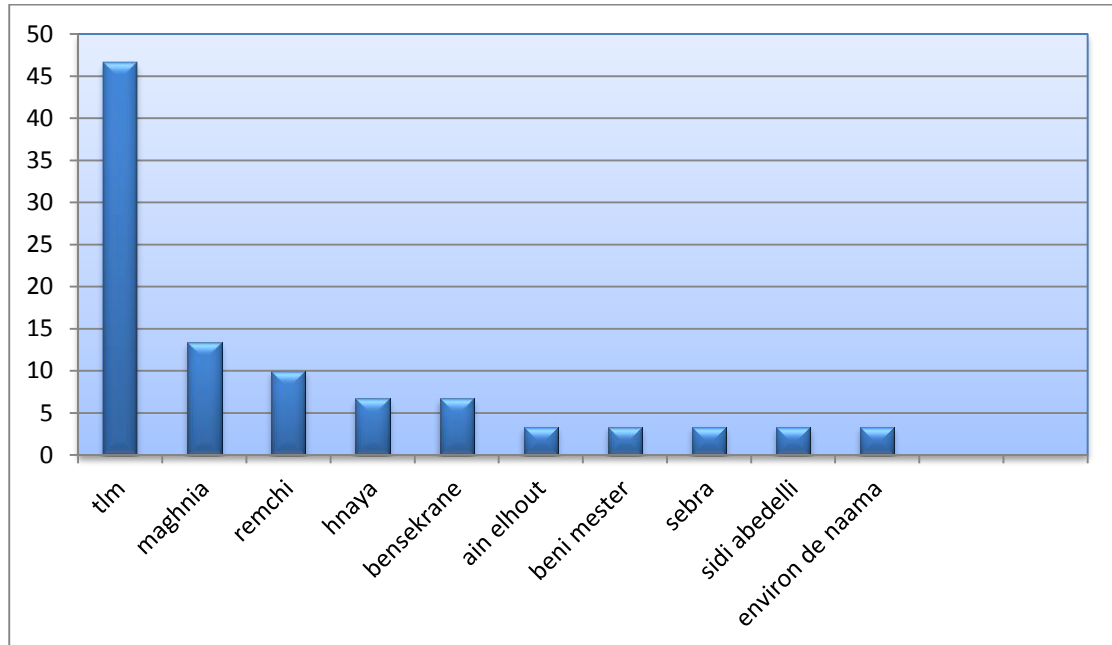
21.42% de nos patients (N= 3/14) ont été en contact avec un milieu hydrique suspect.



Histogramme 3 : Fréquence des animaux incriminés dans la contamination

7. Répartition selon l'origine géographique :

16/30 malades (53.33% des cas) étaient issus d'un milieu rural et le reste de milieu urbain 14/30 (46.66%).



Histogramme 4 : Répartition géographique des malades

B. Aspects cliniques :

93.33% (N=28/30) des malades hospitalisés au service étaient admis par le biais des urgences, alors que 48.5% des patients (N=2/30) étaient référés (1/30 de service de cardiologie et 1/30 de service de néphrologie).

1. Motif d'hospitalisation :

Sur 30 cas hospitalisés, 23 malades (76.6% des cas) ont été admis pour ictère fébrile, et 7 (23.33) pour syndrome pseudo-grippal.

2. Antécédents :

23 malades (76.66% des cas) n'ont aucun antécédents alors que 1 souffre d'une coronaropathie, 1 de l'épilepsie, 1 de brucellose, 1 de virose, 1 de l'hépatite B chronique, 1 de diabète type 2 HTA et maladie de Parkinson, 1 a des antécédents psychiatriques.

Dans notre série, aucun patient n'était vacciné contre la leptospirose.

3. Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation de nos malades était de 5.83 j avec Des extrêmes de 1 à 15 jours.

4. Symptomatologie clinique :

a) Signes généraux :

Le début de la maladie a été brutal dans 93.3% des cas (N=28/30). Il a été marqué par l'existence d'une fièvre dans 96.6% des cas (N=29/30). Une température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ a été signalée dans 43.3% des cas (N=13/30), des myalgies dans 66.6% des cas (N=20/30). Une altération de l'état général a été observée chez 60% des malades (N=18/30).

Des céphalées ont été retrouvées dans 30% des cas (N=9/30).

b) Les atteintes viscérales :

(1) Atteinte hépatique :

L'ictère a été présent chez tous nos patients. Il était généralisé, flamboyant et intense. Une hépatomégalie a été retrouvée dans 6.6% des cas (N=2/30).

(2) Atteinte rénale :

Dans notre série, une insuffisance rénale aiguë a été retrouvée dans 16.6% des cas (N=5/30). Une oligoanurie a été présente dans 13.3% des cas (N=4/30).

(3) Syndrome neuro-méningé :

Les signes neuro-méningés retrouvés chez nos malades sont: La raideur méningée dans 3.3% des cas (N=1/30), des troubles de Conscience dans 10% des cas (N=3/30), et des vomissements dans 16.6% des cas (N=5/30). Vertige rotatoire chez 1 malade et une convulsion tonico-clonique chez un autre.

(4) Syndrome hémorragique :

Le syndrome hémorragique a été retrouvé chez 10 malades, soit 33,3% des cas. Les différents signes, illustrés par le tableau 1, étaient souvent associés chez le même malade.

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Epistaxis.	4/30	13.3%
Gingivorragies.	2/30	6.6%
Hémorragie digestive.	2/30	6.6%
Hématurie macroscopique.	2/30	6.6%

Tableau 2 : Fréquence des manifestations hémorragiques

(5) Atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire a intéressé 33.3% de l'ensemble de nos malades, (10 malades), celle-ci a été marquée par une dyspnée chez 3 patients soit 10% des cas, une toux a été observée chez 2 malades soit 6.6% des cas. Des râles pulmonaires ont été objectivés chez 2 malades soit 6.6% des cas, et une détresse respiratoire chez 2 malades soit 6.6% des cas.

(6) Atteinte cardio-vasculaire :

Les différents signes suivants, ont été notés, par ordre de fréquence décroissant, dans le tableau 2. Une tachycardie a été retrouvée chez 3 malades (10% des cas). 7 malades (soit 23.3% des cas) ont présenté une hypotension artérielle, une myocardite aiguë a été observée aussi chez 2 malades (soit 6.6% des cas). Un cas d'hypertension artérielle ont été signalés (3.3% de l'ensemble des malades).

Manifestation cardio-vasculaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hypotension artérielle.	7	23.3
Tachycardie.	3	10
Myocardite aiguë.	2	6.6
HTA.	1	3.3

Tableau 3: Fréquence des manifestations cardiaques

(7) Atteinte oculaire :

L'exploration a la recherche d'une atteinte oculaire n'a été pratiquée que chez 4 malades (13.3% des cas), avec constatation, au fond d'œil, d'un œdème papillaire au niveau des deux yeux chez un patient et la présence des corps flottantes bilatérale chez un autre malade et il est revenu normal chez les deux autres.

(8) Signes divers :

Ces signes étaient sous forme de :

- Douleur abdominale diffuse chez 11 malades (36.3%)
- Une splénomégalie chez 2 malade (6.6%).
- Une herpe labiale chez 1 malade (3.3%).

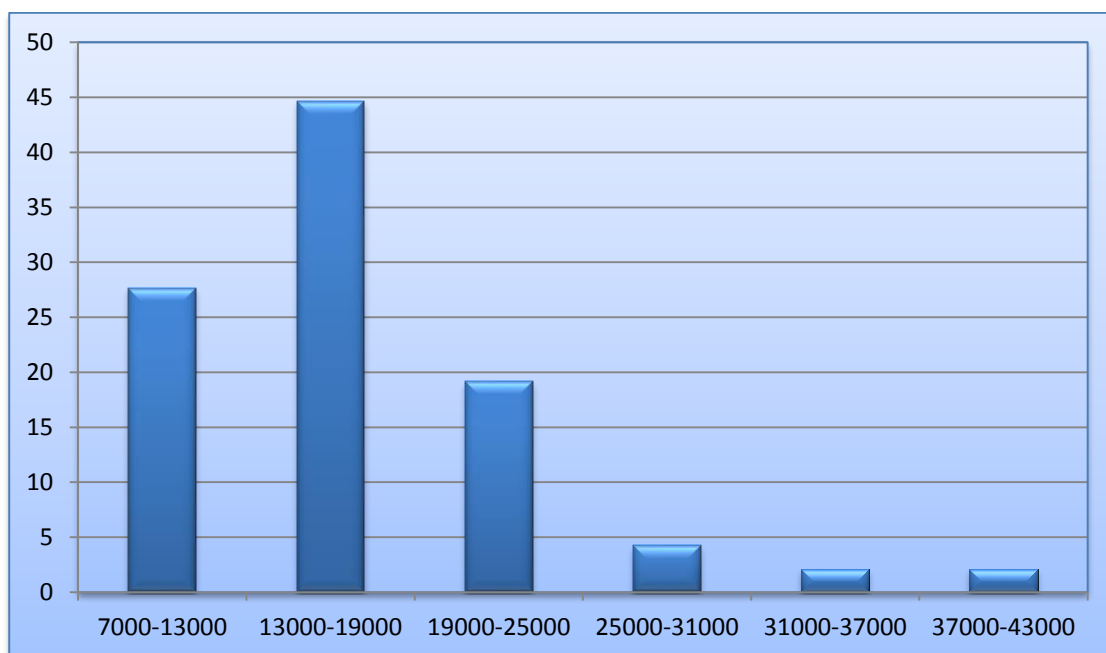
C. ASPECTS SPECTS BIOLOGIQUES :

1. Examens d'orientation :

a) Hémogramme :

Dans notre série, une hyperleucocytose a été retrouvée dans 70% des cas (21/30), Le taux moyen des globules blancs a été de l'ordre de 15334éléments/mm³, avec des extrêmes de 7000 et 41000 élément /mm³. Le nombre de polynucléaires neutrophiles pouvait dépasser 20000/mm³.

L'histogramme 5 illustre l'hyperleucocytose chez nos malades



Histogramme 5: Taux des globules blancs chez les malades

Une thrombopénie a été notée chez 63.3% de nos malades (19/30), avec un minimum de 5000 éléments/mm³.

b) Vitesse de sédimentation :

La vitesse de sédimentation était accélérée dans 83.3% des cas. (N=25/30).

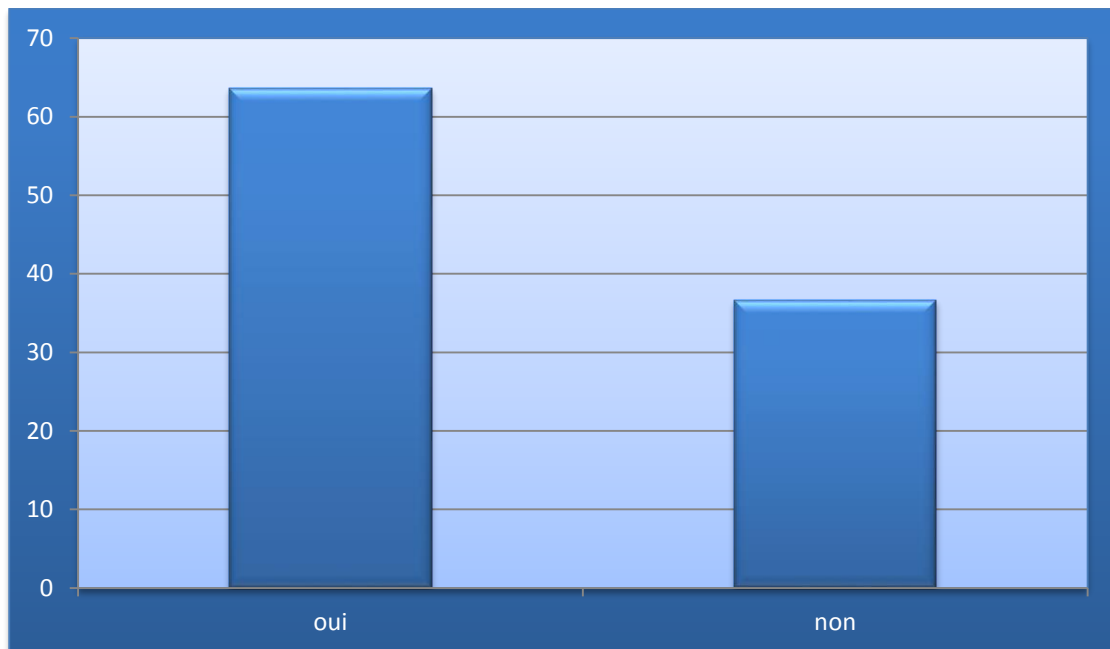
c) CRP:

Les CRP ont été positives chez 27 malades (90% des cas).

d) Bilan rénal :

Une élévation de la créatinine sanguine a été observée dans 63.3% des cas (N=19/30).

L'histogramme 6 illustre la fréquence de l'insuffisance rénale chez nos patients.



Histogramme 7 : Fréquence de l'insuffisance rénale

e) Bilan hépatique :

A cote du syndrome de cholestase (augmentation de la bilirubinémie et des δ GT) qui a été remarqué chez 93.3% des malades (N=28/30), une cytolyse a été notée chez 25 malades (soit 83.3% des cas).

f) Etude du liquide céphalo-rachidien :

Une ponction lombaire a été pratiquée chez trois malades (1% des cas).

2. Examens de certitude :

a) Sérologie de Martin et Petit :

La sérologie de Martin et Petit n'a été faite que chez un seul malade soit 3.33% des cas. Elle a été positive.

b) Autres sérologies :

Dans le cadre du diagnostic différentiel, des sérologies de l'hépatite A, B, C ou de Widal et Félix ont été réalisées chez 46.6% des malades (N=14/30) afin d'éliminer tout doute diagnostique.

D. Autres examens complémentaires :

1. Echographie abdominale :

Une échographie abdominale a été faite chez 27 malades (90% des cas). Elle s'est révélée pathologique chez 8 patients (26.66% des cas) avec présence des anomalies suivantes :

- Reins augmentés de taille avec mauvaise différenciation cortico-médullaire chez 3 malades (10% des cas).
- Cholécystite alithiasique chez 3 malades (10% des cas).
- Epanchement péritonéal liquidien chez 1 malade (3.33% des cas).
- Foie augmenté de taille chez 3 malades (10%).
- Rate augmentée de taille chez 1 malade (3.3%).

2. Radiographie thoracique :

Une radiographie thoracique a été faite dans 93.3% des cas (28/30). Elle a décèle des signes radiologiques chez 3.33% des malades (N=10/30).

Les principales anomalies retrouvées étaient a type d'un syndrome alvéolaire dans 20% des cas (2/10), un épanchement pleural liquidien dans 10% des cas (1/10), un syndrome alvéolo-interstitiel dans 10% des cas (1/10), un syndrome interstitiel dans 60% des cas (6/10), et une opacité parenchymateuse dans 10% des cas (1/10).

3. Electrocardiogramme (ECG):

Un examen electrocardiographique a été réalisé chez tous les malades (soit 100% des cas). Différentes modifications électriques ont été notées dans 13.3% des cas (N=4/30) dont une ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire) paroxystique chez 3.3% des cas (N=1/30).

4. Scanner cérébral :

Il a été réalisé chez deux malades 6.66% et il a revenu normal.

5. Scanner thoracique :

Il a été réalisé chez deux malade 6.66% dont 1 est revenu normal et l'autre a montré la présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel avec foyer de condensation surtout basal.

6. Scanner abdominopelvien :

Il a été réalisé chez 3 malades 10% dont un a montré la présence d'une nephromégalie latérale avec une splénomégalie stade 3.

7. Electroencéphalogramme :

Il a été pratiqué chez un seul malade et il a revenu pathologique : souffrance cérébrale diffuse.

E. Modalités thérapeutiques :

1. Traitement étiologique :

a) Traitement antibiotique :

(1) Modalités :

Durant leurs séjours, un traitement antibiotique a été administré à l'ensemble de nos malades. Le délai moyen d'administration de l'antibiothérapie était de 22 heures après l'admission des malades, avec des extrêmes de 0 et 3 jours.

Le tableau 4 illustre les différents antibiotiques administrés chez nos malades.

Protocole utilisé	Nombre de cas	Pourcentage
Monothérapie (Péni G)	9	30%
Amoxicilline	17	56.6%
Ampicilline	4	13.4

Tableau 4 : distribution des malades selon le traitement utilisé

(2) Les doses quotidiennes et voies d'administration :

La Péni G a été administrée chez 9 malades (soit 30% des cas), à la dose de 5 millions d'unités par jour en deux prises par voie intraveineuse directe.

L'Amoxicilline a été administrée chez 17 malades (soit 56.6%), à la dose de 1g/6h en IM.

L'ampicilline a été administrée chez 4 malades (soit 13.4%), à la dose de 1g/12h en IM.

(3) Durée de traitement :

La durée moyenne du traitement par l'Amoxicilline chez nos malades a été de 12.05 jours, avec des extrêmes de 5 et 17 jours.

La durée moyenne du traitement par Pénicilline G chez nos malades a été de 11.66 jours, avec des extrêmes de 3 et 24 jours.

La durée moyenne du traitement par l'ampicilline chez nos malades a été de 5 jours, avec des extrêmes de 1 et 15 jours.

b) Traitement immunologique :

Dans notre série, aucun malade n'a reçu de corticothérapie ni de traitement par anti TNF α .

(1) Traitement symptomatique :

26.6% des malades (N=8/30) ont bénéficié d'une rééquilibration hydroélectrolytique. Une transfusion sanguine a été procédée chez 20% des malades (N=6/30).

30% des malades (N=10/30) ont reçu divers traitements symptomatiques (Azentac, vitamine k, Dycinon, supplémentation potassique...). 9 malades ont été hémodialysés (soit 30%).

F. Evolution :

La durée moyenne de séjour des malades à l'hôpital était de 10.03 jours avec des extrêmes de 1 et 24 jours.

En fait, 20 malades (66.6% des cas) ont évolués favorablement, alors que 4 malades sont décédés (13.3% des cas).

V. Discussion des données épidémiologiques :

A. FREQUENCE :

Selon la société internationale de la leptospirose, l'incidence de cette maladie varie entre 0.1-1.0 pour 100 000 habitants dans les climats tempérés et de 10-100 pour 100 000 habitants dans les tropiques humides. En effet, 80% des individus dans les régions tropicales sont estimés avoir des taux positifs de séroconversion indiquant ainsi une infection actuelle ou passée. Des données nationales concernant plusieurs

pays ont été colligées en 1999 par l'ILS (International leptospirosis society) en collaboration avec l'OMS.

Deux larges zones endémiques pour la leptospirose sont reconnues : la première étant l'Amérique latine et caribéenne, et la seconde incluant la plupart des pays et des îles de l'océan Indien et Pacifique. En Europe cette maladie est rare, rapportée majoritairement par l'Europe de l'Est et les pays méditerranéens, ayant presque disparue dans certains pays de l'Europe occidentale, tels qu'en Belgique, Pays Bas, Allemagne et en Suisse. Dans d'autres pays tels que le Royaume-Uni, le Portugal et l'Espagne, la leptospirose est encore déclarée dans des rapports nationaux de santé publique.

Le tableau 5 récapitule les données les plus récentes concernant l'incidence de la leptospirose humaine dans certains pays notamment les 28 pays ayant la plus haute incidence dans le monde.

Pays ayant la plus haute incidence			Pays probablement Endémiques sans Données Disponibles		Autres pays	
Rang	Pays	Incidence Annuelle par Million habitant		Pays	Incidence annuelle par million Habitat	
1	Seychelles	432.1	Inde	Belarus	3.4	
2	Trinidad et Tobago	120.4	Malaisie	Bulgarie	3.7	
3	Barbade	100.3	Bangladesh	Chile	1.6	
4	Jamaica	78	Vietnam	Colombie	1.6	
5	Costa Rica	67.2	Laos	République Czech	1.8	
6	Sri Lanka	54	Népal	France	3.9	
7	Thaïlande	48.9	Cambodge	Allemagne	0.7	
8	El Salvador	35.8	Indonésie	Grèce	3	
9	Nouvelle Zélande	26	Myanmar	Honduras	3.1	
10	Uruguay	25	Chine	Hongrie	3.1	
11	Cuba	24.7	Iran	Irlande	2.2	
12	Nicaragua	23.3	Suriname	Italie	0.7	
13	Croatie	17.3	Haïti	Lituanie	2.2	
14	Russie	17.2	Pérou	Mexico	1	
15	Ukraine	15.3		Pays Bas	1.9	
16	République Dominicaine	13.8		Panama	1.3	
17	Brésil	12.8		Paraguay	1.9	
18	Ecuador	11.6		Serbie et Monténégro	1.5	
19	Argentine	9.5		Singapore	2	
20	Roumanie	9.4		Corée du Sud	2.8	
21	Australie	8.9		Espagne	0.3	
22	Portugal	6.8		UK	0.6	
23	Danemark	6		USA	0.1	
24	Latvia	5.6		Venezuela	3.8	
25	Slovénie	5.4				
26	Philippines	4.8				
27	Slovaquie	4.4				
28	Taiwan	4.1				

Tableau 05 : pays de haute incidence de leptospirose dans le monde

Ainsi, affectant 10 millions personnes environ annuellement, L'incidence de la leptospirose est maximale en Asie, notamment du SUD-EST (rizières) ou elle peut atteindre 3 % par an, élevée dans le Pacifique, l'Australie, l'Océan Indien (sauf Madagascar), l'Amérique Centrale et du Sud. En Afrique, son incidence reste mal connue, en Europe, elle est modeste et semble se réduire, sauf en France (environ 300 personnes chaque année en France métropolitaine) et en Grande-Bretagne), et elle est rare aux Etats-Unis. On note que les zones identifiées comme endémique pour cette maladie comportent des Destinations courantes pour les voyageurs.

Par ailleurs, l'incidence et la prévalence réelle de la leptospirose en Algérie sont difficiles à évaluer en l'absence d'étude de séroprévalence à l'échelle nationale, d'une part, et du fait de l'existence de formes cliniques frustes ou atypiques souvent non diagnostiquées.

La leptospirose n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans notre pays.

Il ya une sous estimation du poids réel de la leptospirose à l'échelle régionale et nationale, et entraver une surveillance épidémiologique correcte de cette maladie.

B. Sexe :

Si les individus de tous âges et sexes sont susceptibles d'être contaminés, les hommes adultes, plus souvent engagés dans des activités à risques, sont plus souvent atteints.

Ainsi, 89.8% de nos malades (N= 23/30) sont de sexe masculin, indiquant une prédominance nette du sexe masculin, le Sex-ratio: H/F est ainsi égal à 3.2.

Cette prédominance masculine est signalée par de nombreux auteurs, elle est illustrée par le tableau suivant:

AUTEURS	NOMBRE TOTAL DES CAS DE LEPTOSPIROSE	Nombre de cas	SEXE MASCULIN Pourcentage
A. Nardone et al. (3, 2000)	97	90	93
Z. Mazzar et coll. (35, 2001)	32	23	72
Panaphut et al. (36, 2002)	121	114	94.2
Katz et al. (37, 2002)	758	697	92
U. SARKAR et al. (16, 2002)	101	91	90
D. Laurent et al. (38, 2003)	11	11	100
F. Agesilas et al. (28, 2005)	16	4	87.5
M.L. Vieira et al. (39, 2005)	1024	686	67
A. Fairuz et al. (40, 2005)	1060	795	75
Lampros Raptis et al. (41, 2006)	22	17	77.2
Berlioz-Arthaud et al. (42, 2007).	239	168	70.3
Yanagihara et al. (43, 2007)	20	16	80
Berlioz et al. (44, 2007)	69	58	84
Dans notre étude	30	23	76.6

Tableau 06 : répartition des cas de leptospirose selon le sexe dans la littérature

Cette prédominance masculine est souvent attribuée aux facteurs Professionnels et comportementaux, notamment le contact avec les animaux susceptibles de transmettre la maladie et les activités de loisir. Cette dernière tend à disparaître si les deux sexes sont soumis à la même exposition.

En effet, plusieurs études de prévalence ont montré des taux de prévalences identiques chez les hommes et les femmes. Une des explications évoquée serait que les hommes et les femmes sont également exposés mais que les hommes développeraient une forme clinique de la maladie, alors que les femmes développeraient une forme plus asymptomatique.

C. Age :

Les résultats concernant l'âge de survenue de la leptospirose sont variables d'une série à une autre :

Auteurs	âge moyen (extrêmes)
A. Nardone et al. (3, 2000)	42 ans (9 - 75)
Z. Mazzar, et coll. (35, 2001)	37.5 ans (20-72)
Houpikian et al. (6, 2002)	46ans (10-87)
Panaphut et al. (36, 2002)	38 ans
P.D. Brown et al. (21, 2003)	48.5 ans (21 et 76)
D. Laurent et al. (38, 2003)	41 ans (17 - 69 ans)
A. Borel et al. (47, 2004)	59 ans.
F. Agesilas et al. (28, 2005)	14 ans (9 - 17)
M.L.Vieira et al. (39, 2006)	49.5 ans (25-74)
Lampros Raptis et al. (41, 2006)	46.2 ans (28-76)
Yanagihara et al. (43, 2007)	45 ans (20 et 70)
Y. Sekkach (48, 2007)	44 ans.
Berlioz et al. (44, 2007)	27ans (7 - 45)
Notre série	45.03 ans (20-76)

Tableau 07 : Répartition des cas de leptospirose en fonction de l'âge

Ainsi, la leptospirose est une maladie de l'adulte jeune dans notre série. La tranche d'âge la plus intéressée par la maladie se situe entre 30 et 35 ans, rejoignant ainsi la majorité des données rapportées dans la littérature.

En effet, aucune évidence ne suggère que la leptospirose affecte des Personnes de divers races, âges, ou sexes différemment.

Cependant, parce que l'exposition professionnelle comporte un risque important pour le développement de la maladie, un nombre disproportionné d'hommes, adultes, travailleurs, semble être affecté.

D. Répartition saisonnière :

La répartition de la maladie dans le temps est étroitement liée aux Variations climatiques. En zone tempérée, une recrudescence des cas est observée surtout pendant l'été et l'automne, alors que dans la zone intertropicale s'ajoutent, à une transmission quasi continue (bruit de fond de la contamination), des variations saisonnières liées au régime des pluies ou à des événements climatiques irréguliers (périodes cycloniques).

Selon l'OREFB, l'incidence de la leptospirose dans notre contexte est plus importante en saison chaude essentiellement entre Juillet et octobre, période où les eaux stagnantes et les eaux usées offrent les meilleures conditions pour la survie des leptospires (température entre 25°C et 38 °C, et pH alcalin).

En effet, à l'étude de la répartition des cas de notre série, nous avons constaté une recrudescence des cas pendant le printemps (40% des malades), et pendant l'automne (26.6% des malades).

Cette variation saisonnière, caractéristique constante de l'épidémiologie de la leptospirose, est décrite par une série d'études; soulignant ainsi la relation entre l'incidence de la maladie et l'existence de facteurs climatiques et écologiques.

E. Modes de contamination et profession :

Deux modes de contamination sont souvent évoqués, directe et indirecte; le premier (contact avec les urines) étant le moins fréquent et rendant compte de l'existence de maladies professionnelles.

La contamination indirecte de l'homme qui est au premier plan se fait lors de ses activités professionnelles ou de loisirs dans un environnement infecté.

En fait, Ses dénominations de « maladie des égoutiers, de fièvre des rizières, de maladie des porchers, fièvre des coupeurs de Cannes »... etc. rappellent que l'homme se contamine soit directement au contact des animaux, soit à partir de l'environnement.

Dans notre étude, 11/30 malades avaient des professions à risque, soit 36.6% des cas. La plupart des patients étaient des agriculteurs avec un pourcentage de 72.7% (N=8/11). (1/11) est un commerçant soit 9.09%, (1/11) est un ouvrier soit

9.09%, (1/11) est un apprenti dans un abattoir. 10% de nos patients (N= 3/30) ont été en contact avec un milieu hydrique suspect. Le contact avec les animaux représente un facteur de risque important.

Dans notre étude 78.5% des malades ont été en contact direct avec un animal. Le rat, surtout, et les ovins sont les animaux les plus incriminés (respectivement 72.72% et 27.27%).

De tels constats ont été également décrits par une série d'études, ainsi :

- Dans la série de Sharma et al. La séroprévalence de la maladie était particulièrement augmentée parmi les agriculteurs (62%) suivis des égoutiers (39.4%), les dresseurs d'animaux (37.5%), les forestiers (27.3%) et les bouchers (30%).
- Dans la série de Panaphut et al. 77.4% des patients étaient des agriculteurs des rizières ou un contact prolongé avec l'eau est inévitable.
- Dans la série de E.Taseva et al. 48.84% des patients avaient une contamination professionnelle, 30.24% étaient contaminés pendant des activités de loisir.
- Dans la série de Thornley et al. la leptospirose est particulièrement bien connue en Australie et en Nouvelle-Zélande comme maladie professionnelle affectant principalement les fermiers et les employés d'abattoir.
- Dans la série de Yanagihara et al. 72.1% des cas étaient des sujets professionnellement exposés, il s'agissait, entre autres, de maçons, éboueurs, agriculteurs, poissonniers. Près de 80% de ces malades, rapportaient un contact antérieur avec une eau suspecte (eaux usées, inondation).
- Dans la série d'Agésilas et al. Un contact avec des eaux contaminées a été retrouvé dans 68 % des cas.
- Dans la série de M.L.Vieira et al. 880 patients, soit 86% des cas, avaient une relation significative avec certaines activités professionnelles, ainsi que le contact avec des rongeurs et des animaux domestiques.
- Dans la série de Swapna et al. La prévalence la plus importante de la maladie a été observée chez des professionnels de santé (56.2%), poissonniers (52.8%), maçons (40%), agriculteurs (30%), égoutiers (28.2%), vétérinaires (13.3%), et personnel de laboratoire (3.3%).

- En France, la leptospirose est incluse dans le tableau des maladies professionnelles indemnisables par la sécurité sociale :

TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES

REGIME GENERAL:

Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Leptospira Interrogans*. La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.

Délai de prise en charge : 21 jours

- Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans des lieux humides, susceptibles d'être souillés par les déjections de ces animaux :
- Travaux effectués dans les mines, carrières (travaux de fond), les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains; travaux du génie;
- Travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais;
- Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage;
- Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques et stations d'épuration;
- Travaux de drainage, de curage des fosses, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques;
- Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail;
- Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, travaux de récupération et exploitation du cinquième quartier des animaux de boucherie ;
- Travaux exécutés sur les bateaux, les péniches, les installations portuaires,
- Travaux des marinières et dockers ;
- Travaux de dératisation;
- Travaux de soins aux animaux vertébrés;
- Travaux dans les laboratoires de bactériologie ou de parasitologie.

REGIME AGRICOLE :

Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Leptospira interrogans*.
La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.

Délai de prise en charge : 21 jours

Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans des lieux humides, susceptibles d'être souillés par leurs déjections:

- Travaux effectués dans les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains;
- Travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais;
- Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage;
- Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques;
- Travaux de drainage, de curage des fosses, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques;
- Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliment du bétail;
- Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, travaux de récupération et exploitation du 5^e quartier des animaux de boucherie;
- Travaux de dératisation;
- Travaux de soins aux animaux vertébrés.

Décret n° 99-645, Journal Officiel du 29/07/99 (Code de la Sécurité Sociale)

Décret n° 99-207, Journal Officiel du 20/03/99 (Code de la Sécurité Sociale)

Cette référence aux travaux exposants s'impose à la connaissance de tout employeur pour assurer la protection des salariés et doit être également le guide de la réflexion de tout médecin du travail ou de prévention.

Cependant, si le nombre de cas de leptospirose professionnelle croît d'année en année, l'augmentation du nombre des cas survenant chez des personnes non exposées professionnellement est encore plus significative, mettant en exergue l'importance des loisirs (et surtout les loisirs nautiques) dans la dissémination de la maladie.

Pour D. Laurent et al. C'est aujourd'hui plutôt une maladie des Loisirs aquatiques puisque dans 63% des cas de leur série, la contamination a eu lieu pendant la pratique de loisirs (chasse, pêche ou baignade). La contamination était présumée

professionnelle chez trois malades (27% des cas) (Un mineur de sel et deux agriculteurs, tous en activité).

De même dans la série de A. Borel et al. sur 22 cas recensés au Finistère, la contamination était majoritairement liée aux activités de loisir (n=20).

Par ailleurs, Le contact avec les animaux représente un facteur de risque important. En fait, 78.5% de nos malades (N=11/14) ont été en contact direct avec un animal. Le rat (N= 8/11), les ovins (N= 3/11) sont les animaux les plus incriminés avec des pourcentages de 72.72%, 27.27% respectivement.

Les données collectées par l'ILS en collaboration avec l'OMS illustre la richesse du réservoir animal incriminé selon les pays (Tableau 08).

COUNTRY/TERRITORY PAYS/TERRITOIRE	ANIMAL HOSTS - ANIMAUX PORTEURS
Argentina – Argentine	Rats, porcs, chiens
Australie	Bovins, rats, souris, porcs, rongeurs indigènes, cochons sauvages, marsupiaux, moutons
Barbade	Chiens, rats, souris
Belgique	Rats, porcs, bovins, chevaux, chiens
Bénin	Rats, porcs, souris, bovins, renards
Brésil	Rongeurs, chiens, porcs, souris
Bulgarie	Porcs, rats, bovins
Canada	Bovins, chiens, porcs, mouffettes, souris
China – Chine	Souris, porcs, rats, buffles, chiens, bovins
Costa Rica	Rats, porcs, chèvres, bovins
France	Rats, souris, buffles, porcs, chiens, chevaux, bovins
Allemagne	Bovins, chevaux, moutons, porcs, chiens
Grèce	Chiens
Hongrie	Rats, rongeurs, souris, porcs
Inde	Rats, bovins, rongeurs, rats géants, porcs, chiens, chats
Iran (Rép. islamique d')	Bovins, buffles, moutons, rats, chameaux
Irlande	Chiens
Italie	Souris, rats, bovins, porcs, sangliers, chiens
Japon	Rats, souris, porcs, chiens, chèvres
Malaisie	Rats, bovins, buffles, porcs
Pays-Bas	Rats, souris, bovins, musaraignes, chiens, renards, hérissons
Nouvelle-Calédonie	Rongeurs, bovins, chevaux, porcs
Nouvelle-Zélande	Bovins, porcs, chiens, moutons, opossums, rats
Nigéria	Bovins, rongeurs, porcs
Portugal	Chiens, porcs, rongeurs, bovins
République de Corée	Rongeurs
Roumanie	Rats, souris, porcs, chevaux, ânes
Fédération de Russie	Bovins, porcs, chiens, rats, rongeurs
Seychelles	Rats, chiens, ratons laveurs, cerfs
Slovaquie	Porcs, souris, rongeurs, rats
Suriname	Rats, chiens, porcs, bovins
Suisse	Rats, porcs, lapins
Thaïlande	Rats, chiens
Turquie	Bovins, moutons, chiens, chèvres
Royaume-Uni	Bovins, rats
Etats-Unis d'Amérique	Bovins, porcs, ratons laveurs, chiens, rats
Viet Nam	Porcs, chiens, rats, bovins
Zimbabwe	Bovins

Tableau 08 : Animaux vecteurs de la maladie dans le monde

F. Répartition selon l'origine géographique :

Bien que pour certains auteurs l'urbanisation croissante dans les pays développés a contribué à la diminution de la prévalence de la leptospirose en réduisant les risques d'exposition liés au milieu rural (notamment les activités d'agriculture et d'élevage), le rôle important dans la dissémination de la maladie du niveau socio-économique, du manque d'hygiène, de l'absence d'eau potable, ainsi que la pression démographique et l'absence de lutte contre les rongeurs a été souvent souligné dans les pays en voies de développement.

En effet, le codage géographique des cas de leptospirose réalisé lors de plusieurs études notamment au Brésil, mais aussi au Portugal et au Pérou a montré une plus forte concentration des cas de leptospirose en zones urbaines.

La répartition géographique des cas de leptospirose dans notre série rejoint celle des pays en voie de développement. En effet, 53.3% de nos malades (N=16/30) étaient issus d'un milieu rural.

VI. Discussion des données cliniques :

A. Délai de consultation :

Nous avons noté dans notre série, le délai important qui s'est écoulé entre l'apparition de la maladie et la consultation (de 1 à 15 jours), un tel retard influence négativement sur l'évolution de la maladie et peut engager le pronostic vital.

Au Bourail, en Nouvelle Calédonie, les habitants, bien informés sur la maladie, consultent en grande majorité dans les 4 premiers jours de l'affection.

De même, dans la série de Panaphut et al. Le délai de consultation des patients était de 5 +/- 2.2 jours.

B. Symptomatologie clinique :

1. Signes généraux :

La triade classique fièvre, myalgie et céphalées est très fréquemment constatée.

La fièvre : le syndrome fébrile est d'installation brutale, il est constant et élevé, en dents de scie ou en plateau pendant la phase septicémique avec des pics atteignant 41°C, et s'estompe au bout de 4-7 jours.

La fièvre peut être biphasique avec une rechute fébrile après une rémission de 3 à 4 jours.

Dans notre étude la fièvre a été retrouvée chez 96.6% des malades (N=29/30), elle a été chiffrée à plus de 39°C dans 43.3% des cas (N=13/30).

La fièvre a été également fréquemment constatée par différents auteurs comme c'est illustre par le tableau 09 ci-dessous

AUTEURS	NOMBRE DE CAS DE LEPTOSPIROSE	FIEVRE	
		Nombre de cas	%
Mazzar et al. (35, 2001)	32	32	100
Levillain (10, 2001)	135	126	93
D.Laurent et al. (38, 2003)	11	11	100
KATZ et al. (67, 2003)	271	269	99
A.Borel et al (47, 2004)	22	22	100
Fairuz et al. (40, 2006)	1060	1039	98
Berlioz et al. (44, 2007)	263	263	100
Dans notre série	29	30	96.6

Tableau 09 : fréquences de la fièvre au cours de la leptospirose dans la littérature

Et plus même, dans une étude rétrospective portant sur 54 cas de fièvre isolée, 18% des patients possédaient des anticorps contre différents Sérovars de leptospires.

Cependant, bien que fréquemment rapportée comme symptôme capitale de la maladie, des investigations menées par le département de sante a Hawaïi, soulignent le caractère variable de la fièvre; chez un ensemble de cas confirmés sérologiquement, 5% des patients n'avaient pas d'histoire de fièvre, et 55% étaient apyrétiques au moment de la manifestation de la maladie.

De même, Taseva et al. Et M.L.Vieira et al. N'ont rapporte la fièvre que chez 38% des cas (16/43), et 58% des cas (2678/6702) respectivement.

Les myalgies : Elles font partie du syndrome fébrile et algique inaugural de la leptospirose, mais parfois elles sont la traduction clinique d'une rhabdomyolyse.

Elles sont intenses et surtout de façon très caractéristique, elles sont réveillées par la pression des masses musculaires, entraînant même une grimace chez les patients comateux.

Elles sont le plus souvent observées au niveau des membres inférieurs et surtout au niveau des mollets. Les leptospires ont pu être observés sur des biopsies musculaires avec des foyers hémorragiques et une dégénérescence sarcoplasmiques.

En fait, ces myalgies sont la conséquence de l'effet pathogène direct de *Leptospira* qui entraîne une nécrose des cellules musculaires infectées attestée biologiquement par une augmentation des CPK et des aldolases musculaires quasi-constante de la leptospirose.

La présence de myalgie a été notée par plusieurs auteurs avec différents pourcentages : 21% pour M.L. Vieira et al, 63.6% pour D. Laurent et al, 77.9 pour Ooteman et al, 85% pour la série de Levillain, 84.9% pour Berlioz et al. Et 90.6% pour Mazzar et al.

Notre étude rejoint les quatre dernières séries, puisque des myalgies ont été rapportées par 66.6% des malades (N=20/30).

Les céphalées : Elles sont brutales, intenses, généralisées mais souvent à prédominance frontale, résistant aux antalgiques courants. Fréquemment rapportées dans la littérature, elles étaient signalées chez 90.6% des malades de la série de Berlioz et al, 79.4% des cas d'Ooteman, 72.7% pour D. Laurent, 9% pour Levillain, 18% pour M.L. Vieira.

Dans notre série, des céphalées ont été retrouvées dans 30% des cas (N=9/30).

2. Les atteintes viscérales :

a) Atteinte hépatique :

(1) L'ictère :

Classiquement « flamboyant », l'ictère apparaît entre le 4^e et le 6^e jour de la maladie (avec des extrêmes de 2 à 9 jours) et évolue rapidement, pour atteindre son maximum en l'espace d'une semaine.

Il devient rapidement généralisé, intense, orange, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée. Les urines sont foncées, rares, contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées.

En fait, La fréquence de l'ictère au cours de la leptospirose est difficile à apprécier, compte tenu des nombreuses formes pseudo grippales et pauci symptomatiques pour lesquelles le diagnostic n'est pas systématiquement affirmé.

En effet l'ictère est présent dans 36 à 90% des cas selon les séries [16. 28. 70. 64. 40. 58. 36. 10]. Associe a la fièvre et a une insuffisance rénale, il constitue le syndrome de Weil qui est présent dans sa forme complète dans 15 a 67 % des cas.

L'ictère est caractéristique, il se rencontre dans les formes graves, mais n'est pas un facteur de risque de surmortalité, contrairement à l'insuffisance rénale, a l'insuffisance respiratoire, a l'encéphalopathie ou a l'âge avance du malade.

Dans notre série, l'ictère a été un élément dominant du tableau, il a été retrouve chez tous nos patients, (ce qui est en faveur du retard du diagnostic et de consultation dans notre contexte). Il a été généralisé, flamboyant et intense.

Ainsi, l'ictère était le signe le plus constant et présentait le motif de consultation dans la majorité de nos cas (47/69 ; 68.1% des cas).

(2) L'hépatomégalie :

Bien que fréquemment rapportée dans la littérature, avec un pourcentage entre 17 et 83%, elle n'a été retrouvée dans notre série que dans 6.6% des cas (N=2/30).

b) L'atteinte rénale :

L'atteinte rénale constitue la complication la plus sérieuse de la maladie et la principale cause de mortalité en pays d'endémie. Son expression peut aller de la simple perturbation fonctionnelle à l'insuffisance rénale aigue grave nécessitant l'hémodialyse.

Les atteintes rénales sévères, symptomatiques surviennent seulement au cours des formes ictériques de la maladie. L'association de l'atteinte hépatorénale avec des manifestations hémorragiques définit le syndrome de Weil, de pronostic défavorable. L'insuffisance rénale peut être oligurique, aorique ou plus souvent a diurèse conservée.

A l'extrême, elle peut nécessiter le recours à l'hémodialyse. Le processus physiopathologique incrimine dans l'atteinte rénale implique plusieurs mécanismes, notamment une réaction immuno-allergique classique dirigée contre les endotoxines bactériens, une inhibition directe de la pompe Na+k+ ATPase au niveau des cellules rénales, et récemment démontrée, l'induction d'un processus pro inflammatoire ayant pour cible les cellules rénales de l'hôte.

L'affinité des leptospires pour le tubule rénal et le fait principal d'être hébergés au niveau de la lumière tubulaire, peut probablement s'expliquer par la possibilité de trouver en l'urée la source d'azote prépondérante.

Les leptospires pathogènes possèdent une activité ureasique, mise en évidence par Kadis et Pughs [9].

L'atteinte rénale réalise un tableau de néphropathie aigue tubulointerstitielle touchant essentiellement le tube contourne proximal, (ce qui explique l'excellente récupération fonctionnelle), qui serait due a une toxicité directe des leptospires exercée par le biais d'enzymes ou de toxines bactériennes, notamment les protéines de la membrane externe de la bactérie, avec libération de médiateurs inflammatoires (cytokines, chemokines) et des infiltrats cellulaires entraînant des lésions rénales .

Par ailleurs, d'autres causes, indirectement impliquées, sont avancées; l'insuffisance circulatoire, la vasoconstriction induite par les endotoxines bactériens, l'hyperviscosité sanguine et peut être la C.I.V.D, l'ictère intense, notamment lorsque le taux de bilirubine sanguine dépasse 25mg/dl.

Ces néphrites tubulo-interstitielles aigues sont caractérisées sur le plan anatomopathologique par l'existence d'infiltrats lymphocytaires, de nécrose tubulaire, œdème interstitiel et de vascularité aigue. Dans la majorité des cas, l'atteinte rénale est sans conséquences cliniques, révélée par une simple protéinurie, hématurie microscopique, ou leucocyturie.

Dans notre série, une insuffisance rénale aigue a été retrouvée dans 16.6% des cas (N=5/30). Une oligoanurie a été présente dans 13.3% des cas (N=4/30).

L'atteinte rénale est observée dans 34 à 90% des cas selon les séries [36,41, 75, 67, 47, 38, 44, 64], l'oligurie est constatée dans 11.7% a 31.8% des malades [36, 41, 76]. D.Laurent et al. A notée la présence d'une anurie chez 9% de ses malades.

Ainsi, dans l'étude cohorte cherchant à identifier les facteurs pronostiques de la leptospirose, Panaphut et al, ont conclu leur analyse en considérant la présence d'une oligurie comme un facteur pronostique indiquant un haut risque de mortalité.

En effet, l'oligurie est le reflet de la sévérité de l'insuffisance rénale, la présence d'une déplétion volumique importante ou une perfusion rénale très pauvre, ce qui impose une rééquilibration hydro- électrolytique adaptée a un stade précoce de la maladie.

En accord avec ces données, les formes à diurèse conservée dans notre série étaient de bon pronostic; leur évolution était réversible.

Par ailleurs, la leptospirose se singularise par le fait d'entraîner une insuffisance rénale aigue au cours de laquelle les patients développent souvent une hypokaliémie sans oligurie, avec même une polyurie.

En fait, Lucia Andrade et al. ont observé dans leur travail expérimental une manifestation rénale a type de polyurie, qui serait expliquée par une réduction d'expression de l'aquaporine 2 avec défaut de concentration urinaire. Les brûlures mictionnelles sont rarement rapportées dans la littérature. Pour Rais un seul patient (2.6%) avait des brûlures mictionnelles.

c) *Syndrome hémorragique :*

Les manifestations hémorragiques sont très fréquentes et généralement attribuées à des lésions vasculaires. Les lésions primaires consistent en une altération de l'endothélium capillaire provoquant une extravasation de sang. Cependant des hémorragies peuvent se produire presque à n'importe quel organe, mais plus particulièrement au niveau des muscles et les tissus sous cutanés soumis aux mouvements.

Toutefois, ces signes hémorragiques peuvent être secondaires à une thrombopénie. Très fréquentes, elles se produisent le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, digestif, rénal ou génital. Les saignements dans l'espace sous-arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares.

- Dans la série de D. Laurent et al, 27.3% des cas ont présenté des manifestations hémorragiques.
- Dans la série d'Ooteman et al, des manifestations hémorragiques ont été observées dans 20.6% des cas.
- Dans la série de Berlioz et al, un syndrome hémorragique est survenu chez 9% des malades.
- Dans la série de Chakurkar et al, un épistaxis a été retrouvé dans 6.8% des cas, des hémoptysies dans 20.5% des cas, des hématuries dans 4.5% des cas et une hématurie dans 4.5% des cas.
- Dans la série de Mazzar et al, les manifestations hémorragiques ont été notées dans 68.8% des cas.

- Un cas clinique de leptospirose chez une patiente de 30 ans, ayant entraîné une mort fœtale in utero puis une hémorragie de la délivrance avec coagulopathie a été rapporté par G. Tramoni et al.
- Dans notre série le syndrome hémorragique a été retrouvé chez 10 malades, soit 33.3% des cas. Il comportait : épistaxis (4/30, 13.3%), gingivorragies (2/30, 6.6%), hémorragie digestive (2/30, 6.6%), hématurie macroscopique (2/30, 6.6%).

Ces différents signes étaient souvent associés chez le même malade.

d) Atteinte neurologique :

Les manifestations neurologiques de la leptospirose surviennent à la phase immune de la maladie, et consistent essentiellement en syndromes méningés (12 à 40% des cas) avec méningite.

La méningite leptospirosique se présente par un syndrome méningé avec céphalées, photophobie, vomissements, raideur de la nuque dans un contexte fébrile. Elle est compliquée dans 25 % des cas d'encéphalites dont les signes sont très variés :

Obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucination, état d'agitation, voire état psychotique), syndrome cérébelleux, convulsions (élément de pronostic défavorable), troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma. Les atteintes périphériques sont rares. Ces manifestations peuvent survenir en l'absence de toute atteinte hépatique, rénale, ou pulmonaire.

Le neurotropisme des leptospires est connu, ainsi :

- Dans la série de L. Raptis et al, 18% des malades avaient des signes d'irritation méningée.
- Pour la série d'A. Levillain, un syndrome méningé a été noté dans 11% des cas.
- Dans la série de M.L. Vieira et al, 2% avaient des signes de méningisme.
- Dans la série de Berlioz et al une méningite a été retrouvée chez 7% des malades ayant une leptospirose confirmée.
- Dans la série de Ooteman et al, des signes de méningisme ont été observés chez 5.9% des patients.

- Dans la série de D. Laurent et al, aucun syndrome méninge franc n'a été noté, cependant, la cellularité du LCR s'est avérée anormale chez 50% des malades (n=4) ayant présente des céphalées a leur admission.
- Dans la série de G. Chakurkar et al, une altération de l'état de conscience à été observée chez 5 patients, soit 11.4% des cas, des vomissements chez 29.5% des patients.
- Dans la série de Mazzar et al, dans la région de Fès-Boulmane, 3 comas, 2 obnubilations, 2 photophobies et un cas de polyradiculonévrite des membres inférieurs ont été observés. Aucun syndrome méninge n'a été noté.

Les signes neuro-méninges retrouvés chez nos malades étaient:

La raideur méningée chez 3.3% malades (N=1/30). Les troubles de conscience retrouvés dans 10% des cas (N=3/30), des vomissements dans 16.6% des cas (N=5/30), Vertige rotatoire chez un malade (3.3%), un état d'agitation a été noté chez un autre malade.

Dans une étude menée chez des patients ayant une méningite sans étiologie prouvée, des IgM anti-leptospire ont été détectés dans le LCR des patients dans 15% des cas.

À l'opposé des formes méningées qui évoluent pendant la phase de Leptospiémie, d'autres atteintes périphériques ou centrales peuvent survenir pendant la phase de convalescence.

Ces manifestations comprennent, accidents vasculaires cérébraux, polyneuropathies, myélites transverses, mono névrite multiple, syndrome de Guillain Barre, paralysie de nerf crânien (un cas de diplopie faciale rapporté par Maldonado et al, un cas de paralysie faciale rapporté par Sharma et al, et un cas de paralysie fibulaire rapporté par A.L.de Souza).

Un cas de leptospirose se manifestant initialement comme syndrome du canal carpien a été rapporté par Josef Finsterer et al.

Concernant les présentations psychiques, le délire peu fréquent, peut se voir indépendamment ou en tant que conséquence de l'état de choc induit par la maladie, il est de survenue précoce dans les formes graves. Des manifestations psychiques tardives, ou prolongées peuvent persister, notamment une dépression, anxiété, irritabilité, psychose, et même une démence.

En Turquie, B. Umit et al, ont rapporté quatre cas de leptospiroses se présentant par des psychoses et état maniaque.

Dans notre série, un état d'agitation a été noté chez un malade. Il est admis, qu'après leur dissémination dans la circulation sanguine, les spirochètes jouent un rôle dans la pathogénie des neuropathies en entraînant une vascularité systémique, et en induisant la production de complexes immuns circulants.

Dans une étude de biopsies neuromusculaires, Azouvi et al, ont observé des signes de dégénération wallérienne, avec, en perivasculaire, des infiltrats inflammatoires des vaisseaux épineux.

Cependant, le mécanisme cellulaire et moléculaire de la paralysie nerveuse doit être exploré davantage.

e) Atteinte pulmonaire :

L'atteinte pulmonaire est variable de 20 à 70 % des cas selon les séries, elle est fréquemment éclipsée par l'ictère, l'atteinte rénale ou méningée.

Cliniquement, elle apparaît souvent dès la quarante-huitième heure du début des symptômes et associe une toux, des hémoptysies, une dyspnée. Les atteintes sévères sont rares, revêtant alors l'aspect d'hémoptysies massives, de pneumopathies hémorragiques, d'œdème pulmonaire, et exceptionnellement de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), (plus fréquent en Orient).

Le mécanisme physiopathologique de cette atteinte reste encore mal connu, associant un effet pathogène direct des leptospires arrivant au poumon par voie aérienne, et une atteinte vasculaire par la libération d'endotoxine ou par mécanisme toxique. Les toxines spécifiques responsables ne sont pas encore identifiées, mais les protéines de la membrane externe seraient impliquées.

Néanmoins, d'autres mécanismes ont été évoqués, tels qu'un syndrome auto-immun type «Goodpasture-like», l'existence de micro-embolies suite à une coagulation intravasculaire disséminée ou de micro-thromboses in situ.

L'évolution la plus fréquente se fait spontanément vers la régression sans séquelles fonctionnelles en 6 à 10 jours. [87] le parenchyme pulmonaire, les surfaces pleurales, et l'arbre trachéo bronchique sont le siège de pétéchies diffuses.

L'examen au microscope montre habituellement des foyers hémorragiques intra alvéolaires et interstitiels, mais également un œdème pulmonaire, des dépôts de

fibrine, formation d'une membrane hyaline et une réaction fibroblastique proliférative. L'étude au microscope électronique révèle que la lésion primaire est capillaire:

Les cellules endothéliales enflent et se détachent de la membrane basale mettant à nu le tissu interstitiel sous jacent même en l'absence d'hémorragie.

Les signes pulmonaires peuvent apparaître au premier plan au cours de la leptospirose, et l'absence d'ictère ne doit pas faire écarter le diagnostic.

Il s'agit d'une toux, une dyspnée, des douleurs thoraciques (d'origine pleurale mais également musculaire), et surtout des hémoptysies, qui sont la traduction visible des hémorragies intra alvéolaires et qui font la gravité de ces atteintes, avec une évolution possible vers le SDRA.

Cependant, des atteintes pulmonaires asymptomatiques sont possibles. Elles sont révélées par les examens radiologiques, indiquant ainsi la dissociation radio clinique de la maladie. La dyspnée, la présence de râles pulmonaires sont des facteurs de mauvais pronostic.

En effet, la mortalité est doublée en cas d'atteinte pulmonaire, et dépassé les 60 % en cas de SDRA.

L'admission en milieu de réanimation est augmentée parmi ces patients. Mais le SDRA reste rare et il est associé le plus souvent à des hémoptysies massives.

En fait, il y a une augmentation marquée du nombre des patients, ayant une hémorragie pulmonaire, rapportées dans la littérature comme signe dominant le tableau clinique de la maladie.

Plusieurs cas ont été rapportés en Chine, Corée, Australie, et plus récemment à Nicaragua, Argentine, Brésil, et en Inde, définissant un changement de l'expression clinique de la maladie dans ces pays qui ne se limite plus au classique syndrome hépatorénal.

En effet, à Buenos Aires deux cas de leptospirose ont été rapportés ayant une hémorragie pulmonaire associée à un collapsus cardio-pulmonaire sans aucune atteinte rénale ou hépatique.

Ainsi, les signes respiratoires sont rapportés dans 20 à 70% des cas selon les séries. [89, 44, 64, 40, 53].

Le tableau 10 illustre la fréquence de quelques signes respiratoires rapportés par certains auteurs.

Série Signe	[38]N=11	[36]N=121	[76]N=44	[91]N=34	[35] N=32	Notre série N=30
Toux	18.2%	-	-	11.8%	21.9%	6.6%
Dyspnée	-	-	100%	11.8%	-	10%
Hémoptysie	9.1%	23.5%	20.5%	2.9%	6.3%	-
SDRA	27.3%	3.4%	25%	-	6.3%	6.6%
Fréquence des signes respiratoires	45.4%	-	-	26.5%	31.3%	23.3%

f) Atteinte cardio-vasculaire :

Les manifestations cardiaques au cours des leptospiroses, sont d'appréciation variable dans leur fréquence, leur aspect, leur signification et leur pathogénie. L'atteinte cardiaque peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Sa fréquence est variable, de 10% à 38%.

L'état de choc au cours de la leptospirose peut être lié à 3 Mécanismes différents :

Infectieux, cardiogénique, ou hypovolémique. Ces mécanismes sont parfois associés et dont l'étude hémodynamique seule permet de faire la part respective.

Dans une série autopsique, malgré l'absence de manifestations cardiaques cliniques chez la majorité des cas étudiés, une atteinte cardiaque a été objectivée dans 93.2 % des cas (41/44).

Sur le plan anatomopathologique, la présence d'une myocardite interstitielle (100% des cas) a été notée, avec atteinte de l'épicarde/endocarde (39% des cas), des valves (36%), artères coronaires (51% des cas), et de l'aorte (56% des cas).

Une myocardite interstitielle avec des infiltrats à prédominance lymphocytaire, des hémorragies pétéchiales (particulièrement au niveau de l'épicarde), des infiltrats monocytaires de l'épicarde, épanchement péricardique, et une artérite coronaire sont fréquemment rapportés dans la littérature (Voir figure 1).

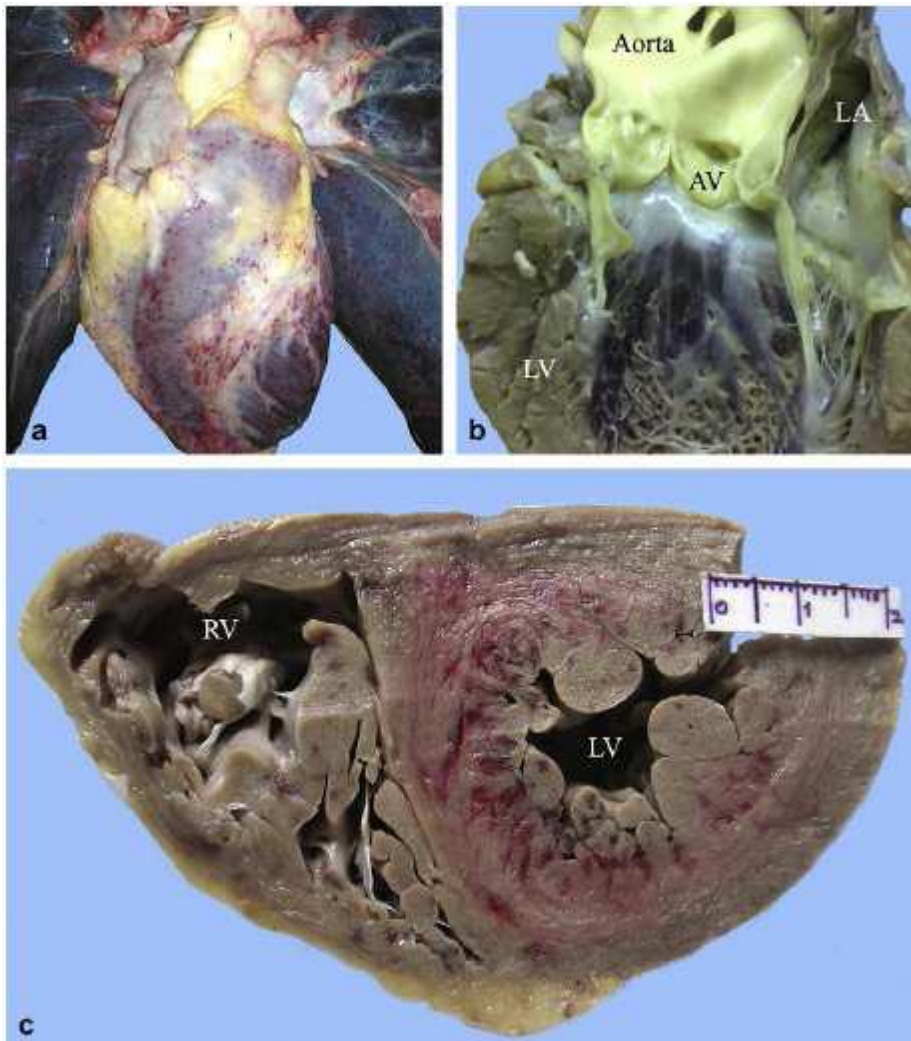


Figure 1 : aspect macroscopique des lésions cardiaques humaines au cours de la leptospirose

Ainsi la fréquence de l'atteinte cardiaque serait sous estimées, et souvent masquée par la gravité de l'atteinte pulmonaire.

Dans notre série, une tachycardie a été retrouvée chez 10malades (3.3% des cas), sept malades (soit 23.3%des cas) ont présenté une hypotension artérielle, une myocardite aigüe a été observée chez 2 malades (soit 6.6% des cas). Un seul cas d'hypertension artérielle a été signalés (3.3% de l'ensemble des malades).

- Dans la série de D. Laurent et al, l'atteinte cardiaque concernait deux malades, soit 18.2% des cas. Il s'agissait dans le premier cas d'une myocardite révélée par de simples modifications électrocardiographiques transitoires et dans le

second, d'une myocardite associée a une péricardite, s'étant compliquées d'un œdème aigu du poumon (mise en évidence de modifications électriques et de l'épanchement péricardique).

- Dans la série de Ooteman et al, 13.2% des cas avaient une atteinte cardiaque.
- Dans l'étude cas témoins menée en France A. Nardone et al, Une atteinte cardiaque à été signalée dans seulement 7 dossiers (8 %).
- Dans la série de A. Covic et al, l'hypotension artérielle a été rencontrée dans les deux tiers des cas. Elle est attribuée pour certains auteurs a l'existence d'une déshydratation, mais la myocardite semble être la cause la plus probable.
- Dans la série de L. Raptis et al. [41], l'hypotension a été retrouvée chez 18% des malades, des modifications électrocardiographiques ont été signalées chez 18% des cas, mais aucune complication cardiaque n'est survenue.
- En fait, dans l'analyse rétrospective de 56 cas atteints de leptospirose sur une période de 5 ans menée par Dupont et al. , les anomalies de l'ECG représentent un facteur de risque de mortalité, de même, pour Panaphut et al. L'hypotension ou le collapsus cardio-vasculaire, reflet d'hypovolémie, d'une hyperperméabilité vasculaire, ou d'une fonction myocardique altérée, étaient
- associés au plus haut risque de mortalité dans leur étude.
- Encore, dans une série brésilienne, les arythmies ont également été considérées comme facteur de mauvais pronostic.

g) Atteinte oculaire :

Les manifestations oculaires de la leptospirose a la phase aigue sont principalement conjonctivales (hyperhémie conjonctivale, chemosis). Ensuite et plus rarement, d'autres manifestations peuvent survenir (de deux jours a quatre ans après le contagé) : uvéites, hypopion, papillite ou vascularité rétinienne.

L'incidence d'une uvéite au cours d'une leptospirose systémique est variable (10 a 44 % des cas selon les séries européennes). Cependant, la leptospirose se révèle exceptionnellement par une uvéite isolée.

Dans une série indienne ayant regroupe 73 cas consécutifs d'uvéites associées a une leptospirose, l'uvéite était autant unilatérale que bilatérale, et plus souvent une

panuvéite non granulomateuse qu'une uvéite antérieure. Le pronostic visuel était bon, même en cas d'inflammation initiale sévère.

Cependant, des complications a type de cataracte, hypopion, entraînant une perte importante de l'acuité visuelle sont possibles. La panuvéite s'accompagne parfois d'une chorioretinite, d'hémorragies rétiniennes, de nodules cotonneux et de papillite.

Notons que l'uvéite apparait au cours de la phase immune de réponse a l'agent infectieux, suggérant un phénomène immunitaire sous jacent, cependant, l'agent pathogène a pu être mis en évidence dans l'humeur aqueuse.

Dans notre série, l'exploration a la recherche d'une atteinte oculaire a été pratiquée chez quatre malades, avec constatation d'un œdème papillaire bilatéral et présence de corps flottants bilatéral au fond d'œil.

h) Signes divers :

Des complications rares sont possibles au cours de la leptospirose, ainsi, des douleurs abdominales, poly-adénopathies (cervicales, axillaires, et médiastinales), une éruption maculaire, maculopapuleuse, purpurique ou urticariennes fugace peut être observée, en général au niveau du tronc ou en position pré tibiale, chez 10 % des patients. Hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies diffuses ont été rapportées dans 10 % des cas. Une sténose aortique, arthrite réactionnelle, épидидymite, hypogonadisme masculin, sont également décrits.

Certaines manifestations concernent plus particulièrement l'enfant : la survenue d'une hypertension artérielle, d'une cholécystite non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un rash suivi de desquamation cutanée, et d'un choc cardiogénique. Cette symptomatologie peut faire évoquer à tort, chez l'enfant, un syndrome de Kawasaki.

Tripler Army Medical Center a Hawaii, a publié une série de 10 cas, (dont 8 étaient des enfants), ayant une pancréatite dans le cadre de la leptospirose [12].

Les patients ont présenté des douleurs abdominales pendant 3 à 11 jours, puis se sont améliorés sans séquelles pancréatiques malgré le recours à la nutrition parentérale totale chez quelques patients.

De ce fait, l'existence de douleurs abdominales, nausée, vomissements, au cours d'une leptospirose doit faire penser à l'évaluation de la fonction pancréatique.

Un cas de leptospirose simulant une gastro-entérite aigüe a été rapporté, par Alona Paz et al.

Par ailleurs, N.Othman et al, ont récemment rapporté un cas d'ichtyose observée au cours d'une leptospirose sévère chez un enfant de 8 ans en Malaisie.

Dans notre série, des douleurs abdominales diffuses ont été retrouvées chez 11 malades, une splénomégalie chez deux malades et une herpès labiale chez 1 malade.

Il est à noter qu'aucune symptomatologie clinique n'est spécifique d'un sérotype, cependant, certaines manifestations peuvent être observées plus fréquemment avec certains sérotypes. Souvent le sérovar participe à déterminer quelques manifestations cliniques caractéristiques, mais n'importe quel sérovar peut entraîner le même signe de la maladie.

Par exemple, l'ictère est observé chez 83% des patients ayant une infection à *L. icterohaemorrhagiae*, et 30% des patients infectés par *L. pomona*, un rash érythémateux pré tibial est noté chez les malades ayant une infection à *L. autumnalis*.

De même, les signes généraux sont fréquents chez les patients infectés par *L. grippityphosa*.

Un tel polymorphisme sémiologique, pose le problème de diagnostic différentiel avec un grand nombre de pathologies, ainsi, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, épidémiologiques, mais aussi biologiques ; en zone tempérée, c'est le contexte épidémiologique et le bilan biologique non spécifique (NFS, bilan inflammatoire) qui seront déterminants pour exclure l'hypothèse virale.

En zone tropicale, les diagnostics différentiels d'une arbovirose (dengue ++) et du paludisme sont au premier plan.

C. DISCUSSION DISCUSSION DES DONNEES BIOLOGIQUES :

1. Examens d'orientation :

a) Hémogramme :

L'hyperleucocytose et la thrombopénie sont des signes majeurs de

L'infection par les leptospires, notamment, mais non exclusivement, au cours des formes ictériques, elles sont rapportées par plusieurs auteurs, ainsi :

- Dans l'étude cas témoins menée en France, une thrombopénie a été retrouvée dans 74% des cas, avec hyperleucocytose dans 44% des cas.
- Dans la série de Katz et Effler, une hyperleucocytose a été retrouvée dans 37% des cas ayant une leptospirose confirmée, une thrombopénie inférieure à 140000/mm³ a été observée chez 58% des patients.
- Dans la série de L.Raptis et al, une thrombopénie a été retrouvée chez 77% des malades avec des extrêmes de 20-130 000/.L, et une hyperleucocytose (12-26 000 109/.L) dans 73% des cas.
- Dans la série de Panaphut et al, les taux moyens de l'hyperleucocytose et de la thrombopénie observés étaient respectivement 13.2 10⁹ /L +/- 5.5, et 66.9 10⁹ /L +/- 65.2.
- Dans la série de G. Chakurkar et al, une hyperleucocytose variant entre 15.1 et 34.6 10⁹/L a été retrouvée chez 21.4% des cas, et une thrombopénie variant entre 20 et 100 10⁹/L a été objectivée dans 78% des cas.
- Dans notre série, une hyperleucocytose a été retrouvée chez 21/30 malades soit 70% des cas, Le taux moyen des globules blancs a été de l'ordre de 15334 éléments/mm³, avec des extrêmes de 7000 et 41000 élément/mm³.

La thrombopénie, notée chez 63.3% de nos malades (19/30), avec un minimum de 5000/mm³.

L'hyperleucocytose est la manifestation hématologique la plus fréquente de la leptospirose, supérieure à >12 900 mm⁻³, elle est considérée comme un facteur de risque de mortalité impliquant un transfert des patients en réanimation.

Quant à elle, la thrombopénie représente le deuxième signe biologique majeur en faveur d'une leptospirose. Une thrombopénie profonde constitue un facteur de mauvais pronostic. Toutefois, le taux des plaquettes peut être normal.

L'association thrombocytopénie et insuffisance rénale est classique, mais n'est pas forcément de mauvais pronostic.

Dans la série de [72], une thrombopénie est retrouvée chez 81% des patients ayant développé une insuffisance rénale au cours de la leptospirose. L'existence d'une vascularite, la diminution de la production des plaquettes, l'excès de destruction

périphérique (auto-anticorps antiplaquette), et de consommation des plaquettes sont considérés être des causes potentielles de la thrombopénie.

b) La vitesse de sédimentation :

Un syndrome inflammatoire biologique est observé de façon notable au cours de la leptospirose, il existe dans plus de 50 % des cas, et il est souvent d'intensité modérée.

- Dans la série de V. Lhomme et al, la VS a été accélérée chez 56.3% des patients.
- Dans la série de Yersin et al, la VS a été augmentée dans 65.3% des cas, avec notamment une fréquence élevée de l'accélération de la VS parmi les cas confirmés de leptospirose que dans les cas non confirmés par sérologie.
- Dans notre série, la vitesse de sédimentation a été accélérée chez 25/30 malades soit 83.3% des cas.
- Il est à noter que le taux de la VS peut être accéléré également au cours des formes anictériques.

c) Taux sérique de créatine phosphokinase:

La majorité des patients ayant une leptospirose accusent des myalgies, et font une rhabdomyolyse modérée. Des cas de rhabdomyolyses sévères sont rapportés mais sont rares. L'augmentation des CPK chez les patients ayant un ictère avec élévation des transaminases doit évoquer le diagnostic de leptospirose plus que celui des hépatites virales [66]. Les mécanismes responsables de cette rhabdomyolyse sont encore à élucider, cependant quelques hypothèses avancées suggèrent le rôle d'exotoxines libérées par les leptospires entraînant des lésions musculaires directes, avec possibilité d'envahissement du muscle par les leptospires aboutissant à une inflammation et une destruction.

- Dans la série de D.Laurent et al. [38], Des myalgies avec augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) étaient décrites dans sept cas, soit 63.6%. Cette augmentation, couplée à une myoglobulinurie, témoigne de l'existence d'une rhabdomyolyse.

- Dans la série de Nardone et al. [3], 45% des malades avaient une augmentation des CPK sériques.
- Dans la série de Covic et al, 90% des malades (36/40) ayant des myalgies avaient un taux sérique de CPK augmenté.
- Dans la série de L. Raptis et al. [41], l'augmentation des CPK a été observée chez 82% des patients.
- Dans la série de Panaphut et al, on note l'absence de relation entre l'intensité de la rhabdomyolyse et la sévérité de l'insuffisance rénale, devinée par la similitude du taux des CPK chez les patients ayant nécessité ou non le recours à la dialyse, fait contradictoire à celui retrouvée par d'autres auteurs, ayant conclu que la rhabdomyolyse contribue au développement de l'insuffisance rénale.

d) Bilan rénal:

Le degré de l'insuffisance rénale doit être évalué chez tous les malades. L'élévation de l'urémie peut cependant être la conséquence d'une déshydratation. La créatinine est ainsi un indice plus fiable de la fonction rénale.

- Dans la série de Nardone et al, une créatininémie augmentée a été retrouvée dans 56% des cas.
- Dans la série de Katz et Effler, une augmentation de la créatinine sanguine a été retrouvée chez 50% des cas.
- Dans la série d'E.Libbrecht et al, l'élévation de la créatininémie a été notée dans 60% des cas.
- Dans la série de A. Borel et al, 45.4% des patients ont développé une augmentation de la créatinine sanguine.
- Dans la série de L.Raptis et al. [41], l'augmentation de la créatinine sérique a concerné 77% des malades.
- De même, dans notre série une élévation de la créatinine sanguine a été observée chez 19 malades soit 63.3% des cas.
- Dans la série de Civic et al, la plus large des séries européennes analysant 58 cas d'insuffisance rénale aiguë post leptospirose, une hématurie a été retrouvée chez 20.7% des malades, avec protéinurie chez 17.2 % des cas.

- Dans la série de Katz et Effler [67], l'hématurie a été notée dans 71% des cas, et la protéinurie a été signalée chez 52% des malades.

L'oligurie prolongée va de paire avec une perturbation des fonctions rénales excrétrices et les résidus du métabolisme s'accumulent dans l'organisme.

Les anomalies urinaires ne sont pas nécessairement proportionnelles à la gravité des lésions rénales et une insuffisance rénale peut évoluer vers la mort avec un minimum de troubles urinaires. Elle peut parfois se manifester alors que l'excrétion urinaire est restée normale (insuffisance rénales non oligurique).

e) Bilan hépatique :

Au cours des formes ictériques de la leptospirose, la fonction hépatique est marquée par une augmentation significative du taux de la bilirubine, l'élévation du taux des transaminases est moins importante, l'augmentation des phosphatases alcaline reste moins significative.

Dans notre série, l'atteinte hépatique était constante, avec perturbation du bilan hépatique chez 28/30 malades soit 93.3% des cas. Il s'agissait d'une augmentation des transaminases hépatiques notée chez 28 malades soit 93.3% des cas, et une hyper bilirubinémie chez 25/30 malades soit 83.3% des cas.

Ainsi, l'atteinte hépatique apparaît comme un élément d'orientation diagnostique particulièrement pertinent. Un tel constat a été noté dans diverses séries.

- Dans la série de Katz et Effler, 98% des malades avaient une hyper bilirubinémie.
- Dans la série de Nardone et al, une augmentation des ASAT et ALAT a été retrouvée dans 91% des cas.
- Pour la série de Covic et al, l'augmentation des transaminases a concerné 93% des patients.
- Dans la série de Raptis et al, la bilirubinémie a été élevée dans 95% des cas, et 45% des malades avaient une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).
- Dans la série de Laurent et al, une atteinte hépatique a été constamment retrouvée : cytololyse hépatique modérée (taux de transaminases entre deux et

sept fois la normale) chez l'ensemble des malades, hyper bilirubinémie dans 18.2% des cas.

f) Etude du liquide céphalo-rachidien :

Le syndrome neuro méningé est un des symptômes fondamentaux de la leptospirose allant de la simple raideur de la nuque à la méningite typique en passant par une modification des paramètres cytochimiques du liquide céphalorachidien.

La ponction lombaire, réalisée après évaluation du risque hémorragique lié à la profondeur de la thrombopénie, ramène habituellement un LCR de pression normale ou légèrement élevée, elle peut servir de moyen pour réduire l'intensité des céphalées.

L'examen du LCR peut montrer initialement une hypercellularité à prédominance lymphocytaire ou polymorphe, mais un examen tardif montre presque invariablement une prédominance lymphocytaire. La protéinorachie peut être normale ou augmentée, alors que la glycorachie est habituellement normale.

Chez les patients ayant un ictère sévère une xanthochromie peut survenir. Les anomalies du LCR sont fréquentes à la deuxième semaine de la maladie, et la pléocytose rachidienne peut persister pendant plusieurs semaines.

En fait, Les leptospires peuvent être isolés du LCR durant la deuxième semaine de la maladie ; 0,5 ml de LCR sont nécessaires pour la mise en culture.

- Dans la série de Nardone et al, des anomalies du LCR ont été observées chez 42% des malades.
- Dans la série de Laurent et al, aucun syndrome méningé franc n'a été observé, pour autant, une cellularité anormale du LCR (supérieure ou égale à cinq) a pu être mise en évidence dans 50 % des cas. La recherche des leptospires a été effectuée par culture à partir de 3 prélèvements de liquide céphalorachidien (LCR) dont deux présentaient une cellularité supérieure à 5/mm³ et s'est avérée positive dans l'un de ces deux derniers cas.
- Dans la série de Covic et al, un méningisme a été observé chez 16 patients (36.4%), dont l'étude du LCR révèle une pléocytose aseptique, normo glycorachique avec une protéinorachie à 50 mg/dl.
- Un des patients de la série d'Agésilas et al, avait en même temps une PCR effectuée à partir d'un prélèvement sanguin négative, et une PCR pratiquée sur le LCR positive, affirmant ainsi le diagnostic.

- Dans la série de Raptis et al, une ponction lombaire a été réalisée chez les patients ayant des signes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central; la pression du LCR était normale chez l'ensemble des patients et une pléocytose a polynucléaires a été notée. Les cultures a partir du LCR étaient négatives.
- Dans une autre série, les leucocytes au niveau du LCR variaient entre 4 et 89% lymphocytes et entre 2 et 93% neutrophiles, illustrant ainsi la variabilité de la réponse immune de l'hôte contre leptospira.
- Dans notre série, une raideur de la nuque a été notée chez 1 malade (3.3% des cas), toutefois, la ponction lombaire a été pratiquée chez trois malades seulement (10% des cas).

2. Examens de certitude:

Le diagnostic de certitude peut être bactériologique, (consiste en L'isolement des leptospires a partir des prélèvements des urines, sang, ou LCR), sérologique, ou moléculaire par PCR objectivant l'ADN des leptospires. En effet, il s'agit d'une recherche particulière, suivant la chronologie suivante: culture et/ou amplification génique (PCR) des la prise en charge du patient puis sérologie (a partir du 8eme jour pour le premier test). Ces trois approches sont complémentaires pour le diagnostic biologique de la leptospirose.

a) Diagnostic bactériologique:

En fait, une Leptospiremie survient durant la première phase de la maladie, débutant avant la déclaration des symptômes cliniques, et disparaissant habituellement avant la fin de la première semaine de la phase aiguë de la maladie.

Ainsi, les leptospires peuvent être isolés a partir du sang, LCR durant les premiers 7-10 jours de la maladie, et a partir des urines pendant la deuxième et la troisième semaine de la maladie.

En fait, les hémocultures effectuées au-delà du 10eme jour n'ont pas de valeur, puisque les leptospires sont presque disparus du sang, et les anticorps seront détectables permettant ainsi le sérodiagnostic. La culture est difficile, elle demande quelques semaines d'incubation (jusqu'a 2 mois), a une sensibilité diminuée, nécessite

des milieux complexes comme le milieu EMJH (Ellinghausen- McCollough modifié par Johnson et Harris), qui n'est disponible que dans quelques laboratoires cliniques.

Les prélèvements sanguins, faits dans des conditions d'asepsie, doivent être ensemencés, de préférence au lit du malade, dans des flacons contenant 5 ml du milieu spécial de culture des leptospires. Seules quelques gouttes de sang doivent être ajoutées aux flacons, un large inoculum inhibant la croissance des leptospires.

- Dans la série de Katz et Effler, 81/276 (29% des patients) ont été diagnostiqués par isolement des leptospires à partir du sang (66), urines (6), LCR (2), sang + urine (1), sang + LCR (1), 5 non spécifiques.
- Dans notre série, aucune hémoculture n'a été réalisée.

En fait, l'identification précise de l'espèce, du serogroupe et du Sérovars a un intérêt épidémiologique fondamental. Il relève d'un laboratoire de référence avec des méthodes sérologiques complexes et/ou moléculaires (sondes, électrophorèse en champ pulse).

Aucune étude de Sérovars n'a été faite dans notre série.

b) Diagnostic sérologique :

Celui-ci est réservé à quelques laboratoires avec la mise en œuvre de plusieurs techniques (ci-dessous). Il se positive vers les 8-10^{ème} jours après le début de la maladie. Les anticorps décroissent sur 3 à 6 mois, peuvent persister à des taux résiduels plusieurs années.

La cinétique des anticorps est indispensable (2 tests à 2 semaines d'intervalle) et son interprétation intègre les données chronologiques et cliniques.

En fait, la sérologie est utile quelle que soit l'expression clinique de cette zoonose, après la première semaine suivant l'exposition aux leptospires. Plusieurs techniques sérologiques ont été décrites : micro agglutination sur lame (MAT), réaction de fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, IFI [100, 101] et les tests sur bandelette [52, 102, 103]. Cependant, à côté de la réaction de référence (MAT), seul l'Elisa a un intérêt pour le diagnostic sérologique ; les autres réactions manquent de spécificité et de sensibilité [100].

(1) ELISA :

Ce test, qui utilise un antigène extrait de la souche *L. biflexa* Sérovars Patoc, est considéré comme une technique de dépistage. Il permet d'obtenir un résultat un peu plus précoce que le MAT (à partir du 6ème jour). Très sensible et spécifique, ce test présente l'avantage de pouvoir différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie dans la mesure où les anticorps séculaires des infections ou des immunisations antérieures ne sont pas détectés. L'Elisa permet de mettre en évidence des IgM, le titre seuil est fixé à 400. Pour certains sérogroupes (*Grippotyphosa*, *Australis*), l'Elisa IgM reste négatif.

(2) Test de micro agglutination :

Le test de micro agglutination (MAT) demeure la technique de référence [11]; il dérive de l'ancienne réaction d'agglutination-lyse (RAL) mise au point par Martin et Pettit en 1918. Ce test est utilisé pour la mise en évidence et le titrage des anticorps sériques mais aussi pour l'identification et le stéréotypage des souches isolées.

Il consiste en l'évaluation au microscope à fond noir du degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du malade. Il nécessite une batterie d'antigènes souches représentatives des principaux sérogroupes (20-23 antigènes).

C'est une technique complexe réservée aux laboratoires de référence. L'obtention en MAT d'un titre au 1/100 vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes constitue une réaction positive au seuil [5, 2, 20] mais ne permet en aucun cas d'affirmer qu'il s'agit d'une leptospirose sérologiquement confirmée.

L'examen d'un second sérum 8 à 10 jours plus tard est nécessaire pour mettre en évidence une ascension sérologique avec un titre supérieur ou égal d'au moins deux dilutions en cas de leptospirose évolutive. De même, une séroconversion sur deux prélèvements séquentiels peut être observée à partir d'un premier sérum précoce négatif en MAT.

Enfin, il faut signaler le rôle des antibiothérapies précoces qui ont été décrites comme pouvant minimiser voire décapiter la réponse humorale. Le test MAT devient négatif après six mois d'évolution.

- Dans notre série, le test de micro agglutination (sérologie de Martin et Pettit) a été faite chez 1 seul malade soit 3.3% des cas et il est revenu positive.
- Nous ne disposons pas au CHU Tlemcen de moyens permettant l'identification des différents sérotypes bactériens.
- Dans la série de Ooteman, 47/125 des patients (soit 37.6% des cas) étaient confirmés par MAT.
- Dans la série de Berlioz et al, la leptospirose a été confirmée chez 26% des patients : 4.9 % des malades étaient confirmés par PCR, et 21.3% par MAT.

3. Diagnostic moléculaire (PCR) :

Le diagnostic moléculaire par PCR peut être positif du deuxième au douzième jour de la maladie. La recherche s'effectue à partir du sérum, LCR, urines, humeur aqueuse, et même des prélèvements tissulaires (ante ou post mortem).

Les limites sont les faux négatifs (facteurs inhibiteurs de l'hôte contenus dans le prélèvement, charge bactérienne faible). Sa contribution est déterminante pour une évaluation fiable du niveau réel de l'endémie dans une géographique donnée.

L'amplification couplée à l'hybridation par une sonde complémentaire donne une sensibilité accrue. La séquence cible (331 Pb du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S) est spécifique du genre *Leptospira*, donc commune à toutes les souches de leptospires.

4. Autres examens complémentaires :

a) Signes radiologiques:

L'atteinte pulmonaire se traduit radiologiquement par des infiltrats pouvant être alvéolaires, plus ou moins confluent, ou interstitiels avec aspect en «verre dépoli». Parfois, on retrouvera des épanchements pleuraux, ou un aspect d'œdème aigu du poumon secondaire à une myocardite, une insuffisance rénale aiguë ou un SDRA sur hémorragie intra-alvéolaire aiguë. L'évolution la plus fréquente se fait spontanément vers la régression sans séquelles fonctionnelles en 6 à 10 jours.

Les signes radiologiques accompagnent habituellement les symptômes pulmonaires, néanmoins, ils peuvent être isolés. Ils s'observent fréquemment dans les 3 à 9 jours suivant le début des symptômes. Parfois ils sont plus précoces (24 heures après début des symptômes). L'existence d'un infiltrat radiologique est un facteur de mauvais pronostic.

- Dans la série de Tattevin et al, 17.6% des cas (6/34), avaient des signes radiologiques.
- Dans notre série, 3.3% des cas (N=10/30), avaient des anomalies radiologiques pulmonaires. Les principales anomalies retrouvées étaient à type d'un syndrome alvéolaire dans 20% des cas (2/10), un épanchement pleural liquidien dans 10% des cas (1/10), un syndrome alvéolo-interstitiel dans 10% des cas (1/10), un syndrome interstitiel dans 60% des cas (6/10), et une opacité parenchymateuse dans 10% des cas (1/10).

b) Echographie abdominale :

Une échographie abdominale est souvent réalisée dans les formes ictériques de la leptospirose. Son intérêt est d'éliminer une pathologie des voies biliaires.

- Dans la série de J.Guarner et al, la leptospirose s'est manifestée par une cholécystite aiguë non lithiasique chez deux patients.
- De même, V.H. Chong et al, ont rapporté un cas de leptospirose se révélant par une cholécystite non lithiasique avec pancréatite.
- Dans notre série, une cholécystite alithiasique a été objectivée chez 3 malades (10% des cas).

c) 3-ECG :

L'atteinte cardiaque au cours de la leptospirose, peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Les modifications électriques les plus fréquemment rencontrées sont : micro voltages des complexes QRS, élévation de l'onde T, sus décalage de ST. La bradycardie est le trouble du rythme le plus fréquemment observé. Des troubles du rythme supra ventriculaires (fibrillation auriculaire, flutter) et ventriculaires (extrasystoles

ventriculaires, tachycardie, voire fibrillation ventriculaire) ont été décrits, ainsi que des blocs de branche, traduisant une souffrance myocardique.

Ceci peut être aussi une conséquence des perturbations électrolytiques liées à l'insuffisance rénale. La présence de signes électrocardiographique est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.

- Dans la série de Raptis et al, un ECG a été réalisé chez tous les patients (N=22) quotidiennement. Des anomalies électriques ont été observées chez quatre malades (18% des cas).
- Dans la série de Covic et al, des anomalies de l'ECG ont été enregistrées chez 24.1% des cas.
- Dans notre série, un examen électrocardiographique a été réalisé chez tous les malades (soit 100% des cas). Différentes modifications électriques ont été notées dans 13.3% des cas (N=4/30) dont une ACFA paroxystique chez 3.3% des cas (N=1/30).

La présence de troubles de rythme, et/ou de repolarisation à l'ECG est considérée comme un facteur de mauvais pronostic.

VII. Modalités thérapeutiques :

Quel que soit le Sérovars en cause, les modalités de traitement sont les mêmes et comportent deux volets : le traitement étiologique et le traitement Symptomatique.

A. Traitement étiologique :

1. Traitement antibiotique :

a) Choix des antibiotiques :

Depuis plusieurs décennies, une controverse demeure au sujet du traitement des leptospiroses par antibiotiques du fait du peu d'études cas contrôlés disponibles.

Les études résumées dans le tableau n 19 montrent que la pénicilline est l'antibiotique majeur utilisé dans le traitement de la leptospirose à sa phase tardive.

Des études récentes encouragent l'utilisation des céphalosporines de troisième génération, habituellement la ceftriaxone mais aussi la cefotaxime.

Un cas de leptospirose traité par la ceftazidime a été également rapporté.

L'ampicilline et piperacilline sont également supportées. Les aminosides ont été historiquement considérés mais l'induction potentielle de néphrotoxicité exclut

leur utilisation dans la leptospirose. L'administration de la ciprofloxacine (avec Doxycycline) chez un patient ayant une leptospirose est également rapportée.

année/pays	antibiotique	Commentaires	résultats
1984, US (Army)	Doxycycline	Etude randomisée en double insu (Doxycycline versus placebo)	Amélioration de la durée et de la sévérité de la maladie. Effet sur la leptospirose.
1988, Barbados	Pénicilline	L'ictère est considéré comme signe de sévérité de la maladie.	Pas de bénéfice statistiquement significatif concernant la mortalité et l'évolution clinique. Effet noté sur la leptospirose.
1988, US Navy, Philippine	Pénicilline	Etude randomisée en double insu (pénicilline versus placebo) durée des symptômes >4 j=un critère d'inclusion, patients anuriques exclus.	Réduction de la durée de la maladie, pas de mortalité chez les cas traités et les témoins
2000, Brésil	pénicilline	Inclusion des patients ayant une insuffisance rénale	Aucun bénéfice sur la mortalité et la durée de la maladie.
2001, US (Hawaii)	Pénicilline, autres		Intérêt du traitement antibiotique dans la réduction de la durée de la maladie si administré avant le 8ème jour.
2003, Brésil	Pénicilline	Durée des symptômes >4jours, et score de l'OMS utilisé pour inclusion des patients.	Le taux de mortalité double chez les patients traités.
2003, Thaïlande	ceftriaxone		Durée de la fièvre et mortalité si traitement par Ceftriaxone comparables à la pénicilline.
2004, Thaïlande	Pénicilline, Doxycycline, cefotaxime		Cefotaxime et Doxycycline comparables à la pénicilline en mortalité et évolution de la maladie.
2006, Grèce	Ceftriaxone	Forme grave définie par au moins deux des atteintes suivantes : ictère, atteinte rénale, atteinte respiratoire, atteinte du SNC.	Pas de témoins. Ceftriaxone convenable. mortalité uniquement parmi les atteintes respiratoires et du SNC.

Tableau 11 : Etudes cliniques de l'antibiothérapie dans la leptospirose. (OMS)

Aussi, une étude récente menée en Inde [107], a montrée l'intérêt de L'azithromycine comme traitement antibiotique de la leptospirose ; en fait 72% des patients (491/682) ont répondu a l'azithromycine, avec une régression complète des symptômes cliniques. Chez 14.95% (102) des patients il eut uniquement une légère amélioration clinique, alors que 89 patients (13.05%) n'ont pas répondu au traitement.

La sensibilité des leptospire vis-à-vis de certaines autres molécules a été démontrée sur des modèles animaux. Il s'agit notamment de la moxalactam, érythromycine, clarythromycine, telithromycine, clindamycine, quinolones particulièrement ciprofloxacine et moxifloxacine, la streptomycine, Cefepime, Imipènème, aztreonam, cefdinir, et chloramphenicol.

Généralement, en l'absence d'antécédent allergique, le traitement de première intention doit faire intervenir la pénicilline G, administrée le plus précocement possible, par voie intraveineuse, une fois les prélèvements effectués.

La posologie recommandée est de 6 millions unités repartis en trois prises par 24 heures. La durée du traitement sera de 7 a 8 jours, mais pourra être prolongée selon la gravité de la maladie. Les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline) sont également efficaces. Les cephalosporines de troisième génération, d'efficacité variable, ne sont pas recommandées en raison du manque de données cliniques.

Chez l'homme, le bénéfice procure par le traitement antibiotique de la leptospirose a été démontré, en termes de durée d'hospitalisation, de durée du syndrome fébrile, d'élévation des taux de créatinine sérique et de prévention.

Une étude réalisée sur 42 patients randomisées en double aveugle, pénicilline versus placebo, confirmait l'utilité de l'antibiothérapie, même lorsqu'elle était mise en route tardivement. En cas d'allergie a la pénicilline, le traitement de choix est la Doxycycline, administrée par voie orale a la posologie de 200 mg par jour repartis en deux prises. Débutée dans les 4 jours qui suivent l'apparition des symptômes, elle réduit significativement la sévérité et la durée d'évolution de la maladie chez les patients présentant une forme de gravité modérée.

En revanche, elle ne semble pas influencer sur la mortalité, dans laquelle les facteurs liés à l'hôte jouent un rôle sans doute prépondérant. Les macrolides constituent également une alternative thérapeutique en cas de contre-indication des autres traitements.

Durant leurs séjours, un traitement antibiotique a été administré chez l'ensemble de nos malades, avec un délai moyen de 12 heures après leur admission, (Extrêmes 0 - 6j).

Ainsi, dans notre série, la Pénicilline G a été administrée chez 9 malades soit 30% des cas. 17 malades ont reçu une antibiothérapie à base de l'amoxicilline soit (56.6%). 4 autres malades ont reçu l'ampicilline soit (13.4%).

- Dans la série de Laurent et al, tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie. 63.6% (7/11) ont été traités d'emblée par pénicilline G après évocations cliniques du diagnostic. 18.2% des cas (2/11), ont reçu une monothérapie à base de pénicilline G. 36.4% (4/11) des patients ont bénéficié d'un relais oral quatre à cinq jours : par pénicilline V dans deux cas (18.2%), par amoxicilline dans un cas (9.1%) et par doxycycline dans un cas (9.1%).
- Dans un cas, l'aggravation progressive de l'atteinte respiratoire a conduit à modifier l'antibiothérapie pour l'association piperacilline tazobactam + ofloxacine. L'antibiothérapie a alors été poursuivie pendant dix jours en moyenne dans 63.6%.
- Dans 27.3% des cas (3/11), l'atteinte pulmonaire initiale a conduit d'emblée à prescrire une association bêta-lactamine + fluoroquinolone et la pénicilline G seule n'a été prescrite en relais que lorsque le diagnostic a pu être affirmé.
- Dans le dernier cas (1/11 soit 9.1%), le patient a été très rapidement transféré en réanimation et a bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre.
- Dans la série de Borel et al, une antibiothérapie a été administrée chez 77.3% des malades ; à noter que 22.8% (cinq patients) ont guéri sans traitement antibiotique.
- Dans la série de Libbrecht et al, tous les patients (N=6) ont reçu une antibiothérapie, les antibiotiques administrés étant la pénicilline G seule dans 50% des cas, pénicilline G et Rovamycine dans 16.7% des cas, l'amoxicilline+acide clavulanique dans 16.7% des cas, et l'amoxicilline seule dans 16.7% des cas également.
- Par ailleurs, plusieurs cas de réaction de type Jarisch-Herxheimer, (éruption cutanée liée à la lyse des leptospires) ont été décrites à l'introduction du traitement par pénicilline, ceci pouvant faire discuter l'indication d'une antibiothérapie dans les formes bénignes.

b) Posologie :

- Dans la série de Panaphut et al, la posologie de la Pénicilline G utilisée était de 1.5million unités par voie intraveineuse toutes les 6 heures, relayée par l'amoxicilline 500 mg trois fois par jour par voie orale. La doxycycline est administrée à la dose de 200 mg repartis en deux prises quotidiennes.
- Pour J. Clarissou et coll, l'antibiothérapie doit être administrée très tôt pour une efficacité certaine, la posologie de la Pénicilline G est de 6 millions UI/jour, aminopenicilline 1g toutes les 6heures, la doxycycline 200mg /j repartis en deux prises. Au stade immunologique, un traitement par pénicilline G 100 000 UI/kg/j pendant 7 jours est proposé.
- Pour A. Stefos et al, la Pénicilline G a été administrée a la dose de 4 M UI toutes les 6heures (16MUI/j).
- Dans notre série, la Pénicilline G a été administrée chez 9 malades soit 30% des cas, a la dose 10 millions unités par jour en 2 prises par voie intraveineuse directe.
- Pour Houpikian et ses collègues, la durée préconisée de traitement par la Pénicilline G est de 7 à 8 jours, mais pourra être prolongée selon la gravité de la maladie.
- L'antibiothérapie a base de la Pénicilline G a été poursuivie pendant dix jours en moyenne dans la série de Laurent et al.
- Pour la série de Covic et al, la durée de traitement chez les patients ayant une insuffisance rénale aigue est de 9 jours en moyenne avec des extrêmes de 1 et 22 jours.
- Dans notre série, la durée moyenne du traitement par Pénicilline G est de 11.6 jours (extrêmes de 3 a 24jours).

2. Traitement immunologique :

Dans les leptospiroses sévères, notamment lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire et rénale, le recours a des thérapeutiques immunologiques a pu être proposé, en raison du rôle important que semblent jouer les médiateurs du système immunitaire (cytokines) dans la physiopathologie de ces manifestations.

Ainsi les corticostéroïdes, les plasmaphèreses, ont été utilisées. Les inhibiteurs du tumor necrosis factor (TNF) sont également proposés par certains auteurs,

cependant un model expérimental récent note des lésions résiduelles plus sévères chez le groupe de souris ayant un déficit en récepteur du TNF alpha, indiquant ainsi le rôle important de cette cytokine dans la prévention précoce de la dissémination de l'infection et de l'apparition de lésions rénales sévères.

En ce qui concerne la corticothérapie, son efficacité au cours de Leptospiroses graves n'avait été rapportée jusqu'à récemment que ponctuellement. Les posologies utilisées sont élevées, immunosuppressives, allant de 500 mg (en bolus unique) à 1 g de méthylprednisolone pendant quatre jours.

En 2001, Trivedi et al, observent, parmi 13 patients, que les corticoïdes diminuent la mortalité en cas d'atteinte respiratoire et ce d'autant plus qu'ils sont administrés précocement.

En 2006, Shenoy et al, rapportent les résultats d'une première étude prospective qui confirment l'efficacité de la corticothérapie en cas d'atteinte respiratoire. Trente patients ont été inclus au cours d'une même épidémie : les 13 premiers n'ont pas reçu de corticothérapie alors que les 17 suivants ont reçu 1 g de méthylprednisolone pendant trois jours.

Dans le groupe ayant reçu une corticothérapie, la mortalité était fortement diminuée (17,7 % versus 61,5 %), y compris chez les patients les plus graves (33 % contre 86 %). Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude contrôlée et randomisée, il semble que l'efficacité de la corticothérapie pourrait être rapprochée de celle observée au cours de pneumocystoses hypoxémiantes chez les patients infectés par le VIH.

B. Traitement symptomatique :

Le traitement de la leptospirose diffère selon la sévérité et la durée des symptômes. Les malades ayant des symptômes modères ou bien une forme pseudo grippale requièrent uniquement un traitement symptomatique, mais doivent être sensibilisés et avertis pour reconsulter en cas d'apparition d'ictère, afin d'adapter le traitement. Les patients présentant une leptospirose anictériques Sévère, doivent être mis sous observation en milieu hospitalier avec surveillance rapprochée. La prise en charge des formes ictériques de la maladie nécessite l'hospitalisation.

En fait, le traitement symptomatique est propre à chaque complication. L'insuffisance rénale régresse le plus souvent spontanément, mais certains cas justifieront une hémodialyse ou une dialyse péritonéale temporaire. L'hémodialyse a

également permis d'améliorer le pronostic des rhabdomyolyses sévères. Les hémorragies massives, en particulier les hémorragies gastro-intestinales, peuvent être létales. Elles requièrent une prise en charge urgente en unité de soins intensifs. L'administration de vitamine K peut faire remonter le taux de Prothrombine. Les thrombopénies sévères pourront être corrigées soit par transfusions plaquettaires, soit par veinoglobulines à fortes doses.

Certains auteurs ont rapporté l'efficacité des corticostéroïdes en adjonction à l'antibiothérapie, notamment lors des thrombopénies sévères avec hémorragies.

Le syndrome de détresse respiratoire aigüe de l'adulte relève d'une ventilation mécanique en unité de soins intensifs. L'intérêt d'un bolus unique de 500 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse en cas d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse est rapporté. L'atteinte respiratoire reste cependant un facteur de pronostic défavorable qui double le taux de létalité de la maladie. En effet, les cas avec hémorragie pulmonaire présentent une difficulté particulière au traitement, ils ont souvent une hypoxémie résistante à la ventilation artificielle.

Les principes thérapeutiques de l'hémorragie pulmonaire au cours de la leptospirose sont peu élucidés, une étude menée par Pea et al, rapportent d'excellents résultats avec l'usage de la desmopressine, alors que d'autres auteurs suggèrent la corticothérapie ou l'inhalation de l'oxyde nitrique comme moyens bénéfiques de traitement.

Le succès de l'oxygénation membranaire extra corporelle (ECMO) dans la prise en charge d'une hémorragie pulmonaire a été rapporté par D. Arokianathan et al [90]. L'hémofiltration est utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les échanges plasmatiques sont utiles en cas d'ictère sévère et prolongé.

Pour Michot et al, le traitement est uniquement symptomatique en cas d'uvéite antérieure « isolée » révélatrice d'une leptospirose. En revanche, en cas de signes généraux ou d'atteinte viscérale associée (rénale, hépatique ou cardio-pulmonaire), un traitement antibiotique précoce systémique est requis par Doxycycline, cefotaxime ou pénicilline G.

Enfin, le traitement symptomatique des douleurs nécessite parfois le recours aux antalgiques majeurs. L'équilibration hydro électrolytique des patients est capitale, en faisant attention toutefois à ne pas surcharger la circulation en présence d'une oligurie.

Le tableau suivant illustre différents traitements symptomatiques ayant été utilisé par certains auteurs.

LA SERIE	traitement symptomatique
Sarkar [16]	Dialyse
Agasilas [28]	Transfusion sanguine.
Batjom [57]	Rééquilibration hydro électrolytique.
Panaphut [36]	Réhydratation intraveineuse, transfusion sanguine, Vasopresseurs, dialyse, apport médicamenteux Selon le besoin.
Laurent [38]	Epuration extra rénale.
Notre série	Rééquilibration hydro électrolytique, transfusion Sanguine, hémodialyse, traitement Médicamenteux selon le besoin.

Tableau 20 : Traitements symptomatiques administrés dans certaines séries

C. EVOLUTION :

Dans la majorité des cas, l'évolution de la leptospirose est favorable. Cependant, des formes sévères, conduisant au décès, sont rapportées dans la littérature. Le taux de mortalité varie de moins 5% a 40% des cas [38, 48, 5].

Des séquelles sont possibles. Ces dernières incluent fatigue chronique, manifestations neuropsychiatriques type céphalées, parésie, paralysie, troubles de l'humeur et dépression.

Dans certains cas, une uvéite et iridocyclite peuvent se révéler tardivement ; ces manifestations oculaires sont probablement attribuables a la persistance des leptospires au niveau de l'œil, ou elles sont a l'abri de la réponse immunitaire de l'hôte. La pathogénie de ces séquelles n'est pas encore élucidée.

Dans notre série, 20 malades (66.6% des cas) ont évolués favorablement, alors que 4 malades, (13.3% des cas) sont décédés.

Le tableau ci-dessous illustre certains taux de mortalités observés par quelques auteurs.

Série	taux de mortalité	Nbre total des malades	Principale cause de décès
Fairuz et al. [40]	10.2%	1060	insuffisance respiratoire
Sarkar et al. [16]	2%	101	-
Borel et al. [47]	4.5%	22	Défaillance polyviscerale
Taseva et al. [58]	11.6%	43	-
Vieira et al. [39]	27.4%	1024	-
Laurent et al [38]	9.1%	11	Insuffisance hépatocellulaire
Covic et al. [72]	26%	58	Insuffisance rénale Défaillance polyviscerale
Dans notre série	13.3%	30	-

Tableau 12: Taux de mortalité liée a la leptospirose dans certaines séries.

Le taux de mortalité reste faible dans notre série, il est lie a l'atteinte pulmonaire dans 2/3 des cas (66%) et a l'atteinte rénale dans 1/3 des cas (33.3%).

En fait, la mortalité au cours de la leptospirose dépend de plusieurs facteurs; elle est doublée en cas d'atteinte pulmonaire, et dépasse les 60 % en cas de SDRA

[48, 57], elle dépend des moyens de réanimation disponibles, mais elle est également liée à plusieurs facteurs de risque de mortalité rapportés dans la littérature.

Pour l'étude cohorte menée par Panaphut et coll, l'oligurie, l'hyperkaliémie, la présence de râles pulmonaires et d'hypotension chez des patients ayant une leptospirose, indiquent un haut risque de mortalité.

Les autres facteurs de pronostic défavorable relevés sont : l'âge avancé, la présence de troubles de conscience, la dyspnée, l'existence de troubles de la repolarisation sur l'ECG, l'existence de signes radiologiques, une hyperleucocytose supérieure à 13000/mm³ [6] ou à 12900/mm³ [87], un taux élevé de TNF α circulant, une thrombopénie profonde, une augmentation de la créatinémie, et des taux de transaminases supérieurs à 100 UI/L [6].

Dans notre série, on note la présence d'une atteinte pulmonaire, d'un syndrome hémorragique et d'une hyperleucocytose supérieure à

13000éléments/mm³ chez l'ensemble de nos décès. L'âge des patients est l'un des facteurs pronostiques souvent associés à des formes sévères de la maladie avec des taux élevés de mortalité [69]. Cependant, les décès enregistrés dans notre série, étaient d'âge moyen de 57.7 ans.

VIII. Conclusion :

La leptospirose est une anthroponose réémergente souvent sous diagnostiquée, de répartition mondiale. Elle présente un large spectre de manifestations cliniques, variable d'un simple syndrome pseudo grippal, forme de loin la plus fréquente et de bon pronostic, à l'atteinte pluri viscérale dont la forme clinique typique est le syndrome de Weil associant fièvre, ictère, insuffisance rénale et signes hémorragiques diffus. L'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire.

Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose.

Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. Ampicilline, Doxycycline et macrolides constituent des alternatives possibles.

La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique, mais des mesures prophylactiques individuelles, vaccination et chimio prophylaxie doivent être entreprises en Algérie pour un meilleur contrôle de la maladie, et une étude des Sérovars les plus fréquents en Algérie s'impose.

IX. Bibliographie :

1. Vijayachari P, Sugunan AP, Sharma S, Roy S, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Leptospirosis in the Andaman Islands. India. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2008; 102: 117-122.
2. Merien F, Berlioz-Arthaud A. La leptospirose: une zoonose sous surveillance en Nouvelle-Calédonie et dans le pacifique. Revue Francophone des Laboratoires 2005; 374: 45-50.
3. Nardone A, Campese C, Capek I. Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine Une étude cas-témoin. Rapport de l' institut national de médecine agricole et l' institut de veille sanitaire français 2000 ; 54p.
4. Michot JM, Lidove O, Boutboul D, Aguilar C, Merle H, Olindo S, Cabre P, Papo T. La leptospirose : une cause inhabituelle d' uvéite antérieure. La Revue de médecine interne 2007 ; doi: 10.1016/j.revmed.2007.03.008.
5. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control 2003; 122p.
6. Houpikian P, Perolat P, Baranton G, Brouqui P. Leptospiroses. Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-039-Q-10, 2002, 14 p.
7. Paul N. Levett T. Leptospirosis. Clinical Microbiology Reviews 2000; 14: 296-326.
8. Terpstra WJ. Historical perspectives in leptospirosis. Indian J Med Microbiol 2006; 24:316-320.
9. Rais H. la leptospirose a propos de 38 cas. Thèse de médecine, Rabat, 1997; n° 127, 97p.
10. Levillain A. La leptospirose aux Antilles. Mémoire de l' Ecole Nationale de la Sante Publique, France, 2001; 49p.
11. Paul N. Levett T. Leptospirosis: A forgotten zoonosis? Clinical and Applied Immunology Reviews 2004; 4: 435-448.
12. Hickey PW, Demers D. Leptospirosis, e-médecine Web MD, 2006; 9p.
Accessible sur www.emedecine.com/ped/topic1298.htm.
13. McKenzie JG, Shoff WH. Leptospirosis in Humans, WebMD, 2006; Accessible sur www.emedecine.com/emerg/topic856.htm.
14. Gompf SG, Diaz JD. Leptospirosis, Web MD, 2006; Accessible sur www.emedecine.com/med/topic1283.htm.
15. Plank R., Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. Microbes and Infection 2000; 2: 1265-1276.

16. Sarkar U. et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 605-610.
17. Baranton G, Postic D. Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10: 162-170.
18. Centre Nationale de leptospirose. Leptospirose. Données de Institut Pasteur 2007 ; 2p.
19. Catalina P. Leptospirose et entreprises. Conduite a tenir 2004 ; 5p.
20. PEROLAT P. Leptospira 2003 ; 9p.
21. Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, Van de Kemp H, Edwards CN, Jones SR, Prussia PR, Garrigues S, Terpstra WJ, Levett PN. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Research in Microbiology* 2003; 154: 581-586.
22. Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 284-292.
23. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 376-386.
24. Meaudre E, Asencio Y, Montcriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, Goutorbe P. Immunomodulation au cours d' un cas de leptospirose grave avec défaillance multi viscerale : échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes. *Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation* 2007 ; Article in Press, Corrected Proof.
25. Pereira MM, Da Silva JJ, Pinto MA, Da Silva MF, Machado MP, Lenzi HL. Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 13-20.
26. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, Spinosa C, da Silva MV.
Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response, *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 79-83.
27. Claudia de Abreu Fonseca, Marta Maria Geraldtes Teixeira, Eliete Calo Romeroc, Fatima Mitiko Tengand, Marcos Vinicius da Silvae, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda
Leptospira DNA detection for the diagnosis of human leptospirosis. *Journal of Infection* (2006) 52, 15-22.
28. Agesilas F, Gey F, Monbrunt A, Combes JC, Llanas B, Schlossmacher P, Gauzere BA. Leptospiroses de l' enfant a l' ile-de-la-Réunion : a propos de 16 cas. *Archives de pédiatrie* 2005; 12: 1344-1348.
29. Mohan Rao A. Preventive measures for leptospirosis: Rodent control. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 325-328.

30. Organisation Mondiale de la Sante (OMS). Relève épidémiologique hebdomadaire, 1999, 74 : 237-244.
31. G Pappas, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 28: 491- 496.
32. Pappas G et al. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. International Journal of Infectious Diseases. Article in Press, Corrected Proof. 2007.
33. Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. J Postgrad Med 2005; 51:174-178.
34. Données de l' Observatoire Régional d' Epidémiologie de la Région Fès- Boulmane.
35. Mazzar Z, Bijjou A, Maniar S. Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de la leptospirose. A propos de 32 cas hospitalisés au niveau de l' hôpital Al Ghassani de Fès 2001; 25p.
36. 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; 6: 52-59.
37. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory-confirmed cases, Am J Trop. Med Hyg. 2002; 66: 61-70.
38. Laurent D, Chirouze C, Galois AC, Lion C, May T, Rabaud C. La leptospirose : étude clinique et microbiologique a propos de 11 cas. Médecine et maladies infectieuses 2004; 34: 42-47
39. Vieira ML, Gama-Simoes MJ, Collares-PereiraM. Human leptospirosis in Portugal: a retrospective study of eighteen years. International Journal of Infectious Diseases 2006; 10: 378-386.
40. Fairuz A, Abdul Rani B, Ayu M, Hishamshah I. Epidemiology of human leptospirosis in Malaysia. 17th ECCMID / 25th ICC, (Kuala Lumpur, MY). Posters, 2005.
41. Raptis L., Pappas G., Akritidis N. Use of ceftriaxone in patients with severe leptospirosis. International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 28: 259- 261.
42. Berlioz-Arthaud A, Merien F, Baranton G. 2007. Bilan de 5 années de surveillance biologique de la Leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005). Bull. Soc. Pathol. Exot. 2007; in press.
43. Yanagihara Y, Villanueva SYM, Yoshida S, Okamoto Y, Masuzawa T. Current status of leptospirosis in Japan and Philippines. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2007; 30: 399-413.

44. Berlioz-Arthaud A, Kiedrzyński T, Singh N, Yvon JF, Roualen G, Coudert C, Uluiviti V. Multicentre survey of incidence and public health impact of leptospirosis in the Western Pacific. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 101: 714-721.
45. Yersin C, Bovet P, Me´Rien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean)
46. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74: 278-283.
47. Borel A, Nicolas X, Ansarf S, Le Berre R, Narbonne V, Pennec YL, Garre M. Particularités clinico- épidémiologiques de la leptospirose dans le Finistère. *Analyse rétrospective de 22 cas. Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130-S169
48. Sekkach Y, Qacif H, Jira M, El qatni M, El omri N, Ghafir D. Détresse respiratoire aigue révélatrice d' une leptospirose pulmonaire sévère. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 48-51.
49. Kupek E, de Sousa Santos Faversoni MC, de Souza Philippi JM. The relationship between rainfall and human leptospirosis in Florianopolis, Brazil, 1991-1996. *Br J Infect Dis* 2000; 4: 131-134.
50. 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* 2002; 55: 194-6.
51. Park SY et al. Brief Report: Leptospirosis after Flooding of a University Campus - Hawaii, 2004. *MMWR.* 2006; 55: 125-127.
52. Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Abdoel T, Smits HL. Evaluation of the
46. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74: 278-283.
47. Borel A, Nicolas X, Ansarf S, Le Berre R, Narbonne V, Pennec YL, Garre M. Particularités clinico- épidémiologiques de la leptospirose dans le Finistère. *Analyse rétrospective de 22 cas. Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130-S169
48. Sekkach Y, Qacif H, Jira M, El qatni M, El omri N, Ghafir D. Détresse respiratoire aigue révélatrice d' une leptospirose pulmonaire sévère. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 48-51.
49. Kupek E, de Sousa Santos Faversoni MC, de Souza Philippi JM. The relationship between rainfall and human leptospirosis in Florianopolis, Brazil, 1991-1996. *Br J Infect Dis* 2000; 4: 131-134.

50. 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* 2002; 55: 194-6.
51. Park SY et al. Brief Report: Leptospirosis after Flooding of a University Campus - Hawaii, 2004. *MMWR*. 2006; 55: 125-127.
52. Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Abdoel T, Smits HL. Evaluation of the clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42: 221-225.
53. Lhomme V, Grolier-Bois L, Jouannelle J, Elisabeth L. Leptospirose en Martinique de 1987 a 1992, bilan d'une étude épidémiologique, clinique et Biologique. *Med Mal Infect*. 1996; 26: 94-98.
54. Ribeiro MA, Cliquet MG, Santos MGS. Leptospirosis: a problem for Transfusion medicine? Serodiagnosis and Immunotherapy in *Infectious Disease* 1997; 8: 185-189.
55. Hasnain SE, Ahmed N. Reflection & Reaction. Leptospirosis. *Infectious Diseases* 2004; 4.
56. Branda AP, Camargo ED, Da Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic Agglutination Test for Rapid Diagnosis of Human Leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3138-3142. Clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42: 221-225.
53. Lhomme V, Grolier-Bois L, Jouannelle J, Elisabeth L. Leptospirose en Martinique de 1987 a 1992, bilan d'une étude épidémiologique, clinique et biologique. *Med Mal Infect*. 1996; 26: 94-98.
54. Ribeiro MA, Cliquet MG, Santos MGS. Leptospirosis: a problem for transfusion medicine? Serodiagnosis and Immunotherapy in *Infectious Disease* 1997; 8: 185-189.
55. Hasnain SE, Ahmed N. Reflection & Reaction. Leptospirosis. *Infectious Diseases* 2004; 4.
56. Branda AP, Camargo ED, Da Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic Agglutination Test for Rapid Diagnosis of Human Leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3138-3142.
57. Batjom E, Koulmann P, Grasser L, Rousseau J-M. Une étiologie rare de syndrome de détresse respiratoire aigue de l' adulte : la leptospirose. *Annales Françaises d' Anesthésie et de Réanimation* 2005; 24: 637-639.
58. Taseva E, Christova I, Gladnishka T. Epidemiological, clinical and serological features of human leptospirosis in Bulgaria in 2005(Sofia, BG).
59. Patel BK, Gandhi SJ, Desai DC. Clinico-epidemiological aspect of leptospirosis in South Gujarat. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 322-325.
60. Swapna RN, Tuteja U, Nair L, Sudarsana J. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 349-352.
61. Slack AT, Dohnt MF, Symonds ML, Smythe LD. The epidemiology of leptospirosis and the emergence of *Leptospira borgpetersenii* serovar Arborea in Queensland, Australia, 1998-2004, *Epidemiol. Infect* 2006; 11: 1-9.

62. Rodriguez-Gonzalez I, Fillonneau C, Blanchet B, Suard I, Catilina Pb, André- Fontaine G. Etude de l'efficacité du vaccin SpiroleptR contre la leptospirose par la protection passive de rongeurs de laboratoire. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: 196-200.
63. Thornley TC, Baker M, Weinstein P, Maas E. Changing epidemiology of human leptospirosis in New Zealand, *Epidemiol. Infect* 2002; 128: 29-36.
64. Costa Ooteman M, Ravara Vago A, Cota Koury M. Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis. *Journal of Microbiological Methods* 2006; 65: 247-257.
65. Ganoza CA, Matthias MA, Collins-Richards D, Brouwer KC, Cunningham CB, et al. Determining Risk for Severe Leptospirosis by Molecular Analysis of Environmental Surface Waters for Pathogenic *Leptospira*. *PLoS Med* 2006; 3: e308.
66. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig. Eduardo Gotuzzo, and Joseph M Vinetz, Leptospirosis: a zoonotic disease of global Importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757-71.
67. Katz AR, Effler PV. "Probable" Versus "Confirmed" Leptospirosis: An Epidemiologic and Clinical Comparison Utilizing a Surveillance Case Classification. *Ann Epidemiol* 2003; 13:196-203.
68. Turhana V, Atasoyu EM, Kucukardali Y, Polat E, Cesur T, Cavuslu S. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage *Journal of Infection* 2006; 52: e1-e2
69. Richecoeur M, Klotz F, Nicand E. Icteres et maladies infectieuses. *Encycl Med Chir (Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8-003-A-80, 2001, 9 p.*
70. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1834-41.
71. Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis Presenting as Diffuse Alveolar Hemorrhage: Case Report and Literature Review. *Chest* 2003; 123: 639-643.
72. Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A Retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1128-1134.
73. Khosravi M, Bastani B. Acute Renal Failure Due to Leptospirosis in a Renal Transplant Recipient: A Brief Review of the Literature. *Transplantation Proceedings, 2007; 39: 1263-1266.*
74. Andrade L, Rodrigues AC, Talita Jr, Sanches RC, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F586-F592.

75. Bishara J, Amitay E, Barnea A, et al: Epidemiological and clinical features of leptospirosis in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:50.
76. Chakurkar G, Vaideeswar P, Pandit SP, Divate SA. Cardiovascular lesions in leptospirosis: An autopsy study. *Journal of Infection. The British Infection Society* 2007; Article in Press, Corrected Proof.
77. Tramoni G, Clement HJ, Lopez F, Viale JP. Une cause inhabituelle D'hémorragie de la délivrance : la leptospirose An unusual case of post partum haemorrhage: leptospirosis infection. *Revue Francophone des Laboratoires* 2007 ; 2007 : 17.
78. Turhan V, Guney Senol M, Sonmez G, Oncul O, Cavuslu S, Tanridag O. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *Journal of Infection* 2006; 53: e247-e249.
79. Bharucha NE, Bharucha EP. Infections of nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1074-5. 80. Panicker JN, Mammachan R, Jayakumar RV. Primary neuroleptospirosis. *Post Grad Med J* 2001; 77: 589-90.
81. Grossi O, Boutoille D, Raffi E. UNE CAUSE RARE DE POLYRADICULONEVRITE AIGUE. *Médecine et maladies infectieuses* 2004 ; 34: S130-S169.
82. Maldonado F, Portier H, Kisterman JP. Bilateral facial palsy in a case of leptospirosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 386-388.
83. Sharma OP, Eltahir N, Roy M. Facial palsy in a patient with leptospirosis: causal or accidental. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 104-106.
84. Souza AL, Sztajn bok J, Spichler A, Carvalho SM, Penalva de Oliveira AC, Seguro AC. Peripheral nerve palsy in a case of leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100: 701-703.
85. Finsterer J, Stollberger C, Sehnal E, Stanek G. Mild leptospirosis with three-year persistence of IgG- and IgM-antibodies, initially manifesting as carpal tunnel syndrome. *Journal of Infection* 2005; 51: E67-E70
86. Semiz UB, Turhan V, Basoglu C, Oner O, Ebring S, Cetin M. Leptospirosis presenting with mania and psychosis: four consecutive cases seen in a military hospital in Turkey. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 2005; 35: 299 - 305.
87. Clarissou J, Le Calvez J-F, Desbouchages L, Ayoub N, Troche G, Priolet B, Bruneel F, Guezennec P, Petitpretz P, Bedos J-P. Leptospirose ictero-hémorragique « post traumatique » compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 609-13.
88. Wagenaar JFP, Vries PJ, Hartskeerl RA. Leptospirosis with Pulmonary Hemorrhage, Caused by a New Strain of Serovar Lai: Langkawi. *J Travel Med.* 2005; 11: 379-382.

89. Marquez-Martin E, Valera-Bestard B, Luque-Marquez R, Alarcon-Gonzalez A. Lung Involvement in Leptospirosis. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 202- 204.
90. Arokianathana D, Trowera K, Poobonib S, Sosnowskib A, Mossa P, Thakera H. Leptospirosis: a case report of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. *Journal of Infection* 2005; 50: 158-162.
91. Tattevin P, Jaureguiberry S, Dupont M, Ievelle G, Flicoteaux R, Arvieux C, Michelet C. Leptospirose avec atteinte respiratoire: Etude Rétrospective de 9 patients. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130-S169.
92. Singh SS, Vijajachari P, Sinha A et al. Clinico-epidemiological study of hospitalised cases of severe leptospirosis. *Indian J Med Res* 1999; 109: 94- 99.
93. Paz A, Krimerman S, Potasman I. Leptospirosis masquerading as infectious enteritis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2004; 2: 89-91.
94. Othman N, Intan HI, Yip CW, Alias M, Amran F. Severe Leptospirosis with Unusual Manifestation. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007; 53: 55-58.
95. Erdinc FS, Koruk ST, Hatipoglu CA, Kinikli S, Demiroz AP. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: Mild to severe complications. *Journal of Infection* 2006; 52: e45- e48.
96. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality, *Clin Infect Dis* 1997; 25: 720-724.
97. Libbrecht E, Simon G, Soto B, Croix JC, Roger M, Fur A. CAS GROUPES DE LEPTOSPIROSE DANS L'AUBE RETOUR SUR UN ETE CANICULAIRE. *Médecine et maladies infectieuses* 2004 ; 34: S130-S169.
98. Maas E, Jones M. Leptospirosis in New Zealand: Epidemiology and Diagnosis. *Lab link* 2000; 8.
99. Marotto PC, Marotto MS, Santos DL, Souza TN, Seguro AC, Outcome of leptospirosis in children, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 56: 307-310.
100. Taoudi ND, Maslin J, Dubrous P, Garnotel E. Apports et limites des sérologies bactériennes en pathologie infectieuse. *Revue Française des Laboratoires* 2004 ; N ° 366.
101. Agudelo-Florez P, Restrepo M, Lotero MA. Evaluation of indirect immunofluorescence assay for diagnosis of human leptospirosis. *Biomedica.* 2006; 26: 216-23.
102. Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Hussein Gasem M, Yersin C, Sasaki D, Pujianto B, Vestering M, Abdoel TH, Gussenhoven GC. Lateral- Flow Assay for Rapid Serodiagnosis of Human Leptospirosis. *Clin Diagn Lab Imm* 2001; 43: 166-169.
103. Kerr C, Venter A. Simple leptospirosis test. *Trends in microbiology* 2001; 9: 313.
104. Guarner J, Shieh W, Morgan J, Bragg SL, Bajani MD, Tappero JW, Zaki SR. Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon. *Human Pathology* 2001; 32 : 750-752.

105. Chong VH, Goh SK. Leptospirosis Presenting as Acute Acalculous Cholecystitis and Pancreatitis. *Annals Academy of Medicine* 2007; 36: 3.
106. Anselmo M, De Leo P, Calcagno G, Donelli E, Tirota A, Menardo G. Ceftazidime in the treatment of Weil's disease. *Infez Med* 2000; 8: 106-9 [in Italian].
107. Ghose M, Maulana AB, Mohamed Ali MG, Sarasa VD. A two-year study of the efficacy of azithromycin in the treatment of leptospirosis in humans. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 345-346
108. Aggelos Stefos, Sarah P. Georgiadou, Chrisoula Gioti, Argirios Loukopoulos, Maria Ioannou, Spyros Pournaras, Georgios N. Dalekos. Leptospirosis and pancytopenia: two case reports and review of the literature. *Journal of Infection* 2005; 51: e277-e280.
109. Daniel A. Athanazio, Cleiton S. Santos, Andreia C. Santos, Flavia W.C. McBride, Mitermayer G. Reis. Experimental infection in tumor necrosis factor alpha receptor, interferon gamma and interleukin 4 deficient mice by pathogenic *Leptospira interrogans* *Acta Tropica* 2008; 105: 95-98.
110. Trivedi SV, Chavda RK, Wadia PZ, Sheth V, Bhagade PN, Trivedi SP et al. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 901-903. 111. Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhalgat PS, Juvale NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone, *Postgrad Med J* 2006; 82: 602-606.
112. Pea L, Roda L, Boussaud V, Lonjon B. Desmopressin therapy for massive hemoptysis associated with severe leptospirosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 726-8.
113. 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: 249- 255.
114. Direction generale de la sante Comite technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Edition 2006.
115. Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. *J Postgrad Med* 2005; 51:210-4.
116. Chang Y, Chen C-S, Palaniappan RUM, He H, McDonough SP, Barr SC. Yan W, Faisal SM, Pan M, Chang C-F. Immunogenicity of the recombinant leptospiral putative outer membrane proteins as vaccine candidates *Vaccine* 2007; 25: 8190-8197
117. *Revue Francophone des Laboratoires*. The OmpA-like protein Lea22 is essential for leptospiral virulence. *PLoS Pathogens* 2007. 2007 ; N°396# 1 7.
118. La leptospirose ictero-hémorragique (à propos de 69 cas) thèse de Lamrani Alaoui Ghita.