

JOURNEES MEDICALES 2022

LEPTOSPIROSE(S) ASPECTS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

PAUL LE TURNIER

UNITÉ DE MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES

CENTRE HOSPITALIER CAYENNE



PLAN

Microbiologie – Virulence

Epidémiologie humaine

Histoire naturelle

Présentation clinique (et paraclinique)

Formes sévères

Diagnostic biologique

Thérapeutique

Prévention

Points clés



MICROBIOLOGIE

Genre *Leptospira*

Ordre: Spirochète, Gram négative, aérobie

Persistance en milieu humide

35(38) espèces pathoG:

- *L. interrogans*, *L. kirshneri*, *L. borgpetersenii*

23 sérogroupes

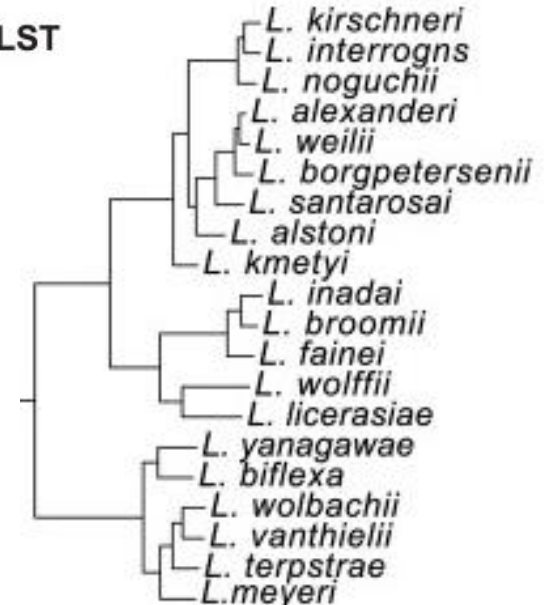
- Icterohaemorrhagiae
- Grypotyphosa, Canicola, Australis, Pomona

350 serovars (plusieurs dans un séro groupe)

- canicola, copenhageni, hardjo



MLST



Vincent 2019; Fouts 2016

VIRULENCE

Endoflagelle

Flagelle périplasmique

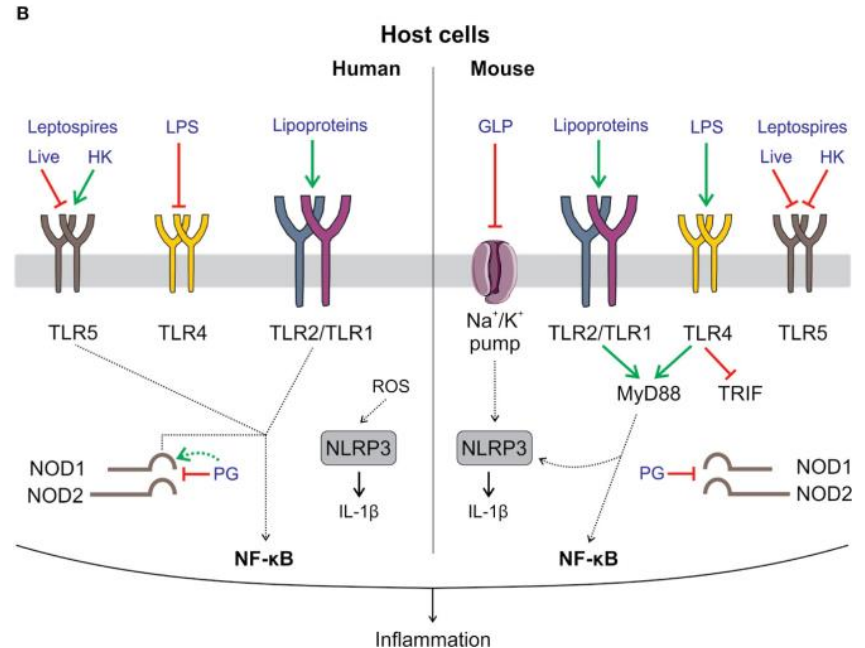
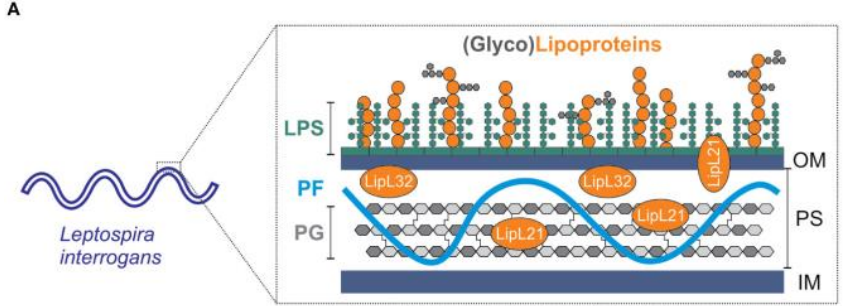
hypermotilité en milieu visqueux (MEC)

Collagénase

LPS (*non reconnu par TLR4 humain*)

Lipoprotéines (LipI32) (TLR2)

Activation inflammasome NLRP3



EPIDEMIOLOGIE HUMAINE ECHELLE GLOBALE



**Incidence mondiale
en augmentation**

Estimation:

1 000 000 cas/an

60 000 décès/an

(IC 25 000-100 000)

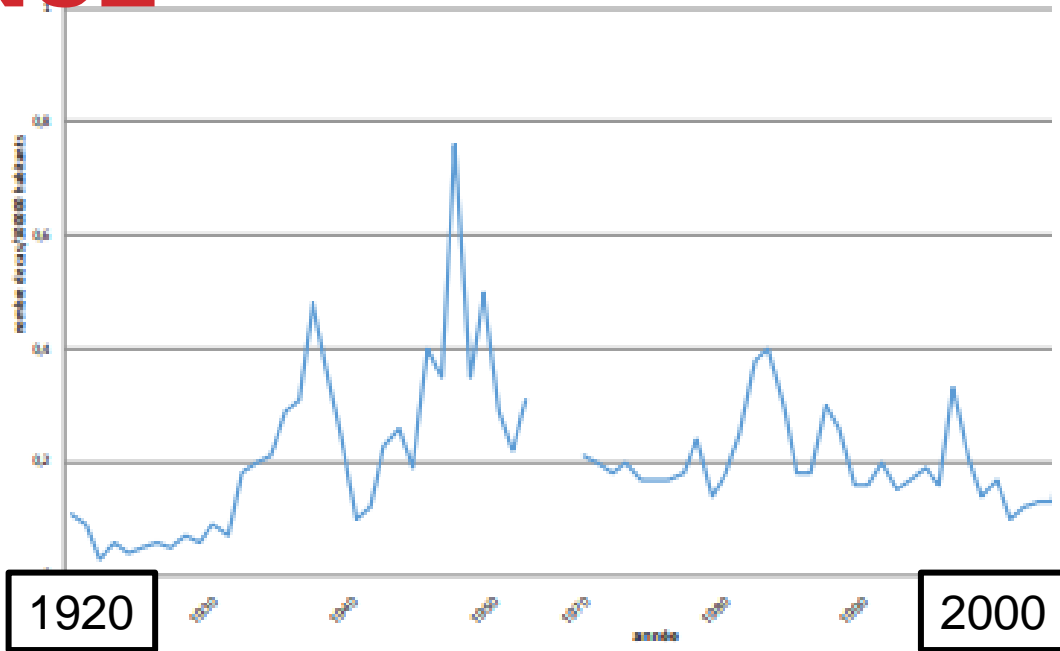
Sous estimation?

**Mortalité annuelle
= 10 x la dengue**

Costa et al 2015

Fig 2. Estimated annual morbidity of leptospirosis by country or territory. Annual disease incidence is represented as an exponential colour gradient from white (0–3), yellow (7–10), orange (20–25) to red (over 100), in cases per 100,000 population. Circles and triangles indicate the countries of origin for published and grey literature quality-assured studies, respectively.

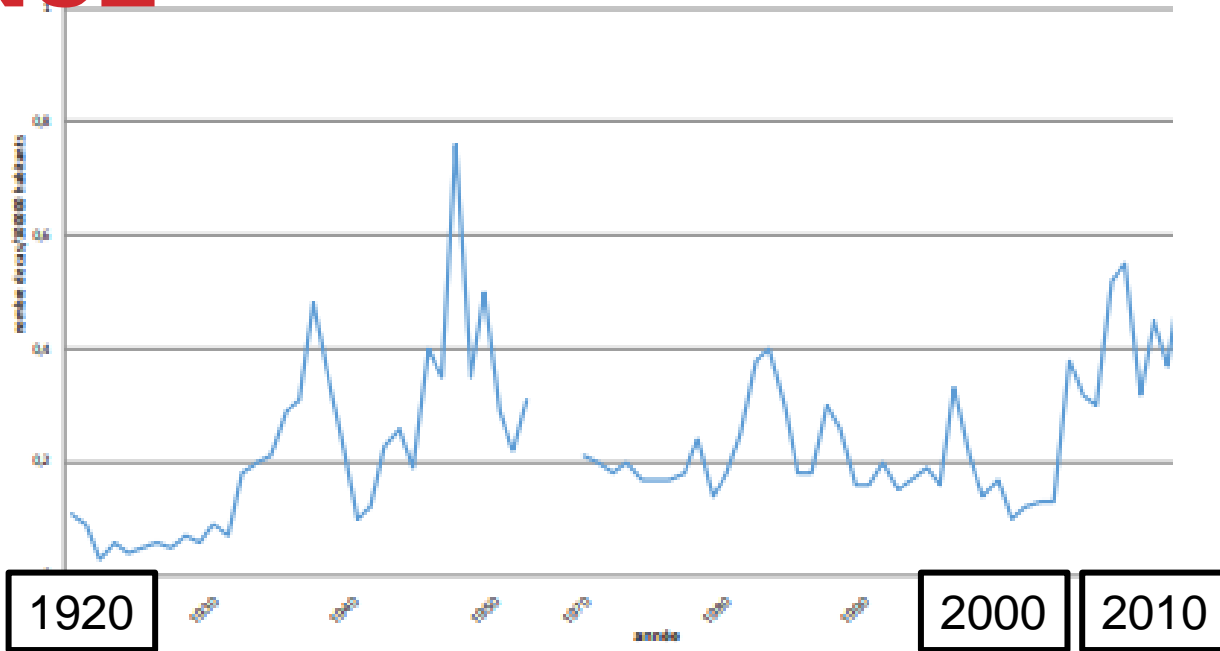
EPIDEMIOLOGIE HUMAINE FRANCE



Incidence de la leptospirose en France métropolitaine, 1920-2018 (données



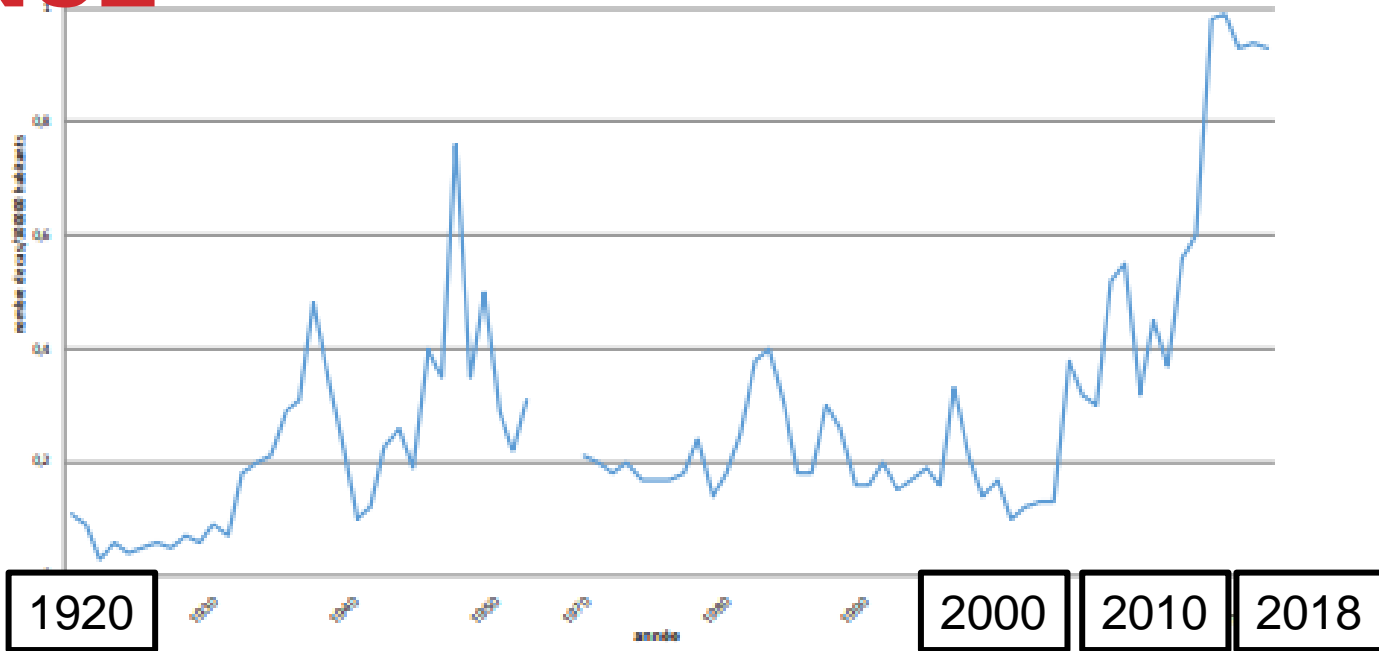
EPIDEMIOLOGIE HUMAINE FRANCE



Incidence de la leptospirose en France métropolitaine, 1920-2018 (données Institut F)



EPIDEMIOLOGIE HUMAINE FRANCE



Incidence de la leptospirose en France métropolitaine, 1920-2018 (données Institut Pasteur)

De 0,5 à 1/100 000 hab/an metropole en moins de 10 ans
Outre mer : 10-75 x metropole (Guyane - Polynésie)

CNR leptospirose
Rapport d'activité 2018

Tableau 3 : Incidence de la leptospirose dans les 13 nouvelles régions de Métropole

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

Cas de leptospirose dans les régions Outre-mer

Tableau 4 : Répartition des cas dans les régions d'Outre-mer en 2018.

Régions	Nombre de cas *	Pop. en K hab.	Incidence / 100 000 hab.*
Guadeloupe (971)	132 (147)	404	32,67 (36,39)
Martinique (972)	121 (157)	402	30,10 (39,05)
Guyane (973)	26 (49)	237	10,97 (20,67)
Ile de La Réunion (974)	140 (57)	828	16,90 (6,88)
Mayotte (976)	143 (170)	217	65,90 (79,26)
Polynésie française	196 (199)	274	71,53 (72,63)
Nouvelle-Calédonie	77 (87)	291	26,46 (29,90)
TOTAL OUTRE-MER	835 (866)		

* entre parenthèses les données 2017

FACTEURS DE RISQUE

- Exposition **directe** aux animaux excréteurs (porteurs ou malades)



FACTEURS DE RISQUE

- Exposition **indirecte** aux animaux excréteurs via une contamination environnementale par l'urine

Situation la plus fréquente



FACTEURS DE RISQUE

- **Professionnels**

- Cas des pays à haut niveau de développement et PED**

- Travaux en extérieur: jardinier, BTP
 - Contact animal à risque de portage (rongeurs++) :vétérinaires, abattoirs
 - Contact eau douce contaminée (égoutier, canalisations, pompiers...)



Allemagne : les pompiers sauvent un rat trop dodu coincé dans une bouche d'égout

FACTEURS DE RISQUE

- **Activités de loisir**
 - Cas des pays à haut niveau de développement**
 - baignade en eau douce, pratique de canoë/kayak, camping



FDR

Pays en voie de développement

Zone intertropicale propice à la
persistance environnementale
favorisée par plusieurs facteurs:

FDR

Pays en voie de développement

Zone intertropicale propice à la persistance environnementale favorisée par plusieurs facteurs:

- **Facteurs climatiques** (pluviométrie, inondations)



FDR

Pays en voie de développement

Zone intertropicale propice à la persistance environnementale favorisée par plusieurs facteurs:

- Facteurs climatiques (pluviométrie, inondations)
- **Surpopulation**



FDR

Pays en voie de développement

Zone intertropicale propice à la persistance environnementale favorisée par plusieurs facteurs:



- Facteurs climatiques (pluviométrie, inondations)
- Surpopulation
- **Proximité des déchets, évacuation des eaux usées**

FDR

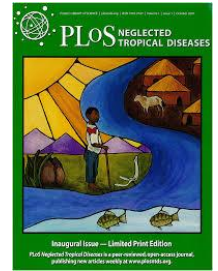
Pays en voie de développement

Zone intertropicale propice à la persistance environnementale favorisée par plusieurs facteurs:



- Facteurs climatiques (pluviométrie, inondations)
- Surpopulation
- Proximité des déchets, évacuation des eaux usées
- **promiscuité des populations humaines et rongeurs**

Impact of Environment and Social Gradient on *Leptospira* Infection in Urban Slums



3000 hab favelas, Salvador, Brésil. Séroprévalence 15%

FdR séroprévalence de leptospirose:

- Habitation avec risque d'inondation avec égouts à ciel ouvert
- Proximité de décharge
- Contact visuel avec rats
- Faible revenu (Si + 1 \$/jr, dim du risque de 11%)

FDR



- Liés aux **conditions de vie**
Quid des pays développés/zone tempérée?

FDR



Leptospirosis in retirees living in rural areas: a poorly recognized emerging problem in mainland France?

- Liés aux **conditions de vie**

Quid des pays développés/zone tempérée?

Etude rétrospective 2014-2018, LA et Vendée (Thèse)

Critères CDC (clinique avec PCR+ ou MAT+ ou IgM+ sans diag différentiel)

40 cas identifiés dans les bases de 3 hopitaux

50% étaient retraités: 1/3 proximité rongeurs, 1/3 jardinage, 1/3 travaux d'entretien, 1/3 proximité d'eau douce stagnante

exposition rurale banale souvent sans activité à risque notable ...

	< 60 years, n= 20 (N, %)	≥ 60 years, n= 20 (N, %)
Foreign travel	4 (20)	0 (-)
Professional exposure*	7 (35)	0 (-)
- agriculture**	1 (5)	5 (25)
- building sector**	3 (15)	1 (5)
- veterinary	1 (5)	0 (-)
- landscaper	1 (5)	0 (-)
- sports instructor	1 (5)	0 (-)
Nonprofessