

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 081239 9

Année 2002

Thèse N° 1661...
1

**LA LEPTOSPIROSE , REVUE DE LA LITTÉRATURE
A PROPOS D'UN CAS.**

THESE

POUR LE DIPLÔME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 15 novembre 2002
Par

Séverine GODARD
née le 22 juin 1973 , à Poitiers

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur WEINBRECK Pierre

Président

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth

Juge

Monsieur le Professeur DUMONT Daniel

Juge

Monsieur le Professeur BUCHON Daniel

Juge

Madame le Docteur DEVESA MANSOUR Dominique

Membre invité

Madame le Docteur MITREA Liliana

Membre invité

LISTE DES PROFESSEURS A INSERER DANS VOTRE THESE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSEESSEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERONTOLOGIE CLINIQUE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE – CHIRURGIE UROLOGIQUE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LEGER Jean-Marie	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE

MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET GENETIQUE MOLECULAIRE
MEDECINE INTERNE B, ENDOCRINOLOGIE
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

A Antoine et Georges ,

pour tout le bonheur et l'amour qu'ils m'apportent .

A ma mère ,

que ce travail soit pour elle le témoignage de mon affection et d'une profonde reconnaissance .

A toute ma famille , avec toute mon affection .

A notre président de thèse ,

Monsieur le Professeur WEINBRECK
Professeur des Universités de Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Chef de service .

Vous nous faites l'honneur d'accepter la
présidence de ce jury de thèse , à cette occasion ,
soyez assuré de notre gratitude et de notre
profond respect .

A nos juges ,

Madame le Professeur VIDAL
Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Monsieur le Professeur DUMONT
Professeur des Universités de Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Monsieur le Professeur BUCHON
Professeur des Universités de Médecine Générale
Professeur associé à mi-temps

Pour votre enseignement .
Nous vous remercions de l'intérêt porté à ce
travail que vous nous faites l'honneur de juger .

A Madame le Docteur MITREA
Assistant des Hôpitaux,

Que ce travail soit le témoignage de mon
affection .

A notre directeur de thèse ,

Madame le Docteur DEVESA MANSOUR
Médecin des Hôpitaux,

Qui m'a confié ce sujet de thèse .
Merci pour le soutien et les conseils apportés tout
au long de ce travail , sois assurée de ma
profonde estime .

PLAN

INTRODUCTION

PRESENTATION DU CAS

I. IDENTITE/ PROFESSION / MODE DE VIE / FACTEURS DE RISQUE /LOISIRS / ANTECEDENTS / HABITUS

II. PREMIERE HOSPITALISATION DU 15 AU 24 /10/01

III. DEUXIEME HOSPITALISATION DE JOUR LE 7/11/01

IV. TROISIEME HOSPITALISATION DE JOUR LE 28/05/02

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. HISTORIQUE

II. EPIDEMIOLOGIE

II.1. Epidémiologie descriptive

II. 1. 1. Dans le monde

II. 1. 2. En France

II. 1. 2. 1. Répartition géographique

II. 1. 2. 2. Répartition saisonnière

II. 1. 2. 3. Réceptivité de l'homme

II. 1. 2. 4. Etude sérologique

II. 2. Les sources de l'infection

II. 2. 1. Le réservoir

II. 2. 2. Milieu extérieur et transmission

II. 2. 3. Types d'exposition

III. MICROBIOLOGIE

III. 1. Taxonomie

III. 2. Morphologie

III. 3. Métabolisme

III. 4. Génome

III. 5. Structure antigénique

III. 6. Pathogénie et virulence

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

I. GENERALITES

II. INCUBATION ET PHASE DE DEBUT

III. PHASE D'ETAT

III. 1. Syndrome infectieux et algique

III. 2. Atteintes viscérales

III. 2. 1. Manifestations digestives

a) Atteinte hépatique

b) Troubles mineurs

c) Formes pseudo-chirurgicales

III. 2. 2. Manifestations rénales

III. 2. 3. Atteintes pulmonaires

III. 2. 4. Atteintes cardio-vasculaires

III. 2. 5. Atteintes neurologiques

III. 2. 6. Atteintes musculaires

III. 2. 7. Atteintes oculaires

III. 2. 8. Manifestations hémorragiques

IV. FORMES CLINIQUES

IV. 1. Forme anictérique

IV. 2. Forme ictérique

IV. 3. Formes cliniques particulières

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- II. 1. Le syndrome inflammatoire
- II. 2. Les anomalies de l'hémogramme
- II. 3. Les troubles ioniques
- II. 4. Les troubles lipidiques
- II. 5. Les troubles de la fonction rénale
- II. 6. La rhabdomyolyse
- II. 7. Les troubles du métabolisme hépatique et pancréatique

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE SPECIFIQUE

- III. 1. Diagnostic bactériologique
 - III. 1. 1. Examen direct
 - III. 1. 2. Culture
- III. 2. Diagnostic sérologique
 - III. 2. 1. Tests présomptifs
 - III. 2. 2. Test de confirmation ou réaction de micro-agglutination test (MAT)
- III. 3. Diagnostic par amplification génique

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

I. LA FORME ANICTERIQUE

II. LA FORME ICTERIQUE

III. LES FORMES PARTICULIERES

TRAITEMENT

I. TRAITEMENT CURATIF

- I. 1. Antibiothérapie
- I. 2. Traitement symptomatique

II. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

- II. 1. Mesures collectives
- II. 2. Mesures individuelles
 - II. 2. 1. Le port d'équipement de protection individuel
 - II. 2. 2. L'antibioprophylaxie
 - II. 2. 3. La vaccination

EVOLUTION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

GLOSSAIRE

INTRODUCTION

Durant un stage de résidanat dans le service de Médecine Interne du CH Guéret , l'histoire clinique d'un patient a suscité notre intérêt . Nous avons réalisé la difficulté à poser un diagnostic face à une maladie peu fréquente , aux expressions cliniques polymorphes , pouvant aller d'un syndrome grippal à une défaillance multi-viscérale .

La **leptospirose** est une zoonose* causée par un spirochète du genre *Leptospira* à laquelle il faut penser face à une population dite « à risque » , à savoir exposée de par sa profession ou ses activités de loisirs nautiques .

Notre étude portera sur la description de l'épidémiologie , de la microbiologie , des signes cliniques et biologiques de la maladie à travers notre observation clinique et la revue de la littérature .

Par la suite , nous tenterons de lister les diagnostics différentiels .

Enfin , nous évoquerons le traitement et surtout les mesures prophylactiques de cette pathologie.

* cf GLOSSAIRE

PRESENTATION DU CAS

**I. IDENTITE / PROFESSION / MODE DE VIE
/LOISIRS/ FACTEURS DE RISQUE / ANTECEDENTS
/ HABITUS .**

Identité : Monsieur N
Né le 5/03/1954 en Creuse.

Profession: Artisan chauffagiste-plombier.
Régime d'assurance maladie : AGF du Limousin.
Mutuelle : Groupama.

Mode de vie: Marié , vit avec son épouse .
Sans enfant.
Animaux domestiques : quatre chiens.

Loisirs : Chasseur.
Ne pratique ni les sports nautiques(canoë-kayak ,
dériveur , planche à voile , rafting , canyoning), ni
la pêche.
Pas de notion de chute accidentelle en eaux douces.

Facteurs de risque vasculaire :
Pas de tabac.
Pas d'alcool.
Pas de dyslipidémie.
Pas d'hypertension artérielle.
Pas de terrain atopique.
Absence de transfusion.

Antécédents médicaux :

Hépatite virale A à l'âge de 13 ans.

Rhumatisme articulaire aiguë à l'âge de
15ans traité par antibiothérapie.

Habitus :

Chauffagiste-plombier depuis 1969 , utilisant des
produits toxiques tel que le décapant Névox 200
(Applications : soudage autogène
particulièrement recommandé avant brasage des
métaux cuivreux et ferreux) .

Position à genou fréquente de par sa profession
responsable de lombalgies chroniques traitées par
auto-médication (AINS).

II . PREMIERE HOSPITALISATION DU 15 AU 24 OCTOBRE 2001.

Le 13 octobre 2001, Monsieur N présente brutalement des lombalgies et un ictère fébrile pour lesquels il consulte le médecin de garde . Celui-ci , devant cette symptomatologie et la notion d'urines foncées , lui prescrit un traitement par Noroxine, Bi-profenid, Coltramyl et Efferalgan.

Quarante-huit heures après , devant la persistance des signes cliniques , son médecin traitant l'adresse au service de Médecine Interne du CH Guéret .

A l'admission dans le service:

Les constantes hémodynamiques sont :

TA: 130/80mmHg

Pouls: 64/min

Température : 38.1°C

L'interrogatoire retrouve des signes fonctionnels :

- une asthénie
- des frissons
- des céphalées
- des myalgies diffuses , des dorsalgies et des lombalgies s'accompagnant de gonalgies.

Le patient dit , de plus , avoir présenté un épisode de selles noires.

A l'examen clinique , il existe :

- un ictère cutanéomuqueux
- des urines hyperchromes
- une discrète hépatomégalie estimée à deux travers de doigt du rebord costal et la palpation du pôle inférieur de la rate à l'inspiration profonde
- l'examen cardio-pulmonaire est normal
- l'examen neurologique ne retrouvait ni raideur de nuque , ni photophobie
- pas d'adénopathie.

Le bilan biologique retrouve un syndrome inflammatoire , une cytolysse , une cholestase et une hypertriglycémie .

	J1: le15/10/01	Valeurs normales
Leucocytes	3990	4000à10.000/mm ³
Hémoglobine	14	13à17g/l
Plaquettes	172.000	150.000à400.000/mm ³
VS	55	0 à 7mm
CRP	131	Inférieur à 10mg/l
Haptoglobine	3.3	0.79à2.09g/l
Fibrinogène	7.90	2à4.5g/l
Ferritine		8à44µg/l
Sodium	138	136à145mmol/l
Potassium	3.5	3.5à4.9mmol/l
Urée	10.62	1.67à8.35mmol/l
Créatinine	103	71à132µmol/l
Triglycérides	2.71	0.57à1.71mmol/l
TGO	131	0à37UI/l
TGP	171	0à40UI/l
GammaGT	606	0à60UI/l
P.alcalines	527	72à182UI/l
Bilirubine Totale	91	10à17µmol/l
Bilirubine Directe	59	0à8.6µmol/l
TP	100	70à100%
amylase	35	10à100UI/l

Les examens complémentaires :

- ECG: normal.
- Radiographie pulmonaire : pas de foyer pleuro-parenchymateux décelable.
- ECBU : hématurie microscopique.
- Proteinurie des 24 heures à 0.15g/l (valeur normale de 0.05 à 0.16g/l).
- Echographie abdominale : hépato-splénomégalie et dilatation des voies biliaires intra-hépatiques gauches
- Ponction lombaire non réalisée car refusée par notre patient.

Devant la symptomatologie , les résultats biologiques , la présence d'une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques gauches et d'une hépato-splénomégalie à l'échographie , l'hypothèse première évoquée fut celle d'une hépatite . Plusieurs étiologies furent envisagées :

- Maladie de Wilson : mais le dosage de la cuprémie, de la céruloplasmine et le fond d'œil étaient normaux.
- Origine auto-immune : la recherche des anticorps antimuscles lisses et antiLKM1 était négative .
- Cause médicamenteuse : notion d'automédication par Bi-profenid à fortes doses en raison de lombalgies anciennes, non retenue devant la présence de la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques gauches à l'échographie abdominale.
- Cause toxique : la composition chimique du décapant Nevax est la suivante :
 - fluorure de potassium
 - acide borique
 - carbonate de potassium
 - fluoborate de potassium
 - eau

[Annexe 1]

-Origine infectieuse mais :

- 3 hémocultures négatives.
- échographie cardiaque trans-thoracique : sans anomalie.
- ECBU: stérile.
- Sérologies HVA , HVB , HVC , HIV , CMV, Herpès virus et EBV négatives.

Secondairement , devant l'association d'une hyperferritinémie et d'une hypertriglycéridémie , le diagnostic d'un syndrome d'activation monocytemacrophagique (ou hémophagocytose) fut évoqué .

Le tableau clinique de ce syndrome peut associer :

- une fièvre et une altération de l'état général,
- une organomégalie,
- des signes cutanés (dont un ictère),
- des signes neurologiques ,
- et des oedèmes.

Sur le plan biologique , on peut observer au cours de ce syndrome:

- une thrombopénie , une anémie et fréquemment une lymphopénie,
- une diminution du fibrinogène et un allongement du TP,
- une cytolyse , une cholestase et une élévation des LDH,
- une hypertriglycéridémie,
- une hyperferritinémie,
- une hyponatrémie et une hypoalbuminémie.

Le diagnostic de syndrome d'activation monocytemacrophagique repose sur la mise en évidence d'images d'hémophagocytose au myélogramme ou au niveau de la biopsie ostéo-médullaire , associé au tableau clinique et biologique précédemment cité .

En l'absence d'anémie et de thrombopénie , nous n'avons pas réalisé de myélogramme et le diagnostic ne fut donc pas retenu .

Le bilan biologique de Monsieur N retrouvait:

	Le 16/10/01	Valeurs normales
Leucocytes	5830	4.000-10.000/mm ³
Lymphocytes	874	1.000-5.000/mm ³
Hémoglobine	13	13-17g/dl
Plaquettes	194.000	150à400.000/mm ³
fibrinogène	7.05	2à4.5g/l
TP	100	70à100%
TGO	85	0à37UI/l
TGP	139	0à40UI/l
GammaGT	550	0à60UI/l
P. alcalines	550	72à182UI/l
Bilirubine totale	29	0à17µmol/l
LDH	304	230à460UI/l
Triglycérides	2.12	0.57à1.71mmol/l
Ferritine	1433	8à440µg/l
Sodium	138	136à145mmol/l
Albumine	28.6	36à48g/l

Evolution dans le service (du 16 au 19 octobre 2001):

[Annexe 2]

-persistance de la fièvre et des céphalées pendant 72 heures, les céphalées étant soulagées par du paracétamol .

Devant la profession de notre patient , nous avons repris l'interrogatoire , retrouvant ainsi une notion de contact avec des déjections de rats , ceci motivant :

1)la réalisation d'une sérologie des leptospiroses , ainsi que la recherche à l'examen direct et la culture des leptospires.

2)l'instauration d'une antibiothérapie par Clamoxyl à raison de 3 g/24 heures , par voie orale .

[Annexe 3]

Nous constatons alors , dès le lendemain , la disparition du syndrome algique et une normalisation de la température.

La recherche de leptospires à l'examen direct au microscope à fond noir et la mise en culture s'avéraient être négatives .

[Annexe 4]

Notre patient a quitté le service de Médecine Interne le 24 octobre 2001 avec une ordonnance de Clamoxyl à raison de 3 g/24 heures, pour une durée de 8 jours et un arrêt de travail de 15 jours .

Quelques jours après sa sortie , la réaction de micro-agglutination nous est revenue , retrouvant un taux d'anticorps faible et non significatif pour le sérogroupe* *Grippotyphosa* [Annexe 5].

III. DEUXIEME HOSPITALISATION DE JOUR LE 7 NOVEMBRE 2001.

L'examen clinique s'avérait être normal .On notait , en particulier , la disparition de l'asthénie , de l'hépatosplénomégalie et de l'ictère cutanéomuqueux(régressif quelques jours après sa sortie).

Le bilan biologique retrouvait :

	J24 le7/11	J1 le15/10	Valeurs normales
Leucocytes	3610	3990	4000-10.000mm ³
Hémoglobine	14.5	14	13-17g/dl
Plaquettes	173.000	172.000	150.000-400.000/mm ³
VS		55	0-7mm
CRP	0	131	Inf à 10mg/l
Haptoglobine	1.3	3.3	0.79-2.09g/l
Fibrinogène	3.33	7.9	2-4.5g/l
Ferritine	798	1433	8-440µg/l
Triglycérides	1.7	2.71	0.57-1.17mmol/l
TGO	21	131	0-37UI/l
TGP	26	171	0-40UI/l
GammaGT	130	606	0-60UI/l
P.alcalines	198	527	72-182UI/l
Bilirubine Totale	15	91	10-17µmol/l
Bilirubine Directe	10	59	0-8.6µmol/l

La nouvelle échographie abdominale révélait la persistance de la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques gauches.

Le bilan sérologique des leptospiroses était renouvelé et une sérologie de la distomatose demandée .

La sérologie de la Douve s'est avérée être négative et la réaction de micro-agglutination du 7/11/01 a confirmé le diagnostic de leptospirose à *Grippotyphosa* avec un taux d'anticorps à 1/800.

[Annexe 6]

A noter que l'hypothèse d'**une hémophagocytose associée aux leptospires** ne peut totalement être exclue , au vue du contexte étiologique du syndrome d'activation monocyto-macrophagique^{78, 79} .

Monsieur N a donc repris son travail , en pleine forme , au terme des 15 jours d'arrêt .

**IV. TROISIEME HOSPITALISATION DE JOUR LE
28 MAI 2001 .**

L'examen clinique et le bilan biologique étaient normaux.

L'échographie abdominale s'était normalisée[Annexe 7] .

**REVUE DE LA
LITTÉRATURE**

I.HISTORIQUE.

Les premières observations d'ictère infectieux récidivant accompagné d'hémorragies, sont rapportées depuis le 18^e siècle et étaient alors classées dans les hépatites virales et les formes bilieuses du paludisme^{1, 2}.

-**LARREY**, médecin chef des troupes de Napoléon, rapporte en 1812, l'existence d'un « typhus ictéroïde » durant le siège du Caire³.

-En 1882, **LANCEREAUX** décrit un « ictère grave essentiel » et révèle les circonstances étiologiques de cette maladie^{4, 5}.

-En 1885, **LANDOUZY** parle de « typhus hépatique » à propos de deux cas de jaunisse concernant des égoutiers de la ville de PARIS².

-En 1886, deux auteurs, l'un allemand : **WEIL** et l'autre français : **MATHIEU** publient indépendamment l'essentiel du tableau clinique de cette infection que l'on désigna alors comme la maladie de WEIL^{6, 7, 8, 9, 10, 11, 5}.

-En 1907, **STIMSON** décrit sur des coupes histologiques de rein d'un malade supposé mort de la fièvre jaune, des organismes spiralés qu'il appela « spirochaeta interrogans » en raison de leur forme évoquant un point d'interrogation⁸.

-En 1914, **INADA** et **IDO** identifient l'agent pathogène de la maladie de WEIL^{10, 7, 8, 2, 10} par inoculation intra-péritonéale de sang d'un patient souffrant d'un ictère infectieux, à un cobaye et le nomment « spirochaeta icterohaemorrhagiae japonica ». Les mêmes auteurs vont également cultiver ce germe, démontrer son mode de transmission et l'existence d'un « réservoir » (le rat)^{12, 5}.

-En octobre 1915, l'organisme est nommé « *Spirochaeta nodosa* » par **HUBENER** et **REITER** et « *spirochaeta hystérogènes* » par **UHLENLUTH** et **FROMME** en 1916^{6, 12}.

-Au cours de la première guerre mondiale, les conditions de vie dans les tranchées sont propices au développement la maladie. En octobre 1916, **A.PETTIT** signale à l'académie de médecine, les premiers cas de leptospirose ictérohémorragique observés en France¹³.

-En 1918, **MARTIN** et **PETTIT** décrivent la réaction d'agglutination-lyse utilisée pour la définition du sérovar et pour le diagnostic sérologique de la leptospirose¹⁰. Ce test a été rebaptisé micro-agglutination test : MAT et demeure encore aujourd'hui la réaction de référence^{6, 9, 10}.

-En 1917 et 1918, **NOGUCHI** étudie le « *Spirochaeta ictérohemorrhagiae* » et propose la création d'un nouveau genre : *Leptospira* (inclus dans l'ordre Spirochaetales)^{4, 12, 11}.

-Dans les années suivantes, deux autres spirochètes ont été identifiés au Japon : *Spirochaeta hebdomatis*¹¹ et *Spirochaeta autumnalis*³ comme étant les agents responsables respectivement de la « fièvre des 7 jours » et de la « fièvre automnale »¹².

De même en 1918, **TARASSOF** isole *Leptospira grippotyphosa* en URSS, démontrant ainsi l'origine leptospirosique du syndrome infectieux neuro-méningé désigné sous le nom de « fièvre de la vase »¹¹.

En 1933, *Leptospira canicola* est identifié et reconnu responsable de la maladie de Stuttgart (fièvre typhoïde des chiens décrite en 1952)⁵.

En SUISSE, la « maladie des porchers » (méningite anictérique d'évolution généralement bénigne) est rapportée en 1945 à *Leptospira pomona*¹¹.

Les décennies suivantes virent la description de nombreux sérovars*.

A chacun furent attribués une forme clinique, un réservoir, une distribution géographique et professionnelle particulière.

Depuis, divers travaux ont infirmé cette théorie⁷.

II. EPIDEMIOLOGIE .

II. 1. Epidémiologie descriptive .

II. 1.1. Dans le monde .

L'épidémiologie de la leptospirose est étroitement liée aux conditions hydrométriques^{6, 14}. Les leptospires vivent longtemps dans l'eau, d'autant plus que le pH est alcalin¹⁵. La leptospirose est une maladie des pays chauds et humides. Cependant, elle est décrite partout dans le monde ^{14, 16, 17} et est endémique dans de nombreux pays tropicaux^{18, 5}.

L'Asie est un continent particulièrement touché^{19, 6, 16, 11} : la leptospirose est présente au Japon¹⁹, au VietNam¹⁹, en Indonésie, en Inde et en Thaïlande^{17, 20} .

En Afrique , des foyers ont été observés²⁰, notamment au Zaïre où 20% des habitants pris au hasard présentaient une sérologie positive^{13, 8, 16, 19} .

La leptospirose est aussi présente en Amérique Latine²⁰ où une épidémie consécutive à une inondation, est survenue en 1995 au Nicaragua^{21, 17} .

II . 1. 2. En France .

La France est l'un des pays de l'Europe de l'Ouest le plus touché¹⁹,
17.

II. 1. 2. 1. Répartition géographique .

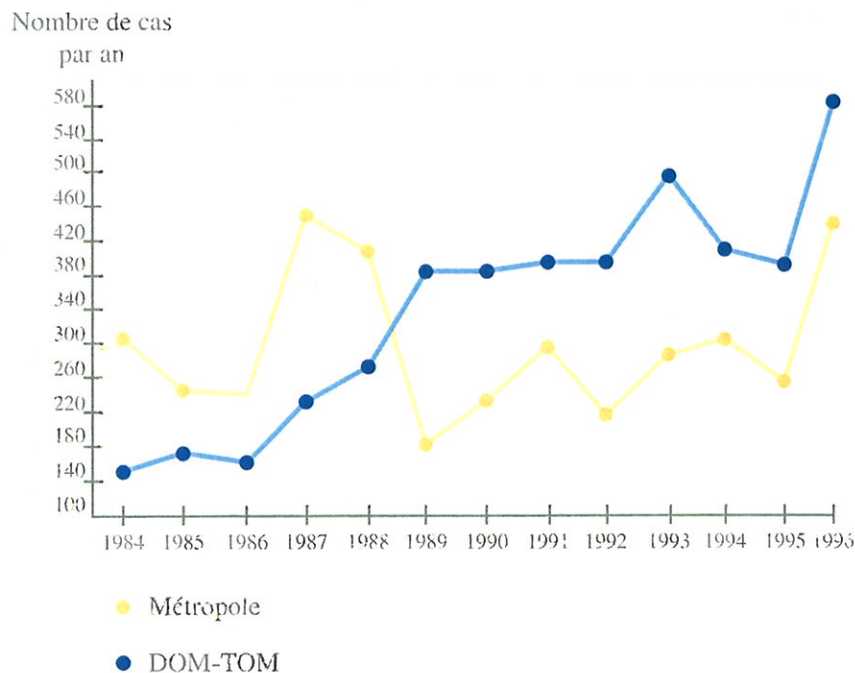
En métropole, l'incidence varie selon les régions :

- elle est **inférieure** à 0.1/100.000 habitants dans le Sud-Est, les zones montagneuses, la Picardie, la Bretagne et la Haute-Normandie ,
- elle **peut dépasser** 1/100.000 habitants en Franche-Comté, Ardennes, Aquitaine et la région du Sud-Ouest^{6, 22}.

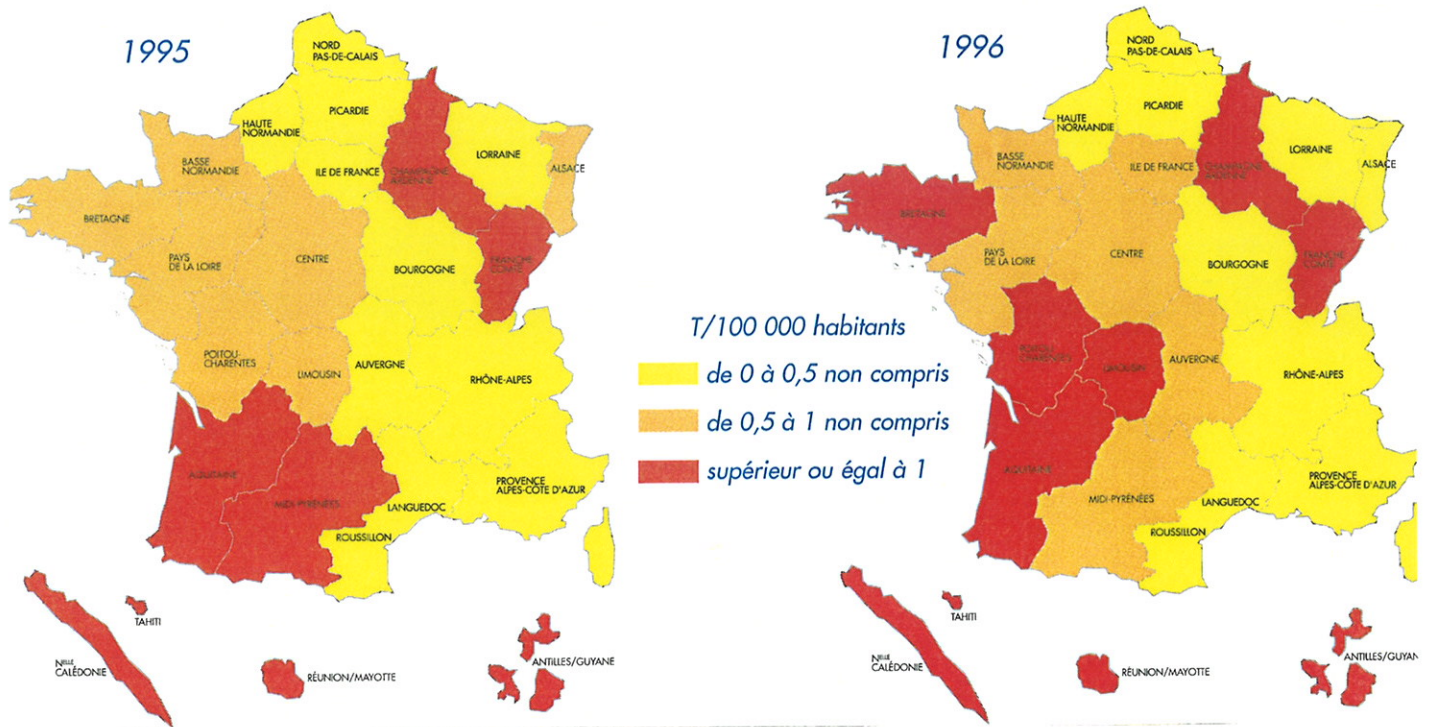
Aux Antilles-Guyane, l'incidence est 20 fois plus élevée qu'en métropole , 30 à 40 fois plus à la Réunion^{15, 14}, 80 fois plus en Polynésie et 100 à 200 fois plus en Nouvelle-calédonie^{6, 19} .

[Annexe 8]

Évolution des leptospiroses recensées en France⁶



Taux d'incidence de la leptospirose en France et Outre-Mer (T/100 000 habitants)



Le centre national des leptospires , abrité par l'unité de bactériologie moléculaire et médicale de l'institut Pasteur , recense tous les cas de leptospiroses humaines survenant sur le territoire métropolitain ainsi que dans les DOM-TOM.

En 2000, 534 cas de leptospiroses ont été enregistrés²³, dont 268 en métropole. Ce chiffre est proche du nombre répertorié en 1998 (269) , mais très inférieur au pic des années 1987-88 et à celui de l'année 1996.

La pluviométrie rend compte des chiffres élevés des années 1987-88^{19, 20} mais elle ne suffit pas à expliquer l'augmentation des cas en 1996 qui serait consécutive à l'instauration du plan Vigie-pirate qui, en modifiant le système de stockage des déchets , aurait accru la population des rats^{19, 20, 1}.

En Outre-Mer, le total de 266 cas pour l'année 2000, est très modeste mais il reflète les difficultés qu'ont connues certaines régions à assurer un diagnostic dans des conditions satisfaisantes. Par exemple, à la Réunion, les problèmes d'approvisionnement en milieu de culture ont entraîné la perte des souches utilisées en MAT (réaction de micro-agglutination)²³.

II. 1. 2. 2. Répartition saisonnière .

En France, on note une recrudescence des leptospiroses en été et en automne avec un pic en septembre^{22, 6, 24, 18, 17, 25, 19}.

II. 1. 2. 3. Réceptivité de l'homme .

Si des individus de tous âges et sexes sont susceptibles d'être contaminés, les hommes adultes, engagés dans des activités à risque, sont plus souvent atteints. En France métropolitaine, l'âge moyen est de 46 ans ^{6, 22} avec des extrêmes de 10 à 87 ans¹⁹ . La prépondérance masculine⁷¹ s'établit à 84% ^{6, 26, 18, 19}.

Notre patient avait 47ans lors du diagnostic .
--

II. 1. 2. 4. Etude sérologique .

La répartition en sérogroupes varie selon les zones climatiques, selon certaines particularités environnementales et selon la faune^{22, 2, 5}.

La distribution des sérogroupes en France, pour l'année 2000, se répartissait ainsi²³ :

- séro groupe *Ictérohaemorrhagiae* : 22% de l'ensemble 6, 14, 17, 9, 15, 5
- *Grippotyphosa* : 20% 14, 9, 15, 5
- *Australis* : 14% 9, 15
- *Sejroe* : 7%
- *Canicola* : 7% 9, 15
- *Pomona* : 5% 15
- *Cynopteri* : 5%^{23, 6}
- autres...

[Annexe 9]²⁷

Le séro groupe en cause dans notre observation était *Grippotyphosa*.

II. 2. Les sources de l'infection .

II. 2. 1. Le réservoir .

Le réservoir de leptospires est essentiellement animal⁶ , l'homme étant un hôte accidentel^{26, 14, 15, 19} .

Les leptospires sont hébergés par les espèces infectées , ils prolifèrent dans leurs tubules rénaux et sont excrétés en grande quantité dans les urines ^{8, 28, 17, 11, 15, 29} .

Deux groupes d'espèces jouent cependant un rôle prédominant¹⁰:

-**l'homme et les animaux domestiques** (chevaux , bovins, porcins , ovins , caprins et les chiens^{2, 6, 5}) sont considérés comme des **espèces sensibles** c'est à dire développant une septicémie au cours de laquelle la leptospirurie va se limiter à la période d'expression clinique^{17, 11, 15, 29, 19}.

-**les animaux sauvages** constituent les **espèces réceptrices**. L'animal devient , sans développer de signes cliniques , porteur rénal et excréteur urinaire chronique de leptospires (à vie)^{17, 2, 11, 29}. Parmi les animaux sauvages , les rongeurs (rats , souris, campagnols , gerbilles , ragondins) occupent une place prépondérante^{14, 17, 9, 11, 15, 5, 30} . Certains carnivores (chacals , mangoustes , marsupiaux) , insectivores (hérissons) , lapins et cervidés peuvent être également porteurs^{29, 6, 8, 2, 19}.

[Annexe 10]

Les animaux domestiques peuvent servir de relais entre l'homme et les espèces sauvages en raison du peu d'opportunités de contact entre eux⁶ .

Certains sérovars apparaissent préférentiellement transmis par un hôte donné :

- Leptospira icterohaemorrhagiae* par le rat (*Rattus norvegicus*)^{11,5}
- Leptospira grippityphosa* par le campagnol^{11,5}
- Leptospira canicola* par le chien^{17,5,19}
- Leptospira pomona* par les porcs, les suidés sauvages et certains bovins^{6,8,28,17,19}.

Cette spécificité réservoir-sérovar n'est pas exclusive . De nombreuses espèces animales peuvent être le réservoir de nombreux sérovars, comme en témoigne les données du tableau suivant^{2,11} :

	Espèces sensibles	Espèces réceptrices
Sérovars de <i>Leptospira interrogans</i>	Hôtes domestiques	Hôtes sauvages
<i>Icterohaemorrhagiae</i>	Chien , porc , bétail	Rat*, souris , loutre , renard , raton-laveur , mouffette , marmotte
<i>Canicola</i>	Chien*, porc , bétail	Raton-laveur , mouffette
<i>Pomona</i>	Bétail* , porc* , chien , cheval , chèvre	Mouffette , renard , raton-laveur , opossum , marmotte , cerf , souris , tatou

* réservoir principal⁸

II. 2. 2. Transmission et milieu extérieur.

Le réservoir de leptospires se prolonge dans l'environnement⁶. Éliminés par les urines, les leptospires contaminent le milieu extérieur⁵.

La peau et les muqueuses sont les portes d'entrée des leptospires dans l'organisme humain^{17, 11, 15, 5, 30}.

Une simple friction conjonctivale par une main souillée¹⁷, une inhalation ou l'ingestion de gouttelettes de liquides contaminés¹⁵ avec une muqueuse blessée constituent une porte d'entrée muqueuse.

La pénétration par voie cutanée se fait par une excoriation, une plaie ou simplement au travers d'une peau fragilisée par une immersion prolongée en eau infectée^{17, 6, 24, 8, 16, 28, 9, 19}.

La transmission à l'homme se fait par 2 voies distinctes :

- le **contact direct**^{9, 10, 15, 30, 29} avec les organes ou les urines contaminés, est la modalité la plus rare,

-le **contact indirect**^{6, 9} est le plus fréquent, essentiellement par les eaux douces dans lesquelles les leptospires peuvent survivre de façon prolongée dans des conditions propices:

eaux -au pH alcalin,

-riches en matières organiques,

-à l'abri des ultraviolets

-et à une température entre 15° et 35°C^{28, 18}.

Les leptospires peuvent , néanmoins , résister à des conditions beaucoup plus défavorables¹⁷ :

Eau du robinet , pH 5	2 jours
Eau du robinet , pH7	28 jours
Eau de mer	18-24 heures
Ordures	10 jours
Sol mouillé	35 jours
Sol saturé d'urines	6 mois

20

La transmission inter humaine est exceptionnelle^{2, 19} , que ce soit par voie urinaire , sexuelle , trans-placentaire ou par l'allaitement⁶.

II. 2. 3. Types d'exposition .

La leptospirose entre dans le répertoire des maladies des voyageurs¹⁸.

Chez l'homme , on observe deux types d'exposition à l'origine de cette zoonose* :

-le risque professionnel^{6, 24, 15, 5} concerne :

- . les individus en contact direct avec le germe (personnel de laboratoire)
- . les individus en contact avec des animaux ou des organes infectés
- . des individus travaillant dans un environnement contaminé par les urines d'animaux infectés .

-l'exposition de loisirs^{28, 6, 24, 28} concerne tout individu pratiquant des loisirs aquatiques, des activités de chasse ou de pêche en eau douce .

Principales situations de contamination
<p style="text-align: center;">Activités professionnelles</p> <p>.Contact avec les animaux -agriculteurs , éleveurs , vétérinaires -personnel des abattoirs , bouchers , équarrisseurs -animaliers , fromagers</p> <p>.Contact avec l'eau et la terre humide -égoutiers , éboueurs , sapeurs-pompiers -personnel d'entreprises de travaux publics , d'entretien de réseaux d'eau , de stations d'épuration -personnel de pisciculture -personnel d'entretien des piscines et parcs aquatiques -métiers du bois , militaires</p>
<p style="text-align: center;">Activités liées aux loisirs aquatiques</p> <p>-pêche , baignade -canoë-kayak , rafting -spéléologie , triathlon⁶²</p>

La leptospirose est une maladie professionnelle répertoriée dans les tableaux n°19 du régime de la Sécurité Sociale et n°05 du Régime Agricole^{9, 15}.

19	REGIME GENERAL
Spirochétoses (à l'exception des tréponématoses)	
Date de création : 18 juillet 1936 dernière mise à jour : 6 mai 1988	

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Toutes les leptospiroses confirmées par un examen de laboratoire spécifique (identification du germe ou sérodiagnostic à taux considéré comme significatif)	21 jours	<p>Travaux exposant au contact d'eaux souillées ou effectués dans des lieux susceptibles d'être souillés par des déjections d'animaux porteurs de germes</p> <p>Travaux exposants au contact avec ces animaux ou leurs déjections</p> <p>Travaux effectués dans les mines et carrières (travaux de fond), des tranchées, les tunnels, les galeries, les égouts, les caves, les chais et les souterrains</p> <p>Travaux d'aménagement et d'entretien des cours d'eau</p> <p>Travaux de drainage</p> <p>Travaux dans les cimenteries</p> <p>Travaux effectués dans les abattoirs, les tueries particulières, les boucheries, les chantiers d'équarrissage</p> <p>Travaux effectués dans les usines de délainage</p> <p>Travaux exécutés dans les cuisines, les fabriques de conserves de viande ou de poisson, les poissonneries</p> <p>Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries</p> <p>Travaux effectués dans les brasseries</p> <p>Gardiennage, entretien et réfection des piscines et des parcs aquatiques, surveillance des nageurs</p> <p>Travaux exécutés sur les bateaux et les péniches</p>

5**REGIME AGRICOLE**

Spirochétoses (à l'exception des tréponématoses)

Date de création : 17 juin 1955 dernière mise à jour : 22 janvier 1988

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Toutes les leptospiroses confirmées par un examen spécifique (identification du germe ou sérodiagnostic à un taux considéré comme significatif)	21 jours	<p>Travaux exposant au contact d'eaux souillées ou effectués dans des lieux susceptibles d'être souillés par des déjections d'animaux porteurs de germes</p> <p>Travaux exposant au contact avec ces animaux ou leurs déjections :</p> <ul style="list-style-type: none"> -travaux effectués dans les tranchées, les tunnels, les galeries, les égouts, les caves, les chais et les souterrains -travaux d'aménagement et d'entretien des cours d'eau -travaux de drainage -travaux effectués dans les abattoirs, les tueries particulières, les boucheries, les chantiers d'équarrissage -travaux effectués dans les usines de délainage -travaux effectués dans les cuisines, les fabriques de conserves de viande ou de poisson -travaux effectués dans les laiteries et les fromageries

Il a été proposé de ne plus inscrire dans le tableau n°19 du Régime Général^{17, 31}:

- les travaux de cimenterie³¹ ,
- les travaux dans les usines de délainage du fait d'une transformation radicale des machines³¹ ,
- les travaux d'entretien et de réfection des piscines devant la maîtrise de la qualité de l'eau, du fonctionnement des dispositifs de renouvellement , de filtration et de désinfection³¹ .

Cette liste n'est pas exhaustive et les travaux qui encadrent des pratiques sportives devront très vraisemblablement faire l'objet d'une attention particulière^{17, 32}.

La profession de notre patient (chauffagiste-plombier) n'est pas directement citée dans les tableaux précédents .
Cependant , la transmission semble avoir eu lieu par voie directe puisqu'il existe une notion de contact avec des déjections de rats .
Il s'agit donc vraisemblablement d'une exposition professionnelle chez ce patient qui est cependant chasseur et possède 4 chiens .

III . MICROBIOLOGIE.

III. 1. Taxonomie*.

Comme tous les membres de l'ordre des *Spirochaetales* , les leptospires ont eu très longtemps une position taxonomique incertaine , intermédiaire entre protozoaires et bactéries. En 1965, **PILLOT** a établi la nature unicellulaire et bactérienne des spirochètes¹¹ .

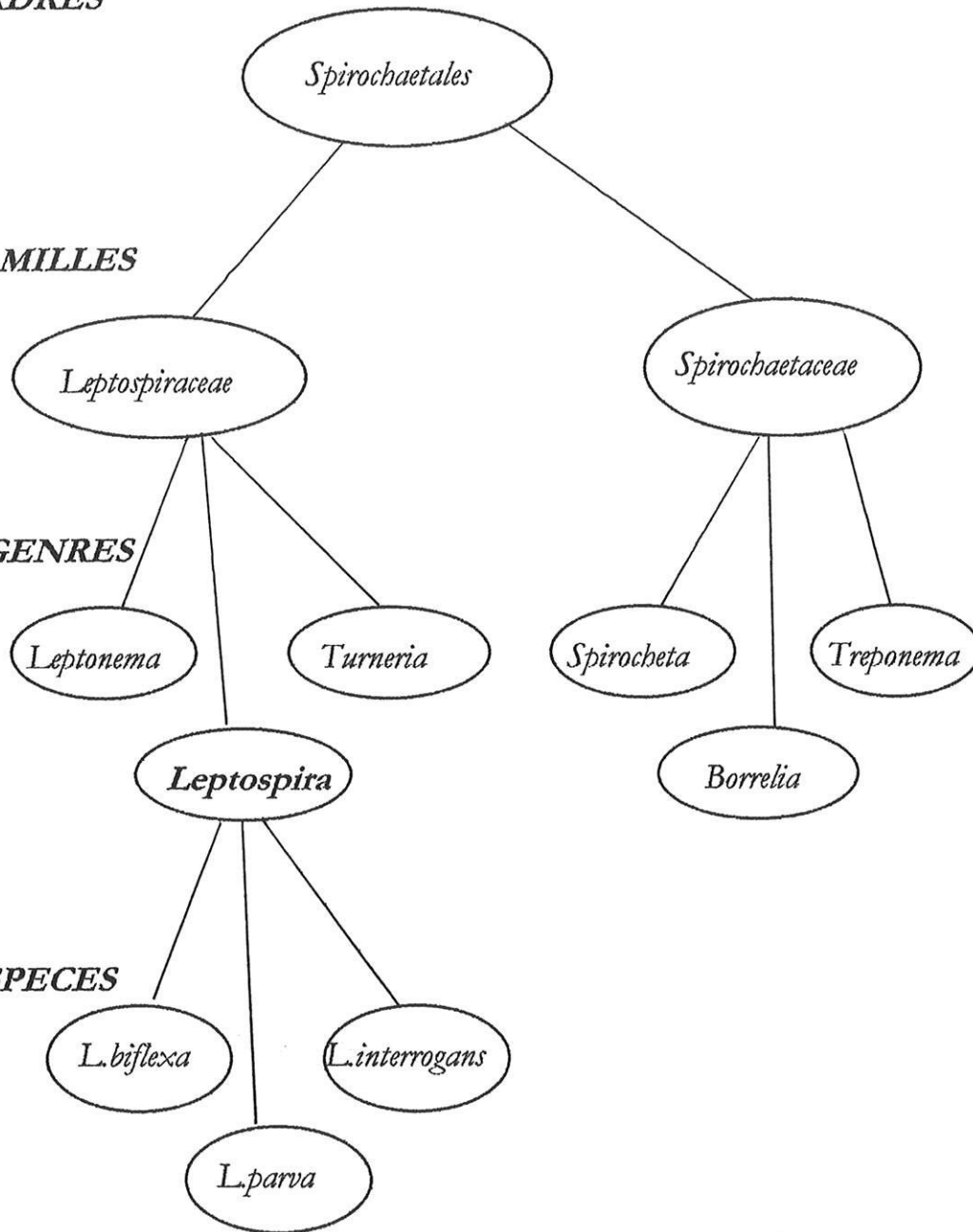
Le genre *Leptospira* , associé aux genres *Leptonema* et *Turneria* (comprenant seulement des espèces saprophytes) forme la famille *Leptospiraceae*. Cette dernière avec la famille des *Spirochaetaceae* (genre *Borrelia* , *Treponema* et *Spirochaeta*) constitue l'ordre des *Spirochaetales*^{10, 28, 6, 9} .

ORDRES

FAMILLES

GENRES

ESPECES



Selon la taxonomie phénotypique , le genre *Leptospira* comprend trois espèces :

- Leptospira interrogans* regroupant les souches pathogènes pour l'homme et/ou l'animal^{24, 16, 18}
- Leptospira biflexa* rassemblant les souches non pathogènes isolées de l'eau , de la boue et parfois de l'homme ou de l'animal^{17, 9, 2}
- Leptospira parva* non pathogène , isolée de l'eau^{6, 28} .

Le taxon de base est le **sérovar** qui subdivise les espèces *L. interrogans* et *L. biflexa*. Les sérovars sont regroupés selon leur proximité antigénique, en **sérogroupe**¹¹:

-*Leptospira interrogans* est constitué de 202 sérovars répartis en 23 sérogroupe^{6, 18}

-*Leptospira biflexa* regroupe ses 63 sérovars^{17, 10} en 28 sérogroupe.

A partir de 1987, la taxonomie bactérienne fut fondée sur des méthodes moléculaires (la taxonomie génotypique), ce qui a permis de redéfinir des espèces au sein du genre *Leptospira*^{18, 11}.

Ainsi, **Yasuda** a identifié 7 espèces pathogènes^{28, 10}:

- leptospira borgpetersenii*,
- leptospira inadai*,
- leptospira meyeri*,
- leptospira moguchii*,
- leptospira santarosai*,
- leptospira weilii*,
- leptospira wolbachii*^{28, 11}.

Cette taxonomie génotypique permettait aussi de palier aux limites de la classification phénotypique :

-la définition du sérovar n'a pas de bases moléculaires ou biochimiques^{11, 5}

-les critères de différenciation entre *L. interrogans* et *L. biflexa* sont limités¹¹

-la définition du sérogroupe est flou^{14, 5}

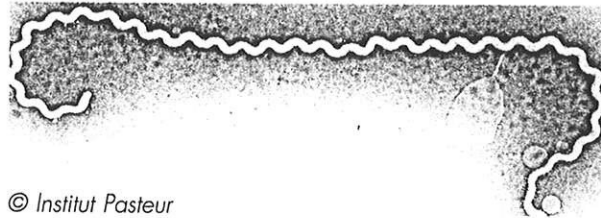
-la procédure d'identification des souches nécessite de disposer d'une collection complète de sérovars et d'immunsérums correspondants^{11, 6}.

Cependant, la **taxonomie phénotypique** reste la seule utilisée car elle est étroitement liée à la réaction de micro-agglutination (MAT) qui constitue la méthode diagnostique de référence⁶ et présente un intérêt épidémiologique⁵.

III. 2.Morphologie:

Les leptospires , comme tous les spirochètes¹⁰, sont des filaments hélicoïdaux^{6, 9, 15} de 0.1 μm de diamètre , atteignant une longueur de 6 à 20 μm ^{24, 8, 9}. Ces bactéries comportent 18 à 30 spires , enroulées dans le sens horaire. Elles présentent 2 ou 3 infléxions brutales leur donnant un aspect en lettre de l'alphabet (J , C ou S). La plupart des souches ont une ou deux extrémités en forme de crochets^{9, 11, 28} .

Leptospire M.E.B. x 14 500



© Institut Pasteur

Les leptospires sont mobiles avec des mouvements de torsion , de « vis » , de translation et de « ressort »^{6, 18, 28} .

Ces bactéries ne sont visibles qu'au microscope à fond noir ou au microscope à contraste de phase^{9, 10, 11} ou par des colorations spéciales :

- l'imprégnation argentique de Fontana-Tribondeau⁷
- la coloration de Giemsa, Vago^{9, 8}.

En microscopie électronique, on observe une membrane externe, l'appareil locomoteur ou filaments axiaux et le cylindre protoplasmique ou corps cellulaire^{8, 28}.

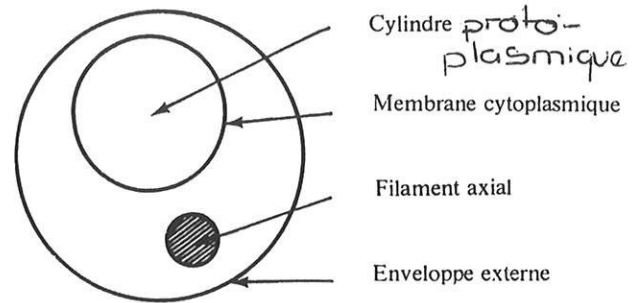
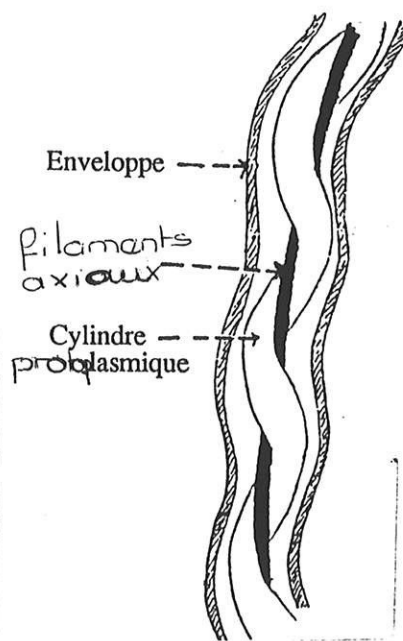


Figure 49-6. Coupe de *Leptospira interrogans* (dessin schématique).



Les études en microscopie électronique de Pilot ont permis de confirmer que la multiplication des leptospires se fait uniquement par division transversale^{33,8}.

III. 3. Métabolisme .

Les leptospires sont des bactéries Gram négatif^{8, 16, 2}, aérobies strictes , possédant catalase , oxydase et chimio-organotrophes c'est à dire utilisant les acides gras à longue chaîne comme source d'énergie et de carbone^{6, 24, 28}.

La culture des leptospires nécessite des vitamines B1 et B12 , du calcium , du magnésium , du fer^{6, 8} comme facteurs de croissance et de l'ion ammonium comme source d'azote^{11, 9} .

Les conditions et les milieux de culture seront détaillés ultérieurement (cf Diagnostic bactériologique).

III. 4 . Génome .

Les leptospires sont constitués de 2 chromosomes circulaires , l'un de 3850 à 5450 Kb et l'autre qualifié de petit chromosome de 350Kb^{24, 28, 10} .

III . 5 . Structure antigénique .

La structure antigénique des leptospires est encore mal connue .

L'antigène immunodominant semble être le LPS , porteur de la spécificité du sérovar . Il suscite les anticorps révélés par MAT⁶ .

Un autre antigène polysaccharidique , parfois appelé thermorésistant , est l'antigène dit « de groupe » , trouvé en particulier dans la souche saprophyte *patoc* et entrant dans la composition de tests présomptifs sérologiques ⁶ .

De nombreuses autres protéines ont été observées mais peu ont été identifiées ¹¹.

III . 6 . Pathogénie et virulence .

La première phase de l'infection est liée au passage trans-cutané ou muqueux des leptospires. Grâce à leur mobilité , ces bactéries cheminent à travers les tissus en induisant très peu de dégâts et de réactions inflammatoires⁸. Il n'y a donc pas de réaction locale cliniquement détectable au niveau de la porte d'entrée³⁴ .

Les leptospires passent dans le sang où ils se multiplient avec un temps de doublement de 8 heures environ ²⁸. Puis ces bactéries se localisent dans tous les organes , incluant le système nerveux central et l'humeur aqueuse .

La progression et la multiplication des leptospires sont freinées par le processus de phagocytose du système réticulo-endothélial , notamment par les cellules de Küpffer du foie ¹⁸. Cette phagocytose n'est possible qu'en présence d'anticorps opsonisants et du complément¹⁷ , suggérant que les leptospires possèdent , au niveau de leur membrane externe , un composant anti-phagocytaire²⁴.

La pathogénie des leptospires a été attribuée aux dégâts de l'endothélium vasculaire³⁵ entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire , des hémorragies et une hypoxémie tissulaire^{36, 8}.

Les facteurs de la virulence sont très mal connus mais semblent être multiples :

-l'adhésion aux cellules épithéliales⁶.

-l'invasion : pendant longtemps considéré comme une bactérie extra-cellulaire stricte , un leptospire virulent a pu être mis en évidence en position intra-cellulaire , in vitro uniquement^{10,37} .

-le rôle des toxines : l'hypothèse d'une endotoxine relarguée par lyse des leptospires a été émise . Cette endotoxine pourrait être une glycolipoprotéine capable d'inhiber l'activité de la pompe Na-K ATPase³⁸ responsable des dysfonctionnements cellulaires , en particulier lorsqu'ils sont associés à des troubles électrolytiques (atteinte rénale , arythmie cardiaque , diarrhée)¹.

-le rôle des hémolysines : les hémolysines sont les mieux caractérisées . Il en existe 2 types : des phospholipases et des sphingomyélinases C qui sont retrouvées uniquement chez certains sérovars de *L.interrogans*¹⁰.

A noter que la virulence des leptospires diminue rapidement in vitro , imposant ainsi le passage sur un animal sensible afin de conserver le pouvoir pathogène de ce germe .

L'amplification génique a permis , récemment , de découvrir la persistance des leptospires dans le sang et les urines³⁹ plusieurs mois après la phase aigue de la leptospirose , malgré l'instauration d'une antibiothérapie³⁷ suggérant ainsi la possibilité d'une infection chronique^{6, 24}.

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE

I . GENERALITES.

L'expression clinique de la leptospirose humaine est extrêmement polymorphe^{11, 8, 6} et semble résulter de plusieurs facteurs : la densité de l'inoculum¹⁸, la virulence du sérovar, la réceptivité de l'hôte⁵ et la précocité du traitement^{16, 18}.

Autrefois , on pensait que chaque sérovar était spécifique d'un syndrome clinique⁶. Actuellement , on sait qu'il existe aucune relation absolue entre la symptomatologie et le sérovar^{18, 28, 14}.

La leptospirose évolue le plus souvent en deux temps : une phase initiale ou septicémique suivie, après une brève rémission, d'une phase d'état ou immune^{6, 26, 28}.

La phase septicémique se manifeste par un syndrome pseudo-grippal.

La phase d'état associe au syndrome infectieux , des atteintes viscérales : des manifestations neurologiques, oculaires, hépatiques, rénales, pulmonaires, cardiaques et des troubles de l'hémostase⁶.

Il est habituel de décrire deux formes cliniques¹⁷ :

- la forme anictérique, la plus fréquente (80% des cas), bénigne
- la forme ictérique, appelée syndrome de **Weil**, compliquée d'une atteinte multiviscérale pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Il faut ajouter la possibilité des formes larvées : pseudo-grippales avec subictère et des formes rénales pures anictériques¹⁸.

Lors de la phase septicémique , les leptospires peuvent être isolées du sang et du LCR³⁷. La seconde phase coïncide avec l'apparition des anticorps²⁸(au 4^e jour d'évolution) qui seraient sérologiquement détectables au 6^e jour d'évolution de la maladie⁴⁰.

II. L'INCUBATION ET LA PHASE DE DEBUT .

Après une incubation silencieuse de 2 à 20 jours^{17, 2, 5}, la **fièvre**^{6, 16} débute brutalement^{14, 15} à 38° - 40°C avec des **frissons** et peut s'associer à :

- des **myalgies** prédominant aux membres inférieurs^{17, 2, 15, 5},
- des **céphalées**^{26, 24, 14},
- une **asthénie**^{5, 6}.

Une épistaxis peut survenir au début de la maladie^{6, 30}. A ce stade , on peut également déceler une simple pharyngite⁸.

La première phase se termine en 4 à 7 jours ^{8, 9, 15} , en général par une défervescence thermique et une amélioration des symptômes . Après une courte période de rémission clinique de 1 à 3 jours , la fièvre et les signes cliniques réapparaissent moins marqués , parfois accompagnés d'atteintes viscérales , signant le début de la phase immune ^{26, 18}. Cette phase peut durer jusqu'à 30 jours³⁹. Souvent , la période de rémission n'est pas décrite⁶.

Chez notre patient , la phase de début fut soudaine, marquée par des myalgies et une fièvre à 38.2°C.

III. LA PHASE D'ETAT : associe au syndrome infectieux et algique , des atteintes viscérales.

III. 1. Le syndrome infectieux et algique comporte plusieurs éléments cliniques :

- une **fièvre** supérieure à 39°C¹⁷, des frissons³⁰, une hypotension artérielle^{26, 5, 15}.
- un **syndrome algique** associant des céphalées habituellement frontales^{6, 39} et des myalgies intenses, touchant les mollets , les cuisses , les lombes, réveillées par la palpation des masses musculaires et pouvant s'accompagner d'arthralgies^{6, 18, 15}.
- une **suffusion conjonctivale** bilatérale s'accompagnant souvent d'une hyperhémie péri-cornéale^{2, 15, 39} .
- un **exanthème** morbiliforme ou scarlatiniforme^{6, 26, 18} .
- des **signes digestifs** à type de nausées , anorexie, vomissements et parfois de douleurs abdominales pouvant mimer un tableau chirurgical^{6, 18, 2} .
- une **hépatosplénomégalie** et des **adénopathies** multiples observées dans 10% des cas^{6, 26, 16}.

Monsieur N présentait une hyperthermie à 38.2°C, un syndrome algique et une hépatosplénomégalie.

III. 2 : Les atteintes viscérales .

III. 2. 1 : Manifestations digestives .

a) Atteinte hépatique .

C'est l'atteinte viscérale la plus fréquente (allant de 81 à 87% selon les séries)¹⁴.

Le signe clinique prédominant est l'ictère^{7, 18, 15} qui apparaît 3 à 4 jours^{A23} après le début de la maladie. Sa durée varie de 10 à 20 jours mais peut atteindre un mois⁵.

Cet ictère est dit « flamboyant » en raison d'une vasodilatation cutanée associée^{15, 8, 16}.

Il peut être isolé ou accompagné d'autres signes cliniques tels que :

- des urines hyperchromes⁷,
- une hépatomégalie modérée, fréquemment sensible^{6, 7, 15},
- une splénomégalie³,
- une décoloration des selles¹⁵,
- un prurit³,
- des douleurs abdominales, le plus souvent au niveau de l'hypochondre droit ou épigastrique⁴¹.

La physiopathologie de cette atteinte est mal connue .

L'atteinte fonctionnelle des hépatocytes serait consécutive à l'action de toxines leptospirosiques .

L'ictère , quant à lui , serait dû aux lésions hépatocytaires avec une nécrose modérée . La pénétration des leptospires dans le parenchyme entre les hépatocytes induirait des hémorragies intratissulaires dont la résorption augmenterait la charge en bilirubine³⁴.

b) Troubles digestifs mineurs .

Ils sont fréquemment observés et il peut s'agir³ :

- de nausées
- de vomissements
- de diarrhées
- de douleurs abdominales
- et plus rarement d'une constipation.

c) Formes pseudo-chirurgicales .

Elles sont estimées à 14% des cas^{5, 3} . Le tableau clinique peut évoquer :

- un syndrome sub-occlusif³,
- une appendicite et(ou) une péritonite,
- une pancréatite^{18, 42, 5}
- une angiocholite³

-une cholécystite aiguë alithiasique ^{18, 42, 43}: ce diagnostic fut notamment évoqué dans une étude ⁴⁴ concernant 2 patients porteurs d'une leptospirose vraisemblablement contractée lors d'une épreuve de triathlon , sur la présence d'une fièvre et d'une douleur abdominale.

Notre patient présentait :

- un ictère apparu au 2^e jour d'évolution du tableau clinique
- des urines hyperchromes
- une hépato-splénomégalie
- des épigastalgies.

Par ailleurs , l'échographie abdominale objectivait une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques gauches.

III . 2 . 2 . Manifestations rénales .

L'atteinte rénale reste la complication la plus grave de la leptospirose⁶ . Elle apparaît dans 50 à 80 % des cas et son expression peut aller de **la simple perturbation fonctionnelle biologique à l'insuffisance rénale aiguë grave** ⁶ . Cette insuffisance rénale est le plus souvent à diurèse conservée , mais elle peut être oligurique voire anurique^{6, 18, 15, 5} .

L'atteinte rénale se traduit fréquemment par une protéinurie³⁹ , une leucocyturie et plus rarement par une hématurie microscopique ⁴⁵ ou une cylindrurie^{15, 6} .

Les lésions histologiques sont celles d'une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë^{18, 14, 46, 47, 68} associant des lésions de nécrose tubulaire à un infiltrat⁷⁶ et un œdème interstitiel ^{39, 14, 47}. De plus , les leptospires , en migrant au travers des espaces intercellulaires des capillaires glomérulaires pour rejoindre l'espace urinaire , seraient alors à l'origine de foyers d'hémorragies et de vascularite ^{39, 14, 47}.

Les causes de l'atteinte rénale dans la leptospirose sont discutées:

-elle aurait tout d'abord été rapportée à la sévérité du syndrome septique entraînant une diminution du flux sanguin rénal^{39,47}

-mais il semblerait plutôt que les leptospires aient une toxicité directe par le biais d'enzymes bactériennes ou de cytotoxines^{46, 47} . L'endotoxine leptospirosique serait un puissant inhibiteur de la pompe Na-K ATPase des cellules rénales épithéliales et de la médullaire rénale^{46, 39} .

-un mécanisme immunologique pourrait également être impliqué , à l'origine de dépôts granuleux d'immunoglobulines et de complément dans les vaisseaux glomérulaires et péri-tubulaires . Une véritable néphropathie glomérulaire pourrait également être secondaire à ce phénomène , parfois associée à des anticorps anti-membrane basale glomérulaire circulants^{47, 14}.

-récemment , plusieurs protéines de la membrane externe des leptospires pathogènes ont été identifiées et localisées dans les tubules rénaux d'animaux infectés. Ces protéines sembleraient aussi jouer un rôle dans la pathogénie de cette atteinte⁴⁹.

Monsieur N présentait une diurèse conservée. On notait la présence d'une hématurie microscopique et d'une protéinurie à la limite supérieure de la normale .

III .2.3. Atteintes pulmonaires.

Si les manifestations pulmonaires sont relativement fréquentes (variant de 23 à 42 % des cas selon les séries¹⁴), elles ne dominent que très rarement le tableau clinique²⁵ et ne conduisent qu'exceptionnellement au diagnostic. Ainsi, une épidémie survenue au Nicaragua en 1995, a provoqué la mort d'au moins 40 personnes dans des tableaux d'hémorragie alvéolaire ou de détresse respiratoire, sans que le diagnostic de leptospirose n'ait été posé^{18, 5, 25}.

Tous les sérotypes peuvent donner des symptômes respiratoires. Cependant, ils semblent être plus fréquents lors d'infections à *L. icterohaemorrhagiae*, *L. canicola*, et *L. australis*²⁵.

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont :

- la **toux sèche**^{21, 25, 48},
- les **hémoptysies** de faible ou moyenne abondance^{14, 15, 48}
- la **dyspnée**^{14, 5}.

Des douleurs thoraciques^{5, 25} n'ont été rapportées que dans 4.5 % des cas de leptospiroses pulmonaires¹⁸.

Des syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) ont également été observés^{34, 72}.

L'auscultation peut percevoir des râles crépitants chez 29% des patients infectés⁶. Un œdème pulmonaire est parfois présent mais son origine serait cardiogénique secondaire à l'atteinte cardiaque. Il pourrait être également favorisé par la surcharge volémique d'origine rénale²⁵.

Les anomalies radiologiques thoraciques les plus souvent retrouvées sont:

- des opacités alvéolaires^{6, 24, 18, 11,}
- des opacités réticulo-nodulaires voire plus tardivement, des images d'infiltrat interstitiel en verre dépoli ou de condensation parenchymateuse étendue^{21, 25, 48.}

Ces anomalies sont souvent bilatérales , non systématisées et prédominent aux lobes inférieurs et à la périphérie des champs pulmonaires^{49, 6, 48.}

La tomographie thoracique est l'examen complémentaire le plus performant dans la mise en évidence de ces infiltrats interstitiels^{50.}

La fibroscopie bronchique , au cours de la leptospirose , peut objectiver des traces de saignement dans les deux arbres bronchiques.

L'analyse cytologique du lavage broncho-alvéolaire confirme l'existence d'un phénomène d'hémorragie alvéolaire, mais l'étude biologique ne permet pas l'isolement du spirochète^{50, 6, 25.}

L'histologie est donc celle d'une alvéolite hémorragique^{14, 73} attribuée :

- à la libération d'une endotoxine¹⁴ ,
- ou
- à des phénomènes auto-immuns¹⁴ ,
- ou
- à la présence de TNF alpha circulant ^{48, 49, 77.}

Il existe souvent une dissociation entre les images radiologiques et l'intensité de l'hémorragie alvéolaire qui semble directement corrélée à la gravité des troubles de la coagulation ³⁴.

Deux complications pulmonaires majeures peuvent mettre en jeu le pronostic vital :

- une hémoptysie massive
- un syndrome de détresse respiratoire aiguë²⁵.

Les atteintes respiratoires sont donc considérées comme des facteurs pronostiques⁶⁹ de la leptospirose .

Notre patient ne présentait aucun signe d'atteinte pulmonaire clinique et radiologique .
--

III. 2. 4. Atteintes cardio-vasculaires .

L'atteinte cardiaque peut se traduire par:

- des **troubles du rythme** et/ou des **modifications de l'électrocardiogramme**^{14, 15, 30},
- une **insuffisance cardiaque gauche** avec hypokinésie globale du ventricule gauche et diminution de la fraction d'éjection à l'échographie^{36,6},
- une **hypotension artérielle**^{15, 5, 2},
- un **choc cardiogénique**⁵.

La fibrillation auriculaire est le trouble du rythme le plus fréquemment observé^{8, 36, 63}.

Des troubles du rythme ventriculaire (extrasystoles ventriculaires, tachycardie voire fibrillation ventriculaire) ont été également décrits¹.

Les modifications électrocardiographiques les plus fréquemment rencontrées sont :

- le microvoltage des complexes QRS,
- l'élévation ou l'inversion des ondes T dans le territoire inférieur³⁶,
- le sus-décalage du segment ST,
- un bloc atrio-ventriculaire,
- un bloc de branche^{6, 24, 14, 2}.

Sur le plan anatomo-pathologique, une myocardite interstitielle^{18, 15,5} est fréquente, constituée d'infiltrats inflammatoires mononucléés, d'un œdème interstitiel, de lésions dégénératives des fibres musculaires¹⁴ et parfois de signes d'artérite coronarienne³⁴.

Cette atteinte serait consécutive à l'action de toxines¹⁴.

Les lésions cardiaques apparaissent principalement au moment de la phase septicémique de la maladie . Ces signes semblent traduire la souffrance du myocarde mais peuvent également résulter des modifications hydro-électrolytiques liées en partie à l'insuffisance rénale^{14, 1}.

L'électrocardiogramme de Monsieur N retrouvait un rythme sinusal , sans signe d'ischémie , ni de trouble de la conduction. Son échographie cardiaque trans-thoracique n'objectivait aucune anomalie.

III . 2 . 5 . Atteintes neurologiques .

La leptospirose se présente dans la moitié des cas sous la forme d'un **syndrome méningé** avec céphalées , vomissements , photophobie , raideur de nuque , dans un contexte fébrile^{35, 45} .

Pendant la phase septicémique , les signes d'irritation méningée sont rares . On observe une élévation isolée de la pression du LCR sans modification cytologique et biochimique³⁵ . Les leptospires peuvent être isolés du LCR uniquement à ce stade de la maladie .

Pendant la phase immunitaire de la leptospirose , on observe un méningisme . Le LCR est clair avec une pléiocytose à prédominance lymphocytaire^{7, 26, 15} et pouvant atteindre 1000 éléments/ mm³ . Mais il peut s'agir de formule panachée , voire majoritairement polynucléée^{6, 15} . Une hyperproteïnorrhée modérée , sans modification de la glycorachie et de la chlorurorrhée^{35, 6, 7} peut être retrouvée .

Sur le plan anatomo-pathologique sont décrits :

- des infiltrats péri-vasculaires de lymphocytes et de polynucléaires³⁵ ,
- des lésions d'artérite cérébrale⁶,
- une démyélinisation des gaines des nerfs périphériques³⁵.

Le mécanisme de la méningite à leptospires reste mal connu .

Il a été suggéré que cette atteinte soit en fait la conséquence d'une réaction immunologique⁸ , sachant que la survenue des signes cliniques correspond à la disparition du germe et à l'apparition des anticorps dans le LCR .

Cette atteinte méningée se complique dans environ 1/4 des cas de signes d'encéphalite ^{14, 15, 5}. L'atteinte méningo-encéphalitique se caractérise par des troubles de la conscience¹⁴ pouvant aller jusqu'au coma, une obnubilation, un syndrome pyramidal, des troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucinations, état d'agitation voire état psychotique) et un syndrome cérébelleux. Des crises convulsives^{6, 5} peuvent également survenir et doivent être redoutées entre le 5^e et 10^e jour d'évolution de la maladie, constituant alors un facteur de mauvais pronostic⁴¹.

Des hémorragies cérébrales sont très rarement observées au cours de la leptospirose. Elles sembleraient être consécutive à la thrombopénie, à la diminution du taux de prothrombine et à la vascularite ^{6, 66, 64}.

Quelques cas de polyradiculonévrite dont le syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés^{35, 41}. Encore plus rarement, ont été décrits des atteintes neurologiques périphériques ^{26, 18, 5} et des tableaux pseudo-poliomyélitiques ^{5, 41}.

Notre patient présentait des céphalées, dans un contexte fébrile. Une ponction lombaire avait été envisagée mais catégoriquement refusée par notre patient.

III . 2. 6. Atteintes musculaires .

L'atteinte musculaire est fréquente au cours de la leptospirose , allant des simples **myalgies** à une **rhabdomyolyse**⁵ . Les myalgies observées dans 30 à 91% des cas , sont maximales au cours de la première semaine et régressent ensuite rapidement .

L'atteinte des mollets est typique ainsi que celle des muscles pectoraux , des muscles du dos , de l'abdomen et des cuisses⁵¹. Ces algies sont exacerbées par la palpation des masses musculaires .

Les lésions histologiques retrouvées sont :

- des phénomènes de nécrose focale^{51, 1} ,
- des plages hémorragiques entourées de zones de régénération¹ ,
- des infiltrats inflammatoires des fibres et de l'endomysium⁵¹ .

La biopsie musculaire , réalisée au cours de la phase septicémique ou de la rhabdomyolyse , permet de mettre en évidence des leptospires dans les cellules musculaires intactes, confirmant ainsi l'hypothèse pathogénique d'une action directe du germe sur les fibres musculaires⁵¹ .

Monsieur N souffrait de myalgies diffuses , se localisant principalement au niveau dorsal et lombaire et s'accompagnant de gonalgies .

III. 2. 7. Atteintes oculaires .

Le plus souvent , cette atteinte domine la symptomatologie : il s'agit d'une **suffusion conjonctivale**¹⁵ bilatérale , pouvant s'accompagner d'une hémorragie conjonctivale⁵² , de douleurs rétro-orbitaires et de photophobie . Cette suffusion survient lors de la phase septicémique et régresse habituellement spontanément en une semaine , sans complication .

Dans certains cas , cependant, peut survenir une uveïte^{6, 24, 21} dès la deuxième semaine d'évolution ou parfois de façon plus retardée , jusqu'à 1 an après le début de la maladie^{6,7} .

Cette uveïte peut être uni ou bilatérale . Généralement strictement antérieure , elle peut être plus étendue , réalisant ainsi une panuveïte .

Rarement , l'évolution de cette uvéïte peut se faire vers une cataracte ou un hypopion , voire entraîner par ce biais une perte importante de l'acuité visuelle .

L'étude de patients atteints d'une uveïte leptospirosique a permis d'objectiver fréquemment des lésions de vascularite rétinienne^{21, 52} , dont l'origine immunologique serait vraisemblable²⁴ .

Notre patient ne présentait aucun signe d'atteinte oculaire.
--

III. 2. 8. Manifestations hémorragiques.

Les manifestations hémorragiques peuvent être :

- mineures (épistaxis , crachats hémoptoïques, purpura)^{7,47,45},
- viscérales à types d'hémoptysies, d'hémorragies digestives ou d'hémorragies méningées^{41, 16, 18}.

Anatomiquement, il a été décrit de minuscules hémorragies diffuses, intéressant aussi bien le foie, les reins, le cerveau que les poumons⁵.

Plusieurs mécanismes semblent être à l'origine de ces hémorragies :

- la thrombopénie consécutive probablement à la présence d'anticorps anti-plaquettes³⁴
- la diminution des facteurs de coagulation secondaire à une insuffisance hépato-cellulaire ou à une CIVD* ^{8, 80}
- l'endothélite conséquence de l'action directe d'une endotoxine leptospirosique⁵.

Monsieur N dit avoir présenté un épisode de selles noires avant son admission dans le service.
--

IV. FORMES CLINIQUES .

On distingue essentiellement deux formes cliniques : **une forme anictérique** et **une forme ictérique ou syndrome de WEIL**.

IV. 1. La forme anictérique a une évolution biphasique : une phase initiale septicémique¹ suivie , après une courte période de rémission, d'une phase immune ou d'état .

La phase septicémique se manifeste sous forme d'un syndrome pseudo-grippal .

La phase d'état associée au syndrome infectieux , une méningite aseptique ^{5, 1} . Plus rarement , des atteintes neurologiques , oculaires ou cardiaques peuvent survenir à ce stade de la maladie^{17,6}.

IV. 2. La forme ictérique ou syndrome de Weil, forme sévère de la leptospirose , a été tout d'abord décrite pour des infections à *L. icterohaemorrhagiae*. Il est maintenant établi que tous les sérotypes de *L. interrogans* peuvent en être à l'origine¹.

Dans ces formes , l'évolution biphasique est moins marquée.

Le syndrome de Weil se manifeste , le plus souvent , par la survenue , au 3^o jour du syndrome fébrile et algique, de manifestations viscérales d'intensité variable et diversement associées entre elles , conditionnant ainsi le pronostic¹⁸.

Notre patient présentait un tableau de forme ictérique .
L'évolution clinique avait été marquée par la survenue , au 2^e jour du syndrome infectieux et algique , de manifestations viscérales : digestives , neurologiques , rénales , musculaires et hémorragiques .
Mais ces atteintes sont restées mineures .

IV. 3. Les formes cliniques particulières .

- chez la femme enceinte : pendant la grossesse , la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort fœtale ou une infection congénitale se manifestant cliniquement dès les premières semaines de vie du nourrisson ¹ . Le risque d'infection fœtale semble corrélér à la gravité de la maladie maternelle ⁶. Cependant , la survenue d'une leptospirose chez la femme enceinte ne constitue pas une indication d'avortement thérapeutique ⁶.

L'allaitement maternel est à proscrire durant la phase septicémique, période au cours de laquelle les mères sont considérées comme potentiellement contaminantes car les bactéries sont excrétées dans le lait^{6, 1}.

-chez l'enfant : la leptospirose est relativement rare et n'excède pas 10% des cas¹⁸ . Certaines manifestations cliniques concernent plus particulièrement l'enfant :

- l'hypertension artérielle,
- la cholecystite aiguë alithiasique ,
- la pancréatite ,
- les douleurs abdominales ,
- le rash cutané ,
- le choc cardiogénique^{6, 42}.

DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

I. DIAGNOSTIC CLINIQUE .

La leptospirose apparaît comme une maladie très hétérogène dans sa présentation clinique. Certains critères cliniques et épidémiologiques définis par **FAINE** permettent de suspecter le diagnostic de la leptospirose⁶ :

Partie A		Score
Céphalées		2
Fièvre		2
Température > à 39°C		2
Suffusion conjonctivale bilatérale		4
Méningisme		4
Douleur musculaire		4
Suffusion conjonctivale + douleur musculaire + méningisme		10
Ictère		1
Albuminurie		2
Partie B		Score
Contact avec des animaux		10

53

Le diagnostic de leptospirose est fortement suspecté si le score des parties A + B est supérieur ou égal à 26. Cette suspicion permet donc de débiter précocement une antibiothérapie appropriée⁵³.

En reprenant ces critères , notre patient obtenait un score de 19 , donc peu en faveur d'un diagnostic de leptospirose.

II. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE.

II. 1. Le syndrome inflammatoire .

Il est constant et se traduit par une majoration du taux des protéines de l'inflammation^{A23} (CRP* , orosomucoïde et haptoglobine) et par une augmentation de la VS*^{6, 24, 18}.

Notre patient présentait un syndrome inflammatoire biologique avec VS à 55 mm ,CRP à 131mg/l , haptoglobine à 3.3g/l , fibrinogène à 7.9 g/l et ferritinémie à 1433µg/l.

II. 2. Les anomalies de l'hémogramme .

Les plus fréquemment retrouvées sont :

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles s'accompagnant d'une myélémie de type réactionnel^{6, 7, 24, 15} ,
- une thrombopénie qui serait liée à la présence d'anticorps anti-plaquettes^{6, 7, 24, 14} ,
- une anémie d'origine plurifactorielle , mais les phénomènes hémolytiques semblent jouer un rôle majeur ^{6, 7, 5, 82}.

L'hémogramme de notre patient objectivait une leucopénie modérée avec une lymphopénie profonde à 319 lymphocytes /mm³ .

II. 3. Les troubles ioniques .

On observe fréquemment :

- une hyponatrémie : essentiellement de déplétion consécutive à la fièvre, aux sueurs profuses, aux pertes digestives et également secondaire aux fuites interstielles rénales par augmentation de la perméabilité capillaire³⁹ ,
- une hypokaliémie secondaire à une augmentation des pertes rénales en potassium^{10, 46, 39}.

Le ionogramme de notre patient retrouvait une kaliémie à la limite inférieure : 3.5mmol/l (valeur normale de 3.5 à 4.9 mmol/l). La natrémie était correcte.

II. 4. Les troubles lipidiques .

On décrit :

- une augmentation franche des triglycérides^{18, 10, 15, 5} .

Monsieur N présentait une hypertriglycéridémie à 2.71mmol/l.

II. 5. Les troubles de la fonction rénale .

L'atteinte rénale se traduit par une augmentation de l'urée sanguine et /ou de la créatinine plasmatique^{17, 2, 11, 15} et/ou de l'azotémie^{7,14,2} . Il faut signaler une fréquente dissociation entre les deux premiers paramètres biologiques , l'urée étant majorée par l'hypercatabolisme protidique des formes graves³⁴.

On retrouve également une protéinurie⁴⁵ ou une leucocyturie^{15,5}, plus rarement une hématurie microscopique ou une cylindrurie ^{24, 18, 17}.

Cette insuffisance rénale est fréquemment associée à une thrombopénie franche^{46, 5} , à une rhabdomyolyse⁵ et paradoxalement à une hypokaliémie^{6, 39, 5}.

Notre patient présentait une augmentation isolée de l'urée sanguine à 10.62mmol/l , probablement par hypercatabolisme . La protéinurie des 24 heures était à 0.15g/l soit à la limite supérieure de la normale associée à une hématurie microscopique.

II. 6. La rhabdomyolyse .

Elle se manifeste par une augmentation du taux de créatine phosphokinase (CPK)^{14, 2, 15}, pouvant également s'associer à une myoglobinurie , à une myoglobinémie ou à l'apparition voire l'aggravation d'une insuffisance rénale^{6, 18, 14, 5}.

Monsieur N ne présentait pas de signe biologique et urinaire de rhabdomyolyse.

II. 7. Les troubles du métabolisme hépatique et pancréatique.

L'atteinte hépatique au cours de la leptospirose se traduit par une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée^{15, 6, 2} ou mixte^{18, 15, 5}, une augmentation modérée des transaminases, des gammaGT et des phosphatases alcalines^{15, 5, 45}. L'atteinte hépatique est donc à la fois cholestatique et cytolytique mais induit rarement une insuffisance hépato-cellulaire^{7, 24, 18}.

L'atteinte pancréatique se traduit par une augmentation de l'amylasémie et/ou de la lipasémie. Mais, en cas d'insuffisance rénale associée, l'interprétation de l'hyperamylasémie est difficile³.

Le bilan biologique de notre patient retrouvait des troubles du métabolisme hépatique à type de cytolyse et de cholestase, sans insuffisance hépato-cellulaire :

TGO à 131UI/l

TGP à 171 UI/l

Gamma GT à 606UI/l

Ph. Alcalines à 527 UI/l

Bilirubine totale à 91 $\mu\text{mol/l}$

Bilirubine directe à 59 $\mu\text{mol/l}$

TP à 100%

On constatait également l'absence d'atteinte pancréatique (amylase à 35UI/l et lipase à 18UI/l).

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE SPECIFIQUE.

III. 1. Diagnostic bactériologique .

Selon la classification de l'Union Européenne, les leptospires appartiennent au groupe de risque 2 (arrêté du 8 juillet 1994 : germe pathogène pouvant provoquer une maladie grave, mais sans pouvoir épidémique). Donc, leur manipulation nécessite des précautions (hottes, port de gants imperméables et de lunettes protectrices, antibiothérapie préventive en cas d'incident susceptible d'être contaminant)^{6, 28, 9}.

L'isolement des leptospires se fait à partir d'échantillons de sang , de LCR et d'urines selon une chronologie précise :

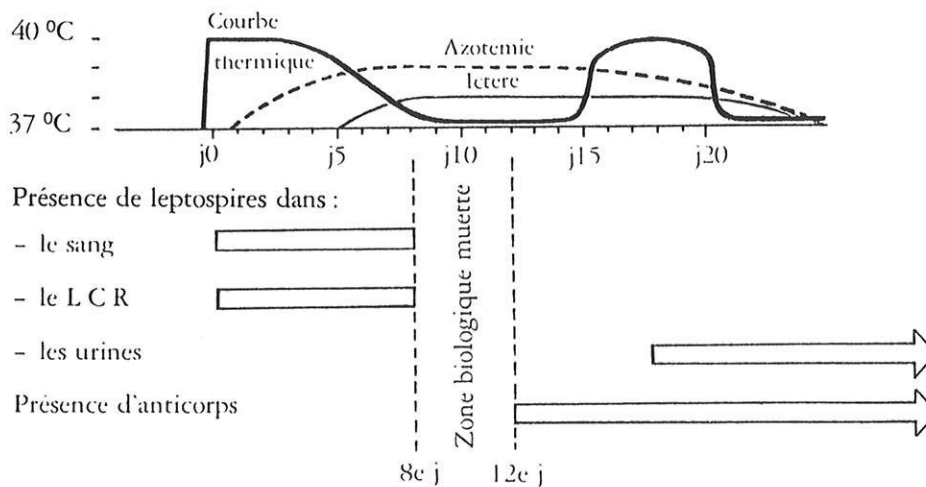


Fig. 20.1. Evolution de la leptospirose.

Les prélèvements doivent être effectués :

- avant toute antibiothérapie,
- durant les 10 premiers jours de la maladie pour les prélèvements sanguins ,
- durant la 2^{ème} semaine d'évolution de cette infection pour le LCR,
- à partir de la 3^{ème} semaine pour les urines.

L'acidité des urines étant préjudiciable à la survie des leptospires , il est souhaitable de réaliser une alcalinisation préalable par une médication au bicarbonate de sodium^{6, 8} .

III .1 .1 . L'examen direct .

La recherche des leptospires peut se faire par un examen direct au microscope à fond noir ou après coloration .

-L'examen au microscope à fond noir permet d'observer les leptospires qui apparaissent comme de fins spirochètes , aux extrémités recourbées en crochets avec une mobilité caractéristique²⁸ .

Peu sensible et de spécificité médiocre , l'examen direct n'a qu'une valeur d'orientation et doit être confirmé par la mise en culture^{6, 28} .

On peut augmenter légèrement le seuil de sensibilité de cette méthode en centrifugeant les différents prélèvements²⁸.

-Différentes techniques de coloration sont utilisées :

- l'imprégnation argentique de Fontana-Tribondeau
- la coloration par acridine orangé ou des « colorations » faisant appel à des réactions immunologiques (l'immunofluorescence ou la coloration à la peroxydase²⁸) .

III . 1 . 2 . La culture .

La mise en culture des leptospires est réservée aux laboratoires spécialisés²⁸ .

Le milieu le plus utilisé et réunissant les conditions nutritionnelles propices(cf III. 3. Métabolisme) est le milieu semi-synthétique EMJH (milieu d'Ellinghausen et Mc Cullough modifié par Johnson et Harris)^{24, 9, 40} caractérisé par la présence de Tweens* .

Le sang et les urines sont dilués avant l'ensemencement , ceci afin de limiter le pouvoir inhibiteur du sang sur les cultures . Lorsque les échantillons sont contaminés , il est possible de filtrer les prélèvements liquides sur des membranes de porosité 0.45 µm voire de 0.22µm^{6, 10} ou de rendre les milieux sélectifs par adjonction de 5 fluoro-uracile^{24, 8}.

Les cultures sont ensuite incubées à 30°C , à l'obscurité et « agitée » afin de faciliter l'aérobiose¹¹ .

Elles sont examinées au microscope à fond noir aux jours 1, 2, 3 puis chaque semaine pendant au moins 5 semaines¹⁰.

Les caractères morphologiques, la mobilité et la croissance en EMJH permettent d'affirmer l'appartenance au genre *leptospira*.

La détermination de l'espèce est limitée, dans un premier temps, à la différenciation de *L. interrogans* pathogène de *L. biflexa* saprophyte , grâce aux tests de croissance à 13°C et en présence de 8-azaguanine⁶.

La détermination du séro groupe et du sérovar se fait par la technique de micro-agglutination⁹.

Les inconvénients de l'isolement par la mise en culture reste un taux de succès modeste et un diagnostic toujours rétrospectif¹⁰.

L'inoculation aux cobayes et aux hamsters de prélèvements contaminés permet d'isoler une souche par la mise en culture du sang, du foie et des reins de ces animaux, quelques jours après l'injection.

Elle est surtout efficace pour les sérogroupes *Icterohaemorrhagiae* et *Canicola*⁹ mais n'est guère pratiquée.

Les échantillons de sang et d'urines de notre patient ont été prélevés au 7^e jour d'évolution.

La recherche de leptospires à l'examen direct et la mise en culture à partir des échantillons de sang sont restées négatives, malgré un prélèvement réalisé durant les 10 premiers jours de la maladie.

Les prélèvements d'urines étaient quant à eux, trop précoces et n'ont pas été renouvelés ultérieurement.

III. 2. Diagnostic sérologique .

Le diagnostic de la leptospirose repose essentiellement sur la sérologie , compte tenu de la difficulté du diagnostic bactériologique .

Ces techniques ne sont réalisables que 10 à 12 jours¹⁵ après l'apparition des symptômes et nécessitent plusieurs prélèvements espacés de 8 à 10 jours²⁸.

III. 2. 1. Tests présomptifs .

Ils sont seulement spécifiques de genre et doivent toujours être confirmés par la réaction de référence :

- Le test Elisa⁶¹ décèle les anticorps de type IgM à partir du 8^e jour d'évolution du tableau clinique ¹⁷. Le seuil de positivité est de 1/400.

Cette réaction est spécifique mais manque de sensibilité pour les sérogroupes *Grippityphosa*, *Australis* et *Panama*^{6, 15}.

- La réaction d'agglutination macroscopique sur lame ou test TR⁶¹ utilise un antigène thermorésistant préparé à partir d'une souche de *leptospira patoc*. Cette réaction, lue à l'œil nu, a l'avantage de fournir un résultat rapide et de présenter une bonne corrélation avec les résultats obtenus par MAT^{54, 40}.

Des études récentes^{55, 56} mettent en évidence les fortes sensibilité et spécificité de deux tests sérologiques présomptifs :

- Lepto-dipstick⁶¹ qui détecte les IgM⁵⁵ par bandelette trempée dans du sérum,
- Test d'hémagglutination indirect⁶¹ ou IHA qui détecte des anticorps de type IgM et IgG.

Ces deux tests peuvent être accomplis en dehors de laboratoire spécialisé . De plus , leurs résultats sont obtenus rapidement (environ 3 heures).

Les réactions de fixation du complément et d'immunofluorescence indirecte sont peu utilisées en raison de défaut de sensibilité et de spécificité^{9, 10}.

Le test Elisa chez notre patient retrouvait un taux d'IgM inférieur à 1/400, mais le sérotype en cause était *Grippotyphosa*.

III. 2. 2. Test de confirmation ou réaction de micro-agglutination test (MAT) .

Historiquement :

- en 1918, après avoir obtenu une culture de *L. Ictérohaemorrhagiae* et après avoir démontré la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades, le français **A. Pettit** découvre le principe du sérodiagnostic⁴⁰,
- en 1932, **B. Erber**, à l'institut Pasteur de Paris, publie , dans les comptes rendus de la Société de Biologie, la méthode du sérodiagnostic par agglutination avec lyse⁴⁰.

Depuis , ce test demeure la réaction de référence^{24, 28}.

La MAT consiste à évaluer au microscope à fond noir le degré d'agglutination des cultures de leptospires par le sérum de malade⁴⁰.

Ce test utilise une vingtaine de souches de référence représentatives des principaux sérotypes , de même que des souches isolées localement , ainsi qu'une souche de *Leptospira patoc* qui se comporte comme un antigène de genre⁵.

Cette réaction est positive , si au moins 50% des leptospires sont agglutinés par rapport à une souche témoin¹¹.

Le seuil de positivité (titre au 1/100)³⁰ est généralement atteint vers le 10^e - 15^e d'évolution de la maladie¹⁸ .

Des restrictions peuvent être formulées sur l'interprétation de ce test :

-Il peut s'agir d'erreurs par défaut :

- .un prélèvement trop précoce (avant la formation d'anticorps détectables sérologiquement)⁹,
- .une infection par un sérovar inhabituel n'entrant pas dans la gamme d'antigènes utilisés^{8, 30, 40},
- .une antibiothérapie ou une corticothérapie précoce qui diminuent le titre des anticorps ou retardent leur apparition^{14, 10, 15}.

- Des erreurs par excès peuvent survenir :

- .la persistance d'anticorps chez un sujet guéri⁴⁰
- .la présence de co-agglutinines à la phase initiale de la maladie , nécessitant de répéter les prélèvements en vue d'obtenir une cinétique d'apparition des anticorps⁴⁰.

L'interprétation de ces résultats doit être faite selon le contexte épidémiologique et clinique⁴⁰.

Chez notre patient , deux réactions de microagglutination de Martin et Pettit (MAT) ont été effectuées à partir :

- d'un premier prélèvement réalisé le 18/10/01 c'est-à-dire au 6^e jour d'évolution et donc trop précocément . Cette sérologie avait mis en évidence un taux faible d'anticorps(1/100 à la limite du seuil de positivité) pour le sérotype *Grippotyphosa*.

-d'un second prélèvement du 7/11/01 confirmant sérologiquement le diagnostic de leptospirose à *Grippotyphosa* (1/800).

III . 3 . Diagnostic par amplification génique .

Des techniques d'amplification génique par PCR⁷⁰ (polymérase chain réaction) ont permis la mise au point d'un test diagnostique des leptospiroses³⁷ .

Cette technique permettrait un diagnostic rapide (36 heures)²⁸ et plus précoce (positif dès les premiers jours d'évolution de la maladie)¹⁸ .

L'amplification génique est une méthode d'analyse sensible , spécifique , complémentaire des techniques bactériologiques et sérologiques³⁷ mais de faible utilisation pour l'instant , de par son coût²² .

Il est cependant nécessaire d'utiliser cette technique en respectant une certaine chronologie :

- les prélèvements sanguins en début d'infection
- les échantillons d'urines étant réservés à la phase chronique³⁷.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Devant le polymorphisme clinique de la leptospirose, de multiples diagnostics différentiels sont évoqués .

Nous allons en faire une liste non exhaustive en fonction des différentes formes cliniques précédemment citées :

- la forme anictérique
- la forme ictérique
- les formes cliniques particulières .

I . LA FORME ANICTERIQUE :

On citera :

- les atteintes virales :grippe , EBV , CMV , HIV^{6, 24}
- la brucellose ²
- les rickettsioses ²⁴
- la dengue²¹
- le paludisme⁴
- la fièvre typhoïde⁶
- la salmonellose³
- les méningites virales (entérovirus , virus des oreillons , herpès virus , virus du zona et de la varicelle , arbovirus) ⁸¹
- la méningite tuberculeuse⁴¹
- la syphilis secondaire⁸¹.

II . LA FORME ICTERIQUE :

On pensera :

- aux hépatites virales A et B⁶
- aux hépatites médicamenteuses¹⁵
- à la fièvre jaune ²
- à la fièvre bilieuse hémoglobinurique¹⁵
- à une angiocholite ³
- le syndrome de Goodpasture⁶
- les infections à Hantavirus ^{49, 67}

III . LES FORMES PARTICULIERES :

Chez l'enfant : la leptospirose est à différencier d'une maladie de Kawasaki⁴².

TRAITEMENT

I . TRAITEMENT CURATIF.

I. 1. Antibiothérapie.

Le traitement curatif repose sur l'antibiothérapie . Son intérêt a été longtemps discuté¹⁴ mais des études randomisées(Mac Clain en 1984 et Watt en 1988)^{14, 1} ont prouvé son efficacité .

L'antibiothérapie semble devoir être débutée précocement. Cependant, son administration même tardive (au delà du 4^o jour d'évolution) permet de réduire la sévérité et la durée d'évolution de la maladie⁶ .

Le bénéfice procuré par ce traitement a été démontré sur :

- le temps de l'hospitalisation ,
- la durée du syndrome fébrile ,
- l'élévation de la créatinine sérique
- la prévention de la survenue de la leptospirurie⁵ .

Pour les formes cliniques graves , l'antibiothérapie par voie intraveineuse est employée : il s'agit essentiellement de Pénicilline G à la posologie de 150.000 UI/kg/jour(en 4 perfusions chez le sujet à fonction rénale normale)^{9, 15} et plus récemment d'Ampicilline ou d'Amoxicilline à la posologie de 3 à 6g/jour³⁹.

Pour les patients ayant une leptospirose avec atteinte rénale, il a été démontré que l'antibiothérapie par pénicilline débutée précocement, améliorerait l'évolution clinique de cette maladie , ceci cependant au prix d'une augmentation de la protéinurie à la phase septicémique⁵⁷.

En cas de formes cliniques peu sévères , l'antibiothérapie peut être administrée par voie orale⁶ .

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, les tétracyclines^{14, 15} (3mg/kg/jour) et la doxycycline¹⁸ (200mg/jour) sont utilisées.

La durée de l'antibiothérapie sera de 8 jours environ , mais pourra être prolongée en fonction de la gravité du tableau clinique présenté par le patient⁶.

La surveillance de l'antibiothérapie est avant tout clinique et l'efficacité de cette thérapeutique sera jugée sur la courbe de température et sur l'état général du patient¹.

Une réaction de type Jarisch-Herxheimer, liée à la lyse des leptospires, peut survenir après 4 à 6 heures de traitement par pénicilline G et entraîner une détérioration clinique majeure , notamment une aggravation des signes respiratoires, pouvant conduire au décès^{6, 57}.

Une étude récente a démontré que l'efficacité de la streptomycine (débutée dès le 4^e jour et à la dose de 2 à 4 g/24 heures) serait supérieure à celle de pénicilline dans le traitement des leptospiroses⁴⁵.

L'amélioration clinique spectaculaire de notre patient a été secondaire à l'instauration du traitement par Clamoxyl à la dose de 3g/24 heures et par voie orale . Ce traitement a été poursuivi pendant 8 jours .

L'amplification génique a permis de mettre en évidence la position intra-cellulaire des leptospires pathogènes in vitro .

Cette découverte pourrait être à l'origine de modifications de nos habitudes thérapeutiques , si ce phénomène était confirmé in vivo .

L'antibiotique utilisé devrait alors posséder un tropisme intra-cellulaire : or la distribution des bêta-lactamines reste essentiellement extra-cellulaire³⁷.

I. 2. Traitement symptomatique .

Le traitement symptomatique est spécifique de chaque complication:

-l'insuffisance rénale aiguë avec oligo-anurie nécessite une hémodialyse .La dialyse péritonéale peut également être réalisée^{15, 39}.

-les atteintes pulmonaires dyspnéiques relèvent de séances de C PAP* voire d'une ventilation mécanique^{25, 49}.

Il a été démontré l'intérêt d'un bolus unique de méthylprednisolone par voie intra-veineuse en cas d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse^{6, 25, 73}.

D'autres thérapies telle que les plasmaphérèses ou les inhibiteurs du TNF-Alpha peuvent être utilisées en cas d'atteintes pulmonaires³⁴.

-la thrombopénie pourra être corrigée par veinoglobulines à fortes doses⁶; en cas de thrombopénie sévère avec hémorragies , on pourra utiliser des corticostéroïdes en adjonction à l'antibiothérapie⁶ , voire des transfusions plaquettaires ¹⁴ .

-en cas d'hémorragies massives dans le cadre d'une insuffisance hépato-cellulaire , on peut avoir recours à l'administration de vitamine K¹⁵ .

-l'anémie peut parfois nécessiter un support transfusionnel¹⁵.

-la CIVD peut parfois être enrayée par de l'héparine à faible dose (5 à 10 UI/kg/heure)¹⁴.

-les rhabdomyolyses sévères peuvent nécessiter une hémodialyse⁶.

-les douleurs peuvent justifier l'emploi d'antalgiques majeurs⁶.

Le traitement symptomatique de notre patient s'était limité à l'emploi d'antipyrétiques et d'antalgiques de niveau I : le paracétamol.

II. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE .

La leptospirose figure aux tableaux des **Maladies Professionnelles n°19 du Régime Générale et n°5 du Régime Agricole** ^{20, 32}.

Elle est appréhendée comme une maladie liée à certaines activités professionnelles identifiées comme des professions à risque . Ce risque se définit comme la probabilité d'être victime d'un agent pathogène rencontré sur le lieu de travail¹ .

Les dispositions , devant alors être prises par l'employeur et le médecin du travail afin d'assurer la protection des salariés exposés aux leptospires , sont déterminées par le Code du Travail français , à travers deux textes :

- Décret n°94-352 du 4 mai 1994[Annexe 11]
- Arrêté du 17 avril 1997²⁰ [Annexe 12] .

D'après ces décrets et depuis 1994 , il est recommandé aux chefs d'établissement d'effectuer à leur charge , les vaccinations appropriées ³² .

La prophylaxie de la leptospirose repose sur des mesures collectives et individuelles .

II .1 . Mesures collectives .

La prévention collective est considérée par le Code du Travail comme une priorité imposant une action sur les conditions de travail .

Elle repose sur :

- l'évaluation du degré d'infestation des animaux réservoirs et vecteurs ⁹
- la vaccination ou traitement de ces mêmes animaux³²
- l'éradication de ces espèces quand elles sont considérées comme nuisibles (exemple : la dératisation) ^{18, 74}
- la modification des techniques de travail afin d'éviter les contacts avec les agents pathogènes⁶
- l'assèchement des collections d'eau par drainage^{28, 74}
- l'assainissement des berges des cours d'eau ⁵⁸.

Cette prévention passe également par l'information du personnel¹⁷ ainsi que toutes personnes pratiquant des activités de loisirs nautiques , la pêche ou la chasse.

II . 2 . Mesures individuelles .

Ces dispositions sont contenues dans les principes généraux du Code du Travail et reprises par le décret du 4 mai 1994 [Annexe 11]. Elles associent , en fonction du risque , le port d'équipement de protection individuel (EPI), l'antibioprophylaxie et la vaccination.

II . 2 . 1 : Le port d'équipement de protection individuel doit comporter des lunettes , des gants , des bottes , des vêtements imperméables permettant de réduire le risque de contamination⁵⁹.

La désinfection systématique des plaies ou excoriations³² constitue également un moyen de protection²⁸.

II . 2 . 2 : L'antibioprophylaxie peut être envisagée en cas d'exposition à haut risque et de courte durée¹⁵.

TAKAFUGI a montré en 1984, l'efficacité de la doxycycline à la posologie de 200mg par semaine chez les soldats exposés au Panama (95 % d'efficacité)^{21, 24}.

II . 2 . 3 : La vaccination .

Historique

Les premiers essais de vaccination humaine ont été entrepris en 1916, au Japon , par **WANI et ITO**²⁰.

En Europe, la vaccination a d'abord été appliquée à des animaux de laboratoire, puis à des cas individuels par des médecins hollandais (**ESSEVELD**) et danois (**BORG-PETERSEN**)⁵⁹.

Les premières vaccinations à grande échelle ont été faite en Espagne (**ALTAVA et PUMAROBA**) et en Italie (**BABUDIERI**) en 1952⁵⁹.

En ISRAËL (**SHENBERG et FORTEN**), 700 agriculteurs de Haute-Galilée travaillant dans les vallées irriguées ont été vaccinés entre 1970 et 1974⁵⁹.

En France, en 1974, le vaccin contre la leptospirose a été développé par **M. MAILLOUX** de l'institut Pasteur à la demande des délégués du personnel d'entretien et de surveillance des égouts de Paris et du médecin du travail²⁰ . Les premières vaccinations ont été effectuées en novembre-décembre 1974. Dès 1976, un décret de la préfecture de ville de Paris a rendu obligatoire cette vaccination pour des égoutiers^{31, 58}.

Efficacité

M. MAILLOUX a réalisé plusieurs essais cliniques sur le vaccin contre la leptospirose . On y incluait des sujets exposés, volontaires et non vaccinés préalablement. Le protocole des injections était celui préconisé par l'AMM* . La surveillance post-vaccinale reposait sur des paramètres cliniques ainsi qu'un contrôle de séroconversion (MAT), 2 mois après la 2^{ème} injection et le rappel. Les résultats sérologiques de ces études ont montré une excellente efficacité du vaccin en matière de séroconversion : 95 à 100% de sérologies positives sur 1157 observations¹⁷.

G. BARANTON, du Centre National de Référence des leptospires, précise l'impact de la vaccination chez les égoutiers de la ville de Paris (600 à 800 personnes) . Ainsi , avant la systématisation de la vaccination de 1951 à 1979 , 29 cas de leptospirose avaient été répertoriés et depuis sa généralisation , aucun nouveau cas n'a été signalé³¹.

Plus récemment , une autre étude a été menée entre 1996 et 1997 par le laboratoire Transphyto , auprès de 86 médecins pratiquant régulièrement la vaccination contre la leptospirose^{A51} (sur une population estimée entre 7375 et 12531 salariés vaccinés). Treize cas de leptospirose chez des sujets non vaccinés ont ainsi été recensés contre aucun cas déclaré chez les salariés vaccinés⁵⁸.

La Mutualité Sociale agricole (MSA)⁵⁸ a également réalisé deux études entre 1987 et 1997 : aucun cas de leptospirose à *L. icterohaemorrhagiae* n'a été répertorié chez les sujets vaccinés .

On peut donc en conclure que la vaccination contre la leptospirose a fait la preuve de son efficacité^{59, 20}.

Présentation

Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension injectable par voie sous-cutanée, de leptospires inactivés par le formol^{8, 31} et se conserve entre +2°C et +8°C²⁰.

Indications

Prophylaxie de la leptospirose due au sérotype *Ictérohaemorrhagiae* chez les personnes, qui de par de leur profession ou leurs activités de loisirs, sont en contact avec des eaux ou des animaux contaminés^{17, 9}.

Ce vaccin est fabriqué à partir du sérotype *Ictérohaemorrhagiae* de la collection du centre national de Référence des leptospires. Il est donc monovalent et protège de façon spécifique contre l'infection à *leptospira Ictérohaemorrhagiae*, forme la plus fréquente et la plus grave des leptospiroses³¹.

Le calendrier vaccinal 2000 émane de l'avis du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France et recommande la vaccination⁵⁸:

- des égoutiers ,
- des employés de voirie ,
- des gardes-pêche ,
- des travailleurs agricoles , en particulier des rizières ,
- du personnel de traitement des eaux usées .

Les recommandations dans le cadre des loisirs sont rares.

Schéma de vaccination^{15, 30}

Le calendrier vaccinal comprend 2 injections à 15 jours d'intervalle suivies d'un rappel à 6 mois puis tous les 2 ans.

L'immunité est, en règle, acquise 15 jours après la 2^{ème} injection. Elle dure en moyenne 24 mois après le 1^{er} rappel⁴⁷.

Effets secondaires

La tolérance de ce vaccin est bonne. Les effets indésirables rapportés, similaires à ceux observés dans le cadre d'autres vaccinations, sont :

- des réactions locales ou loco-régionales : induration, douleur, scapulalgies²⁰ (de 0.33% à 0.56%)¹⁷
- des réactions systémiques : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies, ainsi que des éruptions cutanées notamment des urticaires²⁰(0.25% à 0.42%)¹⁷.

Contre-indications⁵⁸

Les seules contre-indications absolues sont celles de toute vaccination¹⁷ : l'allergie vraie à l'un des composants du vaccin ou en cas de fièvre, de maladie aiguë, de poussée évolutive d'une maladie chronique. La vaccination doit être différée en cas de grossesse. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant²⁰.

Il est recommandé de respecter un délai de principe de trois semaines entre cette vaccination et toutes les autres¹⁷.

EVOLUTION

En l'absence de pathologie rénale ou hépatique sous jacente, l'évolution de la leptospirose est généralement favorable .

Le taux de mortalité de cette pathologie se situe habituellement entre 4 et 10 %^{15, 5}.

Le pronostic dépend :

- de l'état général du patient ,
- de son âge^{6, 26} ,
- de la virulence du germe ,
- de l'importance de l'inoculum.

Il est également conditionné par :

- les antécédents ,
- les maladies associées (éthylisme, diabète , immunodépression)¹⁴.

L'ictère est aussi un facteur pronostic essentiel car il est le témoin de la virulence du leptospire impliqué⁶ : la létalité est quasi-nulle dans les formes anictériques et de l'ordre de 15 à 48% dans les formes ictériques^{26, 18}.

Les autres facteurs de mauvais pronostic sont :

- l'oligurie^{60, 65}
- la dyspnée¹⁵
- les troubles de la conscience¹⁸
- les convulsions⁴¹
- l'existence d'un infiltrat alvéolaire sur la radiographie pulmonaire^{6, 75}
- des troubles de la repolarisation sur l'ECG¹⁴
- un taux élevé de TNF-alpha circulant⁶
- une hyperkaliémie^{14, 65}
- une augmentation de la créatinémie⁶⁰
- des taux de transaminases supérieurs à 100UI/l⁶
- un allongement du TP^{14, 65}
- une hyperleucocytose supérieure à 13.000UI/l¹⁵
- la rhabdomyolyse⁶⁰
- une thrombopénie < à 80.000/mm³⁶.

A noter que des complications oculaires tardives (jusqu'à 1 an) peuvent survenir et peuvent parfois aboutir à une cécité⁶ en l'absence de traitement .

Les progrès des techniques de réanimation ont amélioré le pronostic de la leptospirose .

De même , l'instauration précoce d'une antibiothérapie semble également influencer sur le pronostic de cette pathologie .

Enfin, les mesures prophylactiques collectives et individuelles permettent de diminuer le risque de contamination.

CONCLUSION

Cette thèse relate l'histoire clinique de Monsieur N atteint d'une **leptospirose** vraisemblablement contractée dans le cadre de sa profession : plombier-chauffagiste.

La leptospirose est une Maladie Professionnelle figurant aux tableaux n°19 de la Sécurité Sociale et n°5 du Régime Agricole .

Notre patient a refusé dans un premier temps , de déclarer sa pathologie . Les raisons ayant motivé ce refus nous sont restées inconnues .

Or , la procédure de reconnaissance d'une maladie professionnelle incombe au patient . Il dispose d'un délai de 15 jours pour déclarer sa pathologie auprès de la Caisse de Sécurité Sociale . Les obligations du médecin se limitent à l'établissement de certificats médicaux (initial , final ou en cas de rechute) et à la détermination de la durée de l'ITT (Incapacité Temporaire Totale de travail). C'est la Caisse d'Assurance Maladie qui informe l'Inspection du Travail .

L'indemnisation des Maladies Professionnelles est semblable à celle des accidents du travail .

La **Leptospirose** est une maladie dont le polymorphisme clinique est souvent à l'origine d'une errance diagnostique et surtout d'une sous-estimation du nombre de cas . Selon une enquête de l'INSERM⁵⁸ , **pour 1 cas diagnostiqué , 10 seraient méconnus**. Ainsi , une proposition de recueil des données sur l'incidence de la leptospirose dans le monde a été adoptée²¹ lors de la première réunion de la société internationale de la leptospirose (ILS) qui s'est tenue à Nantes en 1996 .

La fréquence des complications justifie d'évoquer le diagnostic le plus précocement possible d'où la nécessité et l'importance d'un interrogatoire minutieux .

Le **diagnostic de la leptospirose** bénéficie actuellement de nombreuses méthodes dont les plus courantes et les plus spécifiques (Elisa , MAT) ne permettent qu'un diagnostic rétrospectif.

L'avenir repose sur le développement de tests sérologiques et des techniques d'amplification génique par PCR qui permettraient un diagnostic rapide , plus précoce et donc l'instauration d'une antibiothérapie permettant ainsi d'améliorer le pronostic des formes graves de leptospirose .

**REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- **Prioux-Lambert , I.**
La leptospirose: bibliographie, épidémiologie, et réflexion sur la prévention professionnelle en Haute-Vienne .
Th : Méd , Université de Limoges, 2000, n° 119/ 1.

- 2- **Kelley , PW.**
La leptospirose.
Infectious Diseases , Ed : Gorbach , Batlett , Blacklow, 1992 ,pp1295-1299.

- 3- **Chevalier , C.**
Aspects digestifs et formes pseudo-chirurgicales de la leptospirose .
Th : Méd , Besançon , 1997, n° 97-084.

- 4- **Courtois , S.**
Aspects actuels des leptospiroses. A propos d'une observation.
Th : Méd , Rouen , 1990, n° 124.

- 5- **Estavoyer ,JM - Jaeger , F - Leroy ,J - Bailly , P.**
Aspects caractéristiques de la pathologie et du diagnostic des leptospiroses.
Première Journée Médicale « Leptospirose et Prévention ».Actes .Paris,1997 , pp27-41.

- 6- **Houpikian , P - Perolat , P - Baranton , G - Brouqui , P.**
Leptospiroses.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale , Maladies infectieuses, 8-039Q10,2002, 14p.

- 7- **Solal-Celigny , P - Vilde , JL.**
Leptospiroses.
FMC Maladies Infectieuses , CM, 1979, 101-33, 4990-5000.

- 8- **Berche , P.**
Leptospire .
Le Minor, M Veron -Bactériologie Médicale .2e édition.Med-Sciences . Flammarion, 1989 , pp1046-1054.

- 9- **Avril ,JL - Dabernat , H - Denis , F - Monteil , A.**
Les leptospire.
Bactériologie Clinique - 3°Edition - Paris :Ellipses,2000 , pp524-533.

- 10- **Eyquem , A - Alouf , J - Montagnier , L.**
 Les leptospires.
Traité de Microbiologie Clinique ,Piccin,1998, pp706-712.
- 11- **Perolat , P - Baranton , G.**
 Leptospira interrogans et la leptospirose.
Bulletin Institut Pasteur ,1990, 88, 315-333.
- 12- **Kobayashi , Y.**
 Discovery of the causative organism of Weil's disease .
Journal Infectious Chemother , 2001 , 7, 10-15.
- 13- **Berche , P.**
 Leptospirose.
*Le Minor -Véron , Bactériologie Médicale , Ed Flammarion Med-Sciences ,
 1982, pp 722-730.*
- 14- **Ragnaud ,JM - Morlat , P - Buisson ,M et al .**
 Aspects épidémiologiques , cliniques , biologiques et évolutifs de la
 leptospirose : à propos de 30 observations recueillies en Aquitaine.
Revue Médecine Interne , 1994 , 15,452-459 .
- 15- **Pilly , E.**
 Leptospiroses.
*Maladies Infectieuses et Tropicales,17^e édition, APPIT: Ed E Pilly , 2002,
 pp334-336.*
- 16- **Berche ,P- Gaillard , JL- Simonet , M.**
 Les leptospires.
Bactériologie- Médecine Sciences, Paris:Flammarion , 1988, chap48, pp461-469.
- 17- **Menot , E- Canepa , P.**
 La leptospirose atteint son plus haut niveau en France depuis 25
 ans.
Revue du Praticien - Médecine Générale ,1998, Tome 12 ,n°424 , 9-12.
- 18- **Estavoyer , JM- Tran , TA- Hoen , B.**
 Leptospiroses.
La revue du praticien, 2001, 51, 2086-90.

- 19- **Roué ,R- Debord ,T- Salomon , J.**
Epidémiologie des leptospiroses chez l'Homme : incidence en
Médecine des voyages et des loisirs.
Première Journée Médicale « Leptospirose et Prévention » Actes . Paris ,1997,
pp19-26.
- 20-
Leptospirose ictérohemorragique , la leptospirose une maladie
méconnue parfois redoutable .
Laboratoire Transphyto , Spirolept ,09/97, pp8-14.
- 21- **Vinetz , JM.**
Leptospirosis.
Current Opinion in Infectious Diseases ,2001, 14,527-538.
- 22- **Baranton ,G - Postic , D.**
La leptospirose en France en 1997.
Bulletin épidémiologique annuel (n°2),1997, 105-7.
- 23- **Centre National de Référence des Leptospores.**
Contribution à la surveillance de la leptospirose en France en 1996,
1997, 1998, 1999 et 2000.
<http://www.pasteur.fr/recherche/leptospira>
- 24- **Levett , PN.**
La leptospirose .
Clinical Microbiology Reviews, 2001, vol14,n°2, 296-326.
- 25- **Mennecier , B- Richter , S - Dietemann , A - Pauli , G.**
Une pleuro-pneumopathie sévère révélant une leptospirose .
Revue Maladie Respiratoire , 2000, 17, 969-972.
- 26-
Leptospirose .
Riff.online.fr/cata/tracts/leptospirose.html
- 27-
La leptospirose dans le monde , 1999 .
Relevé Epidémiologique Hebdomadaire n°29,1999,74,237-244.

- 28- **Eubézy , JP.**
Leptospires.
Dictionnaire de bactériologie vétérinaire.
www.bactério.cict.fr
- 29- **Andre-Fontaine , G.**
Epidémiologie des leptospiroses.
Première Journée Médicale « Leptospirose et Prévention » Actes.Paris,
16octobre1997, pp7-18.
- 30- **Kernbaum , S**
Leptospiroses
Elements de pathologie infectieuse, 6^e édition, Paris : Masson ,1996, pp494-498.
- 31- **Pouliquen , P - Charet , C - Catilina , P et al.**
Vaccin Leptospires. Enquête de pharmaco-surveillance auprès des
médecins vaccinateurs.
Première Journée Médicale , « Leptospirose et Prévention ». Actes .Paris ,1997,
pp 51-59.
- 32- **Catilina , P.**
Les professions à risque , les aspects réglementaires de la
prévention .
Première Journée Médicale, « Leptospirose et Prévention » Actes .Paris, 1997,
pp 73-78.
- 33- **Moustardier , G.**
Leptospira .
Bactériologie Médicale (4^e édition).
PARIS : Maloine , 1972 ,p1197-1235.
- 34- **Pacini , E.**
La leptospirose à propos d'un cas.
Tb :Méd , Marseille , 2001, n°13.
- 35- **Panicker , JN - Mammachan , R -Jayakumar , RV.**
Primary neuroleptospirosis .
Postgrad Medicine Journal , 2001, 77,589-590.
- 36- **Kumar , N - Ratnaraj ,J - Roy , C et al .**
Acute cardiovascular manifestations of leptospirosis .
Indian Heart Journal , 1999, 51 , 435-437.

- 37- **Klein , F.**
La PCR permet de mieux connaître les leptospiroses .
Semaine Vétérinaire n°986.
- 38- **Diament , D - Brunialti , MKC - Romero , EC et al.**
Peripheral blood mononuclear cell activation induced by *Leptospira interrogans* glycolipoprotein .
Infection and Immunity , 2002 ,vol 70, n°4, 1677-1683.
- 39- **Pr Hannedouche .**
Néphrites intersticielles aiguës de la leptospirose.
www.invivo.net/nephrohus
- 40- **Mailloux , M.**
Le diagnostic sérologique des leptospiroses : la réaction d'agglutination microscopique.
Première Journée Médicale « Leptospirose et Prévention » Actes .Paris , 1997 , pp43-46.
- 41- **Bourgueil , C.**
Expression neuro-méningée de la leptospirose: à propos de cinq cas et revue de la littérature .
Tb : Méd , Nantes , 1999, MG/ 99/69.
- 42- **Wang , SC - Wang , YM.**
Leptospirosis: report of one case.
Journal Microbiology Immunology Infectious , 1999, 32 ,129-32.
- 43- **Vilaichone , RK - Mahachai ,V- Wilde ,H.**
Acute acalculous cholecystitis in leptospirosis.
Journal Clinical Gastro-enterology, 1999, 29(3), 280-283.
- 44- **Guarner , J - Shieh ,WJ - Morgan ,J et al.**
Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon.
Human Pathology vol 32, n°7, 2001, 750-752.
- 45- **Kobayashi , Y.**
Clinical observation and treatment of leptospirosis.
Journal Infectious Chemotherapy , 2000, 7, 59-68.

- 46- **Yang , CW - Wu , MS - Pan , MJ.**
Leptospirosis renal disease.
Nephrology Dialysis Transplantation , 2001, 16(suppl 5),73-77.
- 47- **Schillinger, F - Badeau , V - Montagnac , R - Milcent , T.**
Les formes rénales graves de le leptospirose . A propos de 6 cas
recueillis en 15 ans dans un même service .
Néphrologie,1999 , 20(2) , 81-86.
- 48- **Pai , ND - Adhikari , PM.**
Haemorrhagic pneumonitis : a rare presentation of leptospirosis .
Journal Postgrad Medicine , 2001 ,47, 35-36.
- 49- **Bethlem , EP - Ribeiro Carvalho , CR.**
Pulmonary leptospirosis.
Current Opinion in Pulmonary Médecine 2000, 6,436-441.
- 50- **Marchiori , E - Müller , NL.**
Leptospirosis of the lung : high-resolution computed tomography
findings in five patients.
Journal of Thoracic Imaging , 2002, 17,151-153.
- 51- **Nicolas , X -Granier , H - Zagnoli , F et al.**
Rhabdomyolyse parésiante révélant une leptospirose.
La Presse Médicale , 2001,30,n°35,1744.
- 52- **Martins , MG - Matos , KTF - Da Silva,MV - De Abreu , MT.**
Ocular manifestations in the acute phase of leptospirosis.
Ocular Immunology and Inflammation, 1998, vol 6, n° 2 , 75-79.
- 53- **Bal ,AM - Kakrani , AL - Bharadway , RS et al .**
Evaluation of clinical criteria for the diagnosis of leptospirosis.
Journal Assoc Physicians India , 2002 , 50,394-396.
- 54- **Sharma , A- Osei , SA- Srivastave , SK et al.**
Leptospirosis in the causation of hepato-renal syndrome in and
around pune .
Indian Journal Pathology Microbiology , 2000, 43(3), 337-341.

- 55- **Smits , HL - Eapen , CK - Sugathan , S et al.**
Lateral-flow assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis.
Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology , 2001, vol 8, n°1, 166-169.
- 56- **Levett , PN - Branch , SL - Whittington , CU et al.**
Two methods for rapid serological diagnosis of acute leptospirosis .
Clinical and Diagnosis Laboratory Immunology , 2001, vol 8 , n°2, 349-351.
- 57- **De Francesco Daher ,E - Nogueira , CB.**
Evaluation of penicillin therapy in patients with leptospirosis and acute renal failure .
Revue Institut Medical Tropical S Paulo , 2000, 42(6) , 327-332.
- 58- **Benbrik , E - Pouliquen , P - Beytout , J.**
Vaccination contre la leptospirose . Aspects pratiques et indications.
Hebdomadaire des praticiens , 2001, n°29, 1938-1946.
- 59- **Mailloux , M.**
Prévention ,la vaccination.
Première Journée Médicale « Leptospirose et Prévention » Actes .Paris ,1997, pp47-49.
- 60- **Dupont , H - Dupont-Perdrizet , D - Perie , JL et al.**
Leptospirosis : pronostic factors associated with mortality .
Clinical Infectious Diseases , 1997, 25 ,720-4.
- 61- **Effler , PV - Bogard , AK - Domen , HY et al.**
Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii.
Journal Clinical Microbiology , 2002, 40(4), 1464-9.
- 62- **Abb , J .**
Acute leptospirosis in a triathlete .
Wilderness Environ Medicine , 2002, 13(1) , 45-7.
- 63- **Sacramento , E - Lopes , AA - Costa , YA et al .**
Electrocardiographic alterations in patients hospitalized with leptospirosis in the Brazilian city of Salvador.
Arq Bras Cardiology , 2002, 78(3), 267-70.

- 64- **Theilen , HJ - Luck , C - Hanish , U et al.**
Fatal intracerebral hemorrhage due to leptospirosis.
Infection , 2002 , 30(2) , 109-12.
- 65- **Panaphut , T - Domrongkitchaiporn , S - Thinkamrop , B.**
Prognostic factors of death in leptospirosis : a prospective cohort study in Khon Kaen , Thailand .
Int Journal Disease , 2002, 6(1) , 52-9.
- 66- **De Francesco Daher , E - Oliveira Neto , FH - Ramirez , SM.**
Evaluation of hemostasis disorders and anticardiolipin antibody in patients with severe leptospirosis .
Revue Institut Medicine Tropical Sao Paulo , 2002, 44(2), 85-90.
- 67- **Sion , ML - Hatzitolios , AI - Armenaka , MC et al.**
Acute renal failure caused by leptospirosis and Hantavirus infection in an urban hospital.
Eur Journal Intern Medicine , 2002, 13(4) , 264-268.
- 68- **Cengiz , K - Uahan , C - Sunbul , M et al .**
Acute renal failure in leptospirosis in the black-sea region in Turkey.
Int Urology Nephrology , 2002, 33(1) , 133-6.
- 69- **Carvalho , CR - Bethlem , EP.**
Pulmonary complications of leptospirosis .
Clinical Chest Medicine , 2002, 23(2) , 469-78.
- 70- **Smythe , LD - Smith , GA - Smith , IL et al.**
A quantitative PCR assay for pathogenic leptospira spp.
BMC Infectious Disease , 2002, 2(1) , 13.
- 71- **Katz , AR - Ansdell , VE - Effler , PV et al.**
Leptospirosis in Hawaii , 1974-1998 : epidemiologic analysis of 353 laboratory-confirmed cases.
Am Journal Tropical Hygiene , 2002, 66(1) , 61-70.
- 72- **Vieira , SR - Brauner , JS.**
Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure : clinical features and outcome in 35 critical care patients .
Brazilia Journal Infectious Disease , 2002, 6(3), 135-9.

- 73- **Silva , JJ- Dalston , MO - Carvalho , JE et al.**
 Clinicopathological and immunohistochemical features of the severe pulmonary form of leptospirosis .
Revue Soc Bras Medicine Tropical , 2002, 35(4),395-9.
- 74- **Sarka , U - Nascimento , SF - Barbosa , R et al .**
 Population-based case -control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic .
Am Journal Tropical Medicine Hygiene , 2002, 66(5), 605-10.
- 75- **Clerke , AM - Leuva , AC - Joshi , C - Trivedi , SV.**
 Clinical profile of leptospirosis in South gujarat
Journal Postgrad Medicine , 2002, 48(2) , 117-8.
- 76- **Fries , D - Druet , P.**
 Néphropathies tubulo-interstitielles aiguës.
Maladies rénales , Paris :Ed des Sciences et des Arts , 1992 , p103.
- 77- **Schilling , PJ - Murray , JL - Markowitz , AB .**
 Novel tumor necrosis factor effects . Pulmonary hemorrhage and severe hepatic dysfunction .
Cancer , 1992 , 69(1) , 256-60.
- 78- **Méchinaud-Lacroix , F - Gaillard , F - Harousseau , JL.**
 Syndrome d'activation monocytemacrophagique .
Encyclopédie Médico-Chirurgicale , Hématologie , 13-012-G- 10, 1996, 10p.
- 79- **Mitréa , L.**
 Syndrome d'activation macrophagique : A propos de 15 observations.
Mémoire DIS de Médecine Interne , 1998.
- 80- **Sebahoun , G.**
 Hématologie.
Encyclopédie de l'étudiant en Médecine , 1990, pp 411-414.
- 81- **Cambier , J - Masson , M - Dehen .**
 Abrégés Neurologie.
Paris : Masson , 8^e édition , 1995 , pp 479-480.

- 82- Avdeeva , MG - Moisiya , DL - Zentsova , OA et al .
Hematological parameters in characterization of anemia in
leptospirosis.
Klin Laboratory Diagnosis , 2001 , 5 , 8-12 .

ANNEXES

ANNEXE 1

Propriétés toxicologiques du fluorure de potassium et de l'acide borique :

Fluorure de potassium:

-effets aigus :

- .irritation de la peau , des yeux et des muqueuses .
- .en cas d'ingestion : salivation , nausées , brûlures ou « crampes » abdominales , vomissements , diarrhée (pouvant être sanglante) , déshydratation , faiblesse musculaire , tremblements , crises convulsives voire collapsus .

-effets chroniques :

- .éruption cutanée .
- .fragilité des os .
- .calcification des ligaments .

Acide borique :

-effets aigus :

- .troubles digestifs : nausées , vomissements , diarrhée , ballonnement , hépatomégalie .
- .troubles neurologiques : raideur de la nuque , irritabilité , agitation , opisthotonos , convulsions .
- .cyanose.
- .collapsus .
- .éruption cutanée .
- .atteinte rénale .

-effets chroniques :

- .éruption cutanée .
- .troubles digestifs .

ANNEXE 2

Tableau des résultats biologique du 16/10/01:

	J2: le16/10/01	Valeurs normales
Leucocytes	5830	4000à10.000/mm3
Hémoglobine	13	13à17g/l
Plaquettes	194.000	150.000à400.000/mm3
VS	55	0 à 7mm
CRP	74	Inférieur à 10mg/l
Haptoglobine		0.79à2.09g/l
Fibrinogène	7.5	2à4.5g/l
Ferritine	1433	8à44µg/l
Sodium	138	136à145mmol/l
Potassium	3.5	3.5à4.9mmol/l
Urée	9.41	1.67à8.35mmol/l
Créatinine	107	71à132µmol/l
Triglycérides	2.12	0.57à1.71mmol/l
TGO	85	0à37UI/l
TGP	139	0à40UI/l
GammaGT	550	0à60UI/l
P.alcalines	550	72à182UI/l
Bilirubine Totale	29	10à17µmol/l
Bilirubine Directe		0à8.6µmol/l
TP	100	70à100%
CPK	22	0à195UI/l

ANNEXE 3

Tableau des résultats biologiques du 18/10/01:

	J4: le18/10/01	Valeurs normales
Leucocytes	5950	4000à10.000/mm ³
Hémoglobine	13.3	13à17g/l
Plaquettes	268.000	150.000à400.000/mm ³
VS	57	0 à 7mm
CRP		Inférieur à 10mg/l
Haptoglobine		0.79à2.09g/l
Fibrinogène	6.57	2à4.5g/l
Ferritine		8à44µg/l
Sodium		136à145mmol/l
Potassium		3.5à4.9mmol/l
Urée		1.67à8.35mmol/l
Créatinine		71à132µmol/l
Triglycérides	3.1	0.57à1.71mmol/l
TGO	33	0à37UI/l
TGP	89	0à40UI/l
GammaGT	478	0à60UI/l
P.alcalines	547	72à182UI/l
Bilirubine Totale	17	10à17µmol/l
Bilirubine Directe		0à8.6µmol/l
TP	100	70à100%
Amylase	51	10à100UI/l

ANNEXE 4

Tableau des résultats biologiques du 22/10/01:

	J8: le 22/10/01	Valeurs normales
Leucocytes	7570	4000à10.000/mm ³
Hémoglobine	15.2	13à17g/l
Plaquettes	411.000	150.000à400.000/mm ³
VS	50	0 à 7mm
CRP	6	Inférieur à 10mg/l
Haptoglobine	2.8	0.79à2.09g/l
Fibrinogène	5.2	2à4.5g/l
Ferritine	1423	8à44µg/l
Sodium	133	136à145mmol/l
Potassium	4.9	3.5à4.9mmol/l
Urée	8.55	1.67à8.35mmol/l
Créatinine	94	71à132µmol/l
Triglycérides	2.96	0.57à1.71mmol/l
TGO	22	0à37UI/l
TGP	46	0à40UI/l
GammaGT	359	0à60UI/l
P.alcalines	401	72à182UI/l
Bilirubine Totale	9	10à17µmol/l
Bilirubine Directe		0à8.6µmol/l
TP	100	70à100%
CPK	36	0à195UI/l

ANNEXE 5

Résultats de la réaction de micro-agglutination du 18/10/2001:

Monsieur N

né le 05/03/1954

V/REF : 18/10/01-1-0212 //5646-20.10.01

Dossier : 2001 10 405 Sérum du : 18/10/2001 Reçu à l'IP le: 22/10/2001

SEROLOGIE DES LEPTOSPIROSES : Examen effectué sous la responsabilité du
Dr. G. BARANTON - CNR des Leptospires - Institut Pasteur - tel:01.45.68.83.37

Réactions de présomption

Anticorps de classe IgM (EIA)	Négatif	(limite 1/400)
Microagglutination de Martin et Pettit (M.A.T.)		(limite 1/100)

Leptospira australis	Négatif
Leptospira autumnalis	Négatif
Leptospira bataviae	Négatif
Leptospira canicola	Négatif
Leptospira castellanis	Négatif
Leptospira cynopteri	1/50
Leptospira grippotyphosa	1/100
Leptospira hardjo	Négatif
Leptospira hebdomadis	Négatif
Leptospira icterohaemorrhagiae	Négatif
Leptospira panama	Négatif
Leptospira patoc (non pathogène)	1/50
Leptospira pomona	Négatif
Leptospira pyrogenes	Négatif
Leptospira sejroe	Négatif
Leptospira tarassovi	Négatif

Taux d'anticorps faible, en limite de significativité. A revoir.

A revoir dans 10 jours pour confirmation.

ANNEXE 6

Résultats de la réaction de micro-agglutination du 7/11/2001:

Monsieur N° . . .

né le 05/03/1954

V/REF : 07/11/01-1-0210 //4336-08.11.01

Dossier : 2001 11 116

Sérum du : 07/11/2001 Reçu à l'IP le: 09/11/2001

SEROLOGIE DES LEPTOSPIROSES : Examen effectué sous la responsabilité du
Dr. G. BARANTON - CNR des Leptospires - Institut Pasteur - tel:01.45.68.83.37

Réactions de présomption

Anticorps de classe IgM (EIA) Négatif (limite 1/400)

Microagglutination de Martin et Pettit (M.A.T.) (limite 1/100)

Leptospira australis	Négatif
Leptospira autumnalis	Négatif
Leptospira bataviae	Négatif
Leptospira canicola	Négatif
Leptospira castellanis	1/100
Leptospira cynopteri	1/50
Leptospira grippotyphosa	1/800
Leptospira hardjo	Négatif
Leptospira hebdomadis	Négatif
Leptospira icterohaemorrhagiae	Négatif
Leptospira panama	Négatif
Leptospira patoc (non pathogène)	Négatif
Leptospira pomona	Négatif
Leptospira pyrogenes	Négatif
Leptospira sejroe	Négatif
Leptospira tarassovi	Négatif

Leptospirose sérologiquement confirmée, séro groupe Grippotyphosa.

ANNEXE 7

Tableau des résultats biologiques à 6 mois d'évolution :

	Suivi à 6 mois	Valeurs normales
Leucocytes	3610	4000à10.000/mm ³
Hémoglobine	14.7	13à17g/l
Plaquettes	200.000	150.000à400.000/mm ³
VS	3	0 à 7mm
CRP	0	Inférieur à 10mg/l
Haptoglobine	0.57	0.79à2.09g/l
Fibrinogène	2.9	2à4.5g/l
Ferritine	556	8à44µg/l
Sodium	138	136à145mmol/l
Potassium	4.2	3.5à4.9mmol/l
Urée	6.52	1.67à8.35mmol/l
Créatinine	111	71à132µmol/l
Triglycérides	0.75	0.57à1.71mmol/l
TGO	24	0à37UI/l
TGP	21	0à40UI/l
GammaGT	34	0à60UI/l
P.alcalines	107	72à182UI/l
Bilirubine Totale	10	10à17µmol/l
Bilirubine Directe	2	0à8.6µmol/l
Amylase	47	10à100UI/l
CPK	266	0à195UI/l

ANNEXE 8

Nombre de cas de leptospirose

Définition : Nombre de cas de leptospirose par sérotype : leptospirose ictero-hémorragique, leptospirose grippo-typhosa et autres leptospiroses. La leptospirose grippo-typhosa est responsable des formes graves (hémorragiques et méningées).

Limousin

	1998				1999			
	Min	Valeur	Max	France*	Min	Valeur	Max	France*
L. ictero-hémorragique	0 **	2	17 REG11	79	0 **	0	17 REG72	97
L. grippo-typhosa	0 **	1	9 REG53	51	0 **	2	9 **	71
Autres leptospiroses	0 **	1	22 REG11	138	0 **	5	25 REG11	138
Total	0 **	4	45 REG11	268	0 **	7	42 REG11	306

Source : FNORS -Observatoires Régionaux de le Santé (Score-santé)

ANNEXE 9

Table 4 **Leptospirosis worldwide, most common serogroups, latest available data^a**

Tableau 4 **La leptospirose dans le monde, sérogroupes les plus communs, dernières données disponibles^a**

Country/Territory Pays/territoire	Serogroups Sérogroupes
Argentina — Argentine	Icterohaemorrhagiae, grippityphosa, canicola
Australia — Australie	Icterohaemorrhagiae, pomona, seiroe, grippityphosa, celledoni, australis, pyrogenes, hebdomadis, mini, autumnalis, ballum
Barbados — Barbade	Icterohaemorrhagiae, autumnalis, australis, ballum
Belgium — Belgique	Icterohaemorrhagiae, pyrogenes, grippityphosa, australis, javanica, seiroe, ballum, pomona
Benin — Bénin	Icterohaemorrhagiae, canicola, australis, bataviae
Brazil — Brésil	Icterohaemorrhagiae, grippityphosa, canicola, javanica, ballum, pomona
Bulgaria — Bulgarie	Icterohaemorrhagiae, australis, seiroe, pomona
Canada	Icterohaemorrhagiae, grippityphosa, canicola, seiroe
China — Chine	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, autumnalis, grippityphosa, canicola, australis, seiroe, bataviae, pomona
Costa Rica	Icterohaemorrhagiae, pyrogenes, australis, seiroe, ballum
France	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, grippityphosa, canicola, australis, seiroe, ballum, pomona
Germany — Allemagne	Icterohaemorrhagiae, grippityphosa, australis, seiroe
Greece — Grèce	Icterohaemorrhagiae, australis
Hungary — Hongrie	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, grippityphosa, seiroe, pomona
India — Inde	Icterohaemorrhagiae, autumnalis, pyrogenes, grippityphosa, canicola, australis, javanica, seiroe, louisiana, pomona
Iran (Islamic Rep. of — Rép. islamique d')	Icterohaemorrhagiae, grippityphosa, canicola, seiroe, pomona
Italy — Italie	Icterohaemorrhagiae, australis, javanica, seiroe, tarassovi, pomona

Tableau 4 La leptospirose dans le monde , sérogroupes les plus communs , dernières données disponibles .

Japan – Japon	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, autumnalis, canicola, australis
Malaysia – Malaisie	Australis, javanica, pomona
Netherlands – Pays-Bas	Icterohaemorrhagiae, autumnalis, grippotyphosa, australis, seiroe, pomona
New Caledonia – Nouvelle-Calédonie	Icterohaemorrhagiae, pyrogenes, canicola, australis, pomona
New Zealand – Nouvelle-Zélande	Icterohaemorrhagiae, seiroe, tarassovi, ballum, pomona
Nigeria – Nigéria	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, pyrogenes, canicola, seiroe, pomona
Portugal	Grippotyphosa, australis, ballum, pomona
Republic of Korea – République de Corée	Icterohaemorrhagiae, canicola
Romania – Roumanie	Icterohaemorrhagiae, grippotyphosa, canicola, seiroe
Russian Federation – Fédération de Russie	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, pyrogenes, grippotyphosa, canicola, seiroe, pomona
Seychelles	Icterohaemorrhagiae, djasiman
Slovakia – Slovaquie	Icterohaemorrhagiae, grippotyphosa, seiroe, pomona
South Africa – Afrique du Sud	Icterohaemorrhagiae, seiroe, mini, pomona
Sri Lanka	Icterohaemorrhagiae
Suriname	Icterohaemorrhagiae, pyrogenes, australis, mini, pomona
Switzerland – Suisse	Icterohaemorrhagiae, grippotyphosa, canicola, pomona
Thailand – Thaïlande	Icterohaemorrhagiae, pyrogenes, javanica, bataviae
Turkey – Turquie	Icterohaemorrhagiae, grippotyphosa
United Kingdom – Royaume-Uni	Icterohaemorrhagiae, seiroe, canicola, australis, tarassovi
United States of America – Etats-Unis d'Amérique	Icterohaemorrhagiae, australis, seiroe, tarassovi, bataviae
Viet Nam	Pyrogenes, seiroe, bataviae, pomona
Zimbabwe	Icterohaemorrhagiae, hebdomadis, australis, seiroe, pomona

ANNEXE 10

Table 3 **Leptospirosis animal hosts, latest available data^a**

Tableau 3 **Animaux porteurs de la leptospirose, dernières données disponibles^a**

Country/territory Pays/territoire	Animal hosts Animaux porteurs
Argentina – Argentine	Rats, pigs, dogs – Rats, porcs, chiens
Australia – Australie	Cattle, rats, mice, pigs, native rodents, feral pigs, bandicoots, sheep – Bovins, rats, souris, porcs, rongeurs indigènes, cochons sauvages, marsupiaux, moutons
Barbados – Barbade	Dogs, rats, mice – Chiens, rats, souris
Belgium – Belgique	Rats, pigs, cattle, horses, dogs – Rats, porcs, bovins, chevaux, chiens
Benin – Bénin	Rats, pigs, mice, cattle, foxes – Rats, porcs, souris, bovins, renards
Brazil – Brésil	Rodents, dogs, pigs, mice – Rongeurs, chiens, porcs, souris
Bulgaria – Bulgarie	Pigs, rats, cattle – Porcs, rats, bovins
Canada	Cattle, dogs, pigs, skunks, mice – Bovins, chiens, porcs, mouffettes, souris
China – Chine	Mice, pigs, rats, buffalos, dogs, cattle – Souris, porcs, rats, buffles, chiens, bovins
Costa Rica	Rats, pigs, goats, cattle – Rats, porcs, chèvres, bovins
France	Rats, mice, buffalos, pigs, dogs, horses, cattle – Rats, souris, buffles, porcs, chiens, chevaux, bovins
Germany – Allemagne	Cattle, horses, sheep, pigs, dogs – Bovins, chevaux, moutons, porcs, chiens
Greece – Grèce	Dogs – Chiens
Hungary – Hongrie	Rats, rodents, mice, pigs – Rats, rongeurs, souris, porcs
India – Inde	Rats, cattle, rodents, bandicoots, pigs, dogs, cats – Rats, bovins, rongeurs, rats géants, porcs, chiens, chats
Iran (Islamic Rep. of – Rép. islamique d')	Cattle, buffalos, sheep, rats, camels – Bovins, buffles, moutons, rats, chameaux
Ireland – Irlande	Dogs – Chiens

Tableau 3 Animaux porteurs de la leptospirose , dernières données disponibles .

Italy – Italie	Mice, rats, cattle, pigs, wild boar, dogs – Souris, rats, bovins, porcs, sangliers, chiens
Japan – Japon	Rats, mice, pigs, dogs, goats – Rats, souris, porcs, chiens, chèvres
Malaysia – Malaisie	Rats, cattle, buffalos, pigs – Rats, bovins, buffles, porcs
Netherlands – Pays-Bas	Rats, mice, cattle, shrews, dogs, foxes, hedgehogs – Rats, souris, bovins, musaraignes, chiens, renards, hérissons
New Caledonia – Nouvelle-Calédonie	Rodents, cattle, horses, pigs – Rongeurs, bovins, chevaux, porcs
New Zealand – Nouvelle-Zélande	Cattle, pigs, dogs, sheep, possums, rats – Bovins, porcs, chiens, moutons, opossums, rats
Nigeria – Nigéria	Cattle, rodents, pigs – Bovins, rongeurs, porcs
Portugal	Dogs, pigs, rodents, cattle – Chiens, porcs, rongeurs, bovins
Republic of Korea – République de Corée	Rodents – Rongeurs
Romania – Roumanie	Rats, mice, pigs, horses, donkeys – Rats, souris, porcs, chevaux, ânes
Russian Federation – Fédération de Russie	Cattle, pigs, dogs, rats, rodents – Bovins, porcs, chiens, rats, rongeurs
Seychelles	Rats, dogs, raccoons, deer – Rats, chiens, ratons laveurs, cerfs
Slovakia – Slovaquie	Pigs, mice, rodents, rats – Porcs, souris, rongeurs, rats
Suriname	Rats, dogs, pigs, cattle – Rats, chiens, porcs, bovins
Switzerland – Suisse	Rats, pigs, rabbits – Rats, porcs, lapins
Thailand – Thaïlande	Rats, dogs – Rats, chiens
Turkey – Turquie	Cattle, sheep, dogs, goats – Bovins, moutons, chiens, chèvres
United Kingdom – Royaume-Uni	Cattle, rats – Bovins, rats
United States of America – Etats-Unis d'Amérique	Cattle, pigs, raccoons, dogs, rats – Bovins, porcs, ratons laveurs, chiens, rats
Viet Nam	Pigs, dogs, rats, cattle – Porcs, chiens, rats, bovins
Zimbabwe	Cattle – Bovins

ANNEXE 11

Journal Officiel, 6 mai 1994, 6620-6623.

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI ET DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE

Décret n° 94-352 du 4 mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre les risques résultant de leur exposition à des agents biologiques et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat)

NOR : TEFT9400313D

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, du ministre du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle, du ministre de l'agriculture et de la pêche et du ministre délégué à la santé.

Vu la directive (C.E.E.) n° 90-679 du conseil du 26 novembre 1990 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail, modifiée par la directive (C.E.E.) n° 93-88 du conseil du 12 octobre 1993 ;

Vu le code du travail et notamment ses articles L. 230-2, L. 231-1 et L. 231-2 (2°) ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 10 et L. 215 ;

Vu le code de la sécurité sociale ;

Vu le décret n° 82-397 du 11 mai 1982 modifié relatif à l'organisation et au fonctionnement des services médicaux en agriculture ;

Vu l'avis de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité du travail en agriculture en date du 8 octobre 1992 ;

Vu l'avis du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels (commission permanente) en date du 6 octobre 1993 ;

Après consultation des organisations professionnelles d'employeurs et de travailleurs intéressés,

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

Art. 1er. - I. - La section VI du chapitre 1er du titre III du livre II du code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) devient la section VII.

II. - Il est inséré entre la section V et la section VII une section VI ainsi rédigée :

“ Section VI

“ Prévention du risque biologique

Article R. 231-60

La présente section fixe les règles particulières de prévention et de protection des travailleurs contre les risques résultant d'une exposition à des agents biologiques.

Elle est applicable aux établissements mentionnés à l'article L. 231-1 dans lesquels la nature de l'activité peut

conduire à exposer les travailleurs à des agents biologiques.

Toutefois, les dispositions des articles R. 231-62-2, R. 231-63, R. 231-64 et R. 231-64-1 ne sont pas applicables lorsque l'activité, bien qu'elle puisse conduire à exposer des travailleurs, n'implique par normalement l'utilisation délibérée d'un agent biologique et que l'évaluation visée à l'article R. 231-62 ne met pas en évidence de risque spécifique.

Sous-section 1

Définitions

Article R. 231-61

Au sens de la présente section, on entend par :

a) “ Agents biologiques ” : les micro-organismes, y compris les micro-organismes génétiquement modifiés, les cultures cellulaires et les endoparasites humains susceptibles de provoquer une infection, une allergie ou une intoxication ;

b) “ Micro-organisme ” : une entité microbiologique, cellulaire ou non, capable de se reproduire ou de transférer du matériel génétique ;

c) “ Culture cellulaire ” : le résultat de la croissance *in vitro* de cellules isolées d'organismes multicellulaires.

Article R. 231-61-1

Les agents biologiques sont classés en quatre groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent :

1. Le groupe 1 comprend les agents biologiques non susceptibles de provoquer une maladie chez l'homme ;

2. Le groupe 2 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie chez l'homme et constituer un danger pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est peu probable ; il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces ;

3. Le groupe 3 comprend les agents biologiques pouvant provoquer une maladie grave chez l'homme et constituer un danger sérieux pour les travailleurs ; leur propagation dans la collectivité est possible, mais il existe généralement une prophylaxie ou un traitement efficaces ;

4. Le groupe 4 comprend les agents biologiques qui provoquent des maladies graves chez l'homme et constituent un danger sérieux pour les travailleurs ; le risque de leur propagation dans la collectivité est élevé ; il n'existe généralement ni prophylaxie ni traitement efficace.

Un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé dresse la liste des agents biologiques des groupes 2, 3 et 4 conformément aux définitions ci-dessus.

Sont considérés comme agents biologiques pathogènes, au sens de la présente section, les agents biologiques des groupes 2, 3 et 4.

ANNEXE 11

Journal Officiel, 6 mai 1994, 6620-6623.

Décret n°94-352 du 4 mai 1994.

Sous-section 2
*Règles générales d'évaluation et de prévention
du risque biologique*

Article R. 231-62

1. Afin de procéder à l'évaluation des risques et de prendre les mesures de prévention et de protection qui en résultent conformément à l'article L. 230-2 du présent code, le chef d'établissement doit déterminer la nature, la durée et les conditions de l'exposition des travailleurs pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents biologiques.

Pour les activités impliquant une exposition à des agents biologiques appartenant à plusieurs groupes, les risques sont évalués en tenant compte du danger présenté par tous les agents biologiques présents ou susceptibles de l'être du fait de cette activité ;

2. L'évaluation est effectuée sur le fondement du classement prévu à l'article R 231-61-1 et des maladies d'origine professionnelle dues à l'exposition aux agents biologiques.

En outre, cette évaluation tient compte de toutes les informations disponibles, notamment de celles relatives aux infections susceptibles d'être contractées du fait de l'activité professionnelle par les travailleurs et de celles concernant les effets allergisants et toxiques pouvant résulter de l'exposition aux agents biologiques ;

3. Une attention particulière doit être portée sur les dangers que constituent les agents biologiques pathogènes susceptibles d'être présents dans l'organisme des patients ou de personnes décédées et chez les animaux vivants ou morts, dans les échantillons, les prélèvements et les déchets qui en proviennent.

4. L'employeur doit tenir à la disposition de l'inspecteur du travail et des agents du service de prévention des organismes de sécurité sociale les éléments ayant servi à l'évaluation.

Article R. 231-62-1

Si la nature de l'activité le permet, le chef d'établissement évite l'utilisation d'un agent biologique dangereux, en le remplaçant par un agent biologique qui, compte tenu des conditions d'emploi et de l'état des connaissances, n'est pas ou est moins dangereux pour la santé des travailleurs.

Article R. 231-62-2

1. Si les résultats de l'évaluation visée à l'article R. 231-62 révèlent l'existence d'un risque pour la sécurité ou la santé des travailleurs, toute exposition doit être évitée.

2. Lorsque l'exposition ne peut être évitée, elle doit être réduite en prenant les mesures suivantes :

a) Limitation au niveau le plus bas possible du nombre de travailleurs exposés ou susceptibles de l'être ;

b) Définition des processus de travail et des mesures de contrôle technique ou de confinement, c'est-à-dire des mesures visant à éviter ou à minimiser le risque de

dissémination d'agents biologiques sur le lieu de travail ;

c) Signalisation dont les caractéristiques et les modalités seront fixées par un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé ;

d) Mesures de protection collective ou, lorsque l'exposition ne peut être évitée par d'autres moyens, des mesures de protection individuelle ;

e) Mesures d'hygiène appropriées permettant de réduire ou, si possible, d'éviter le risque de dissémination d'un agent biologique hors du lieu de travail ;

f) Etablissement de plans à mettre en œuvre en cas d'accidents impliquant des agents biologiques pathogènes ;

g) Détection, si elle est techniquement possible, de la présence, en dehors de l'enceinte de confinement, d'agents biologiques pathogènes utilisés au travail ou, à défaut, de toute rupture de confinement ;

h) Procédures et moyens permettant en toute sécurité, le cas échéant, après un traitement approprié, d'effectuer le tri, la collecte, le stockage, le transport et l'élimination des déchets par les travailleurs. Ces moyens doivent comprendre notamment l'utilisation de récipients sûrs et identifiables ;

i) Mesures permettant, au cours du travail, de manipuler et de transporter sans risque des agents biologiques.

Article R. 231-62-3

1. Le chef d'établissement est tenu, pour toutes les activités mettant en jeu des agents biologiques pathogènes présentant un risque pour la sécurité ou la santé des travailleurs, d'établir une consigne de sécurité interdisant l'introduction, par les travailleurs et pour leur propre usage dans les lieux de travail où existe un risque de contamination, de nourriture et de boissons, d'articles pour fumeurs, de cosmétiques et de mouchoirs autres que les mouchoirs en papier, qui devront être éliminés comme des déchets contaminés.

2. Le chef d'établissement doit en outre :

a) Fournir aux travailleurs des moyens de protection individuelle, notamment des vêtements de protection appropriés ;

b) Veiller à ce que les moyens de protection individuelle soient enlevés lorsque le travailleur quitte le lieu de travail ;

c) Faire en sorte, lorsqu'ils sont réutilisables, que les moyens de protection individuelle soient rangés dans un endroit spécifique, nettoyés, désinfectés et vérifiés avant et après chaque utilisation et, s'il y a lieu, réparés ou remplacés ;

d) Mettre à la disposition des travailleurs des installations sanitaires appropriées, un dispositif de lavage oculaire et des antiseptiques pour la peau ; enfin, s'il y a lieu, des collyres prescrits par le médecin du travail ;

e) Pour les activités impliquant le prélèvement, la manipulation et le traitement d'échantillons d'origine humaine ou animale, mettre au point des procédures et mettre à disposition des travailleurs des matériels adaptés visant à minimiser les risques de contamination.

3. Les moyens de protection individuelle du travailleur non réutilisables sont considérés comme des déchets contaminés.

ANNEXE 11

Journal Officiel, 6 mai 1994, 6620-6623.

Décret n°94-352 du 4 mai 1994.

Sous-section 3 Formation et information

Article R. 231-63

1. Sans préjudice des articles L. 231-3-1 et R. 231-32 à R. 231-45, le chef d'établissement organise au bénéfice des travailleurs, une formation à la sécurité concernant :

- a) Les risques pour la santé et les prescriptions en matière d'hygiène ;
- b) Les précautions à prendre pour éviter l'exposition ;
- c) Le port et l'utilisation des équipements et des vêtements de protection individuelle ;
- d) Les modalités de tri, de collecte, de stockage, de transport et d'élimination des déchets ;
- e) Les mesures que les travailleurs doivent prendre pour prévenir ou pallier les incidents ;
- f) La procédure à suivre en cas d'accident.

2. Cette formation est dispensée avant que les travailleurs n'exercent une activité impliquant un contact avec des agents biologiques. Elle est répétée régulièrement et est adaptée à l'évolution des risques et lors de la modification significative des procédés de travail.

Article R. 231-63-1

1. Le chef d'établissement fournit sur le lieu de travail des instructions écrites et, le cas échéant, des affiches portant sur la procédure à suivre :

- a) D'une part en cas d'accident ou d'incident grave mettant en cause un agent biologique pathogène ;
- b) Et d'autre part lors de la manipulation de tout agent biologique du groupe 4, notamment lors de l'élimination de celui-ci.

2. En outre, le chef d'établissement informe les travailleurs, le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail ou, à défaut, les délégués du personnel et le médecin du travail :

- a) Sans délai, de tout accident ou incident ayant pu entraîner la dissémination d'un agent biologique susceptible de provoquer chez l'homme une infection ou une maladie grave ;
- b) Et le plus rapidement possible de leur cause et des mesures prises ou à prendre pour remédier à la situation.

3. Des dispositions spécifiques, intégrées le cas échéant au règlement intérieur, établies selon les modalités fixées aux articles L. 122-33 à L. 122-39, doivent rappeler aux travailleurs qu'ils sont tenus de signaler immédiatement tout accident ou incident mettant en cause un agent biologique pathogène.

Article R. 231-63-2

1. Le chef d'établissement établit après avis du médecin du travail, une liste des travailleurs qui sont exposés à des agents biologiques des groupes 3 ou 4. Il y indique en outre le type de travail effectué, et lorsque c'est possible, l'agent biologique auquel les travailleurs sont exposés et les données

relatives aux expositions, aux accidents et aux incidents. Cette liste, une fois fixée, est communiquée au médecin du travail.

2. La liste est conservée au moins dix ans après la fin de l'exposition.

Toutefois, lorsque les agents biologiques sont susceptibles de provoquer des maladies présentant une longue période d'incubation, elle est conservée aussi longtemps que des manifestations pathologiques peuvent être redoutées.

3. Chaque travailleur a accès aux informations contenues dans la liste qui le concernent personnellement.

4. La liste est adressée au médecin inspecteur régional du travail et de l'emploi lorsque l'établissement cesse ses activités.

Article R. 231-63-3

1. Lorsque les résultats de l'évaluation visée à l'article R. 231-62 révèlent l'existence d'un risque pour la sécurité ou la santé des travailleurs, le chef d'établissement tient à la disposition des travailleurs concernés, de l'inspecteur du travail, des agents du service de prévention des organismes de sécurité sociale, du médecin du travail et du comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail ou, à défaut, des délégués du personnel les informations suivantes :

- a) Les résultats de l'évaluation ;
- b) Les activités au cours desquelles les travailleurs sont exposés à des agents biologiques pathogènes ;
- c) Le nombre de travailleurs exposés ;
- d) Le nom et l'adresse du médecin du travail ;
- e) Le nom de la personne qui, le cas échéant, est chargée par l'employeur, et sous la responsabilité de celui-ci, d'assurer en cette matière la sécurité sur le lieu de travail ;
- f) Les procédures et méthodes de travail au cours desquelles les travailleurs sont exposés et les mesures de protection et de prévention correspondantes ;
- g) Un plan d'urgence pour la protection des travailleurs contre l'exposition aux agents biologiques des groupes 3 ou 4 du fait de la défaillance du confinement physique.

Article R. 231-63-4

1. L'utilisation pour la première fois d'agents biologiques pathogènes doit être déclarée à l'inspecteur du travail au moins trente jours avant le début des travaux.

Cette déclaration comprend :

- a) La dénomination et le siège social de l'entreprise et l'adresse de l'établissement ;
- b) Le nom et l'adresse du médecin du travail ;
- c) Le nom et la qualité de la personne qui, le cas échéant, est chargée de la fonction sécurité sur le lieu de travail ;
- d) Le résultat de l'évaluation prévue à l'article R. 231-62 ;
- e) L'espèce ou, à défaut, le genre auquel appartient chaque agent biologique concerné ;
- f) Les mesures de protection et de prévention envisagées.

La même obligation s'impose, préalablement à leur première utilisation pour les agents biologiques non encore

ANNEXE 11

Journal Officiel, 6 mai 1994, 6620-6623.

Décret n°94-352 du 4 mai 1994.

classés au sens du dernier alinéa de l'article R. 231-61-1, dès lors qu'existe une présomption de leur caractère pathogène.

2. Cette déclaration n'est pas obligatoire pour les laboratoires réalisant des analyses de biologie médicale qui sont uniquement tenus de déclarer leur intention de fournir un service de diagnostic pour les agents biologiques du groupe 4.

3. La déclaration doit être renouvelée chaque fois qu'un changement important des procédés ou des procédures la rend caduque.

Sous-section 4

Dispositions particulières à certaines activités

Article R. 231-64

1. Dans les lieux où des travailleurs sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents dans l'organisme de patients ou de personnes décédées ou chez des animaux vivants ou morts, des mesures appropriées doivent être prises pour assurer la protection et la sécurité des travailleurs, notamment par une information sur les procédés de décontamination et de désinfection, et la mise en œuvre des procédés permettant de manipuler et d'éliminer sans risque les déchets contaminés.

Un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé fixe, en tant que de besoin, des procédures d'élimination des déchets contaminés.

2. Dans les services accueillant des patients ou dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4, les mesures d'isolement ou de confinement sont définies par un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé.

Article R. 231-64-1

1. Dans les laboratoires, notamment ceux réalisant des analyses de biologie médicale et dans les locaux destinés aux animaux de laboratoire contaminés ou susceptibles de l'être par des agents biologiques pathogènes, des mesures de confinement correspondant au niveau des risques mis en évidence au terme de l'évaluation prévue à l'article R. 231-62 ci-dessus doivent être prises.

Il en est de même pour les procédés industriels utilisant des agents biologiques pathogènes.

Lorsque au terme de l'évaluation un doute subsiste quant au classement d'un agent biologique dont l'utilisation industrielle pourrait comporter un risque grave pour la santé des travailleurs, le niveau et les mesures de confinement adoptés sont ceux correspondant au moins à un agent du groupe 3.

Un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé précise les dispositions relatives aux mesures et aux niveaux de confinement selon la nature de l'agent biologique et de l'activité considérée.

Les laboratoires dont l'objectif n'est pas de travailler avec des agents biologiques pathogènes doivent, en cas d'incertitude quant à la présence de ces agents, adopter au

moins le niveau de confinement requis pour les agents du groupe 2 et, si nécessaire, celui correspondant à ceux des groupes 3 ou 4.

Sous-section 5

Surveillance médicale spéciale

Article R. 231-65

I. - Un arrêté des ministres chargés du travail, de l'agriculture et de la santé fixe les recommandations en matière de surveillance médicale spéciale des travailleurs susceptibles d'être exposés à des agents biologiques.

II. - La fiche d'aptitude établie en application des articles R. 241-57 et R. 242-23 est renouvelée au moins tous les ans.

Article R. 231-65-1

L'évaluation mentionnée à l'article R. 231-62 permet d'identifier les travailleurs pour lesquels des mesures spéciales de protection peuvent être nécessaires.

Sans préjudice des articles L. 10 et L. 215 du code de la santé publique, le chef d'établissement recommande, s'il y a lieu et sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre le ou les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés, d'effectuer, à sa charge, les vaccinations appropriées.

Article R. 231-65-2

I. - Un dossier médical spécial est tenu par le médecin du travail pour chaque travailleur susceptible d'être exposé à des agents biologiques pathogènes.

Mention de ce dossier spécial est faite au dossier médical prévu aux articles R. 241-56 et R. 242-22 du présent code ou à l'article 39 du décret n° 82-397 du 11 mai 1982 relatif à l'organisation et au fonctionnement des services médicaux en agriculture.

II. - Le dossier médical spécial est établi à la suite des examens prévus à l'article R. 231-65 ; il est conservé pendant dix ans à compter de la cessation de l'exposition.

Toutefois, dans les cas cités au deuxième alinéa du 2 de l'article R. 231-63-2, le dossier médical spécial est conservé pendant une période plus longue, pouvant atteindre quarante ans après la cessation de l'exposition connue.

Si l'entreprise vient à disparaître ou si le travailleur vient à changer d'entreprise, le dossier médical spécial est transmis soit au médecin du travail de la nouvelle entreprise, soit au médecin inspecteur régional du travail, à charge pour celui-ci de l'adresser, le cas échéant, à la demande du travailleur au médecin du travail désormais compétent. Le dossier médical est communiqué, à la demande du travailleur, au médecin désigné par lui.

III. - Des informations et des conseils doivent être donnés aux salariés sur la surveillance médicale dont ils devraient pouvoir bénéficier après la fin de l'exposition.

ANNEXE 11

Journal Officiel , 6 mai 1994 , 6620-6623.

Décret n°94-352 du 4 mai 1994.

Article R. 231-65-3

Le médecin du travail est informé par l'employeur des décès et des absences pour cause de maladie des travailleurs exposés à des agents biologiques pathogènes, lorsque ces absences excèdent les durées fixées par arrêté des ministres chargés du travail, de la santé et de l'agriculture en fonction de la nature des activités exercées et des conditions d'exposition aux agents biologiques.

S'il s'avère qu'un travailleur est atteint d'une infection ou d'une maladie inscrite comme maladie professionnelle en application de l'article L. 461-1 du code de la sécurité sociale et pouvant résulter d'une exposition à des agents biologiques, tout le personnel susceptible d'avoir été exposé sur le même lieu de travail doit faire l'objet d'un examen médical, assorti éventuellement d'examens complémentaires.

Toutefois, lorsque l'infection ou la maladie ne figure pas dans les tableaux de maladies professionnelles, le médecin du travail peut proposer aux autres travailleurs ayant subi une exposition analogue de bénéficier d'une surveillance médicale.

Une nouvelle évaluation du risque d'exposition doit en outre être effectuée, conformément aux dispositions de l'article R. 231-62. "

Art. 2 - Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales, de la santé et de la ville, le ministre du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle, le ministre de l'agriculture et de la pêche et le ministre délégué à la santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 4 mai 1994.

EDOUARD BALLADUR

Par le Premier ministre :

*Le ministre du travail, de l'emploi
et de la formation professionnelle,*
MICHEL GIRAUD

*Le ministre d'Etat, ministre des affaires sociales,
de la santé et de la ville,*
SIMONE VEIL

Le ministre de l'agriculture et de la pêche,
JEAN PUECH

Le ministre délégué à la santé,
PHILIPPE DOUSTE-BLAZY

ANNEXE 12

Journal Officiel, 26 avril 1997, 6361-6362.

MINISTÈRE DU TRAVAIL ET DES AFFAIRES SOCIALES

Arrêté du 17 avril 1997 modifiant l'arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes

NOR : TAST9710557A

Le ministre du travail et des affaires sociales et le ministre de l'agriculture, de la pêche et de l'alimentation,

Vu la directive 95/30/CE de la Commission du 30 juin 1995 portant adaptation au progrès technique de la directive 90/679/CEE du Conseil concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail ;

Vu l'arrêté du 18 juillet 1994 fixant la liste des agents biologiques pathogènes ;

Vu l'avis de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité en agriculture ;

Vu l'avis du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels,

Arrêtent :

Art. 1er. - La partie I de l'annexe de l'arrêté du 18 juillet 1994 susvisé est modifiée comme suit :

1. Les agents pathogènes du groupe 3 suivants sont désormais assortis du signe (*) :

a) Tableau B (virus de la famille des *retroviridae*) :

Virus de l'immunodéficience humaine ;

Virus de leucémies humaines à cellules T (HTLV), types 1 et 2.

b) Tableau C (parasites) :

Echinococcus granulosus ;

Echinococcus multilocularis ;

Echinococcus vogeli ;

Leishmania brasiliensis ;

Leishmania donovani ;

Plasmodium falciparum ;

Taenia solium ;

Trypanosoma brucei rhodesiense.

2. Dans le tableau B (virus) :

Le virus SIV (famille des *retroviridae*) est ajouté et classé en groupe 3, accompagné du signe (*) et de la note (g) ;

Le signe (g) associé aux *retroviridae* est supprimé ;

En ce qui concerne les *papovaviridae*, le terme : " Virus BK et JC " est remplacé par le terme : " Virus BK et JC ".

3. Les agents suivants sont ajoutés et classés dans le groupe 2 :

a) Dans le tableau A (bactéries) :

Streptococcus suis ;

Leptospira interrogans icterohemorrhagiae, assorti de la note V.

Pour *Leptospira interrogans* (tous sérotypes), la mention entre parenthèses est supprimée et remplacée par : (autres sérotypes).

b) Dans le tableau C (parasites) :

Cyclospora cayetanensis.

Art. 2. - La partie II de l'annexe de l'arrêté du 18 juillet 1994 susvisé est modifiée comme suit :

Le texte précisant le sens de la note (g) est supprimé et remplacé par le texte suivant :

" Il n'existe actuellement aucune preuve de maladie de l'homme par les autres rétrovirus d'origine simienne. Par mesure de précaution, un confinement de niveau 3 est recommandé pour les travaux exposant à ces rétrovirus . "

Art. 3. - Le directeur des relations du travail et le directeur des exploitations, de la politique sociale et de l'emploi sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 17 avril 1997.

Le ministre du travail et des affaires sociales,

Pour le ministre et par délégation :

Par empêchement du directeur

des relations du travail :

Le sous-directeur des conditions de travail,

M. BOISNEL

*Le ministre de l'agriculture, de la pêche
et de l'alimentation,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le directeur des exploitations,
de la politique sociale et de l'emploi,*

H.-P. CULAUD

GLOSSAIRE

AMM : Autorisation de mise sur le marché .

CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminée .

CPAP : (Continuous Positive Airways Pressure) la ventilation assistée a bénéficié de progrès technologiques importants qui permettent des modalités particulières comme la CPAP . Cette modalité permet de maintenir une pression positive expiratoire sans retentissement cardiaque notable en ventilation spontanée .

CRP : Protéine C Réactive .

SEROGROUPE : Ensemble de plusieurs sérotypes possédant en commun un facteur caractéristique .

SEROVAR : (Syn: sérotype) Catégorie dans laquelle on classe les bactéries ou les virus selon leurs réactions en présence de sérums contenant des anticorps spécifiques . Cette variété sérologique est une subdivision de l'espèce.

TAXONOMIE : Science de la classification des êtres vivants . Elle distingue successivement les taxons suivants : le règne , l'embranchement , la classe , l'ordre , la famille , la sous-famille , la tribu , le genre , le sous-genre , l'espèce , la variété et la race .

TWEENS :substrat non toxique obtenu en complexant des acides gras libres , toxiques pour les leptospires , à du sérum de lapin ou de la séralbumine bovine purifiée .

VS : Vitesse de Sédimentation .

ZOONOSE : Maladie qui frappe surtout les animaux . On tend à réserver ce terme aux affections naturellement transmissibles des animaux vertébrés à l'homme et inversement .

SOMMAIRE

INTRODUCTION	12
PRESENTATION DU CAS	14
I. Identité / Profession / Mode de vie/ Facteurs de risque / Antécédents / Habitus	15
II. Première hospitalisation	17
III. Deuxième hospitalisation	23
IV. Troisième hospitalisation.....	25
REVUE DE LA LITTÉRATURE	26
I. Historique	27
II. Epidémiologie	30
II.1. Epidémiologie descriptive	30
II. 1. 1. Dans le monde	30
II. 1. 2. En France	31
II. 1. 2. 1. Répartition géographique ...	31
II. 1. 2. 2. Répartition saisonnière ...	33
II. 1. 2. 3. Réceptivité de l'homme ...	33
II. 1. 2. 4. Etude sérologique....	34
II. 2. Les sources de l'infection	35
II. 2. 1. Le réservoir	35
II. 2. 2. Milieu extérieur et transmission ...	37
II. 2. 3. Types d'exposition	39
III. MICROBIOLOGIE.....	43
III. 1. Taxonomie.....	43
III. 2. Morphologie	46
III. 3. Métabolisme	48
III. 4. Génome	48
III. 5. Structure antigénique	48
III. 6. Pathogénie et virulence	49

PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE.....	50
I. Généralités	52
II. L'incubation et la phase de début	53
III. La phase d'état	54
III. 1. Le syndrome infectieux et algique.....	54
III. 2. Les atteintes viscérales.....	55
III. 2. 1. Manifestations digestives.....	55
a) Atteinte hépatique.....	55
b) Troubles mineurs.....	56
c) Formes pseudo-chirurgicales.....	56
III. 2. 2. Manifestations rénales.....	57
III. 2. 3. Atteintes pulmonaires.....	58
III. 2. 4. Atteintes cardio-vasculaires.....	62
III. 2. 5. Atteintes neurologiques.....	64
III. 2. 6. Atteintes musculaires.....	66
III. 2. 7. Atteintes oculaires.....	67
III. 2. 8. Manifestations hémorragiques.....	68
IV. FORMES CLINIQUES.....	69
IV. 1. Forme anictérique.....	69
IV. 2. Forme ictérique.....	69
IV. 3. Formes cliniques particulières.....	70
DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE...	71
I. Diagnostic clinique	72
II. Diagnostic biologique	73
II. 1. Le syndrome inflammatoire.....	73
II. 2. Les anomalies de l'hémogramme.....	73
II. 3. Les troubles ioniques.....	74
II. 4. Les troubles lipidiques.....	74
II. 5. Les troubles de la fonction rénale.....	75
II. 6. La rhabdomyolyse.....	75
II. 7. Les troubles du métabolisme hépatique ...	76
III. Diagnostic biologique spécifique	77
III. 1. Diagnostic bactériologique.....	77
III. 1. 1. Examen direct.....	78
III. 1. 2. Culture.....	79
III. 2. Diagnostic sérologique.....	81
III. 2. 1. Tests présomptifs.....	81
III. 2. 2. Test de confirmation ou réaction de micro- agglutination test (MAT).....	82
III. 3. Diagnostic par amplification génique.....	84

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	85
I. La forme anictérique.....	86
II. La forme ictérique	87
III. Les formes particulières	87
TRAITEMENT	88
I. Traitement curatif.....	89
I. 1. Antibiothérapie.....	89
I. 2. Traitement symptomatique.....	91
II. Traitement prophylactique	93
II. 1. Mesures collectives.....	94
II. 2. Mesures individuelles.....	95
II. 2. 1. Le port d'équipement	95
II. 2. 2. L'antibioprophylaxie.....	95
II. 2. 3. La vaccination.....	96
EVOLUTION	100
CONCLUSION.....	103
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	106
ANNEXES.....	117
Annexe 1.....	118
Annexe 2.....	119
Annexe 3.....	120
Annexe 4.....	121
Annexe 5.....	122
Annexe 6.....	123
Annexe 7	124
Annexe 8.....	125
Annexe 9.....	126
Annexe 10.....	128
Annexe 11.....	130
Annexe 12.....	135
GLOSSAIRE.....	136

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 166

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

THESE MEDECINE

GODARD Séverine . 141p. Th : Med : Limoges : 2002 .
La leptospirose , revue de la littérature à propos d'un cas .

RESUME

La leptospirose ou Maladie de Weil est une zoonose causée par des spirochètes du genre *Leptospira* dont seule l'espèce *L. interrogans* est pathogène . C'est une maladie à répartition mondiale qui sévit à l'état endémique dans des régions chaudes et humides. En France métropolitaine , elle connaît un pic d'incidence estivo-automnal et touche préférentiellement l'homme adulte .

Le réservoir de leptospires est essentiellement animal . La transmission à l'homme est le plus souvent indirecte au cours de loisirs nautiques ou de professions exposées .

La leptospirose est une maladie professionnelle dont l'expression clinique est polymorphe .

La réaction d'agglutination microscopique de Martin et Pettit est le test de référence permettant un diagnostic de certitude et la détermination du sérotype .Le traitement de la leptospirose repose sur la pénicilline G ou l'amoxicilline .Les mesures de prévention comprennent des campagnes de dératissage et des recommandations individuelles . L'antibioprophylaxie et une vaccination sont proposées aux groupes exposés .

MOTS CLES

Leptospirose
Maladie de Weil
Zoonose
Spirochètes
Maladie professionnelle
Martin et Pettit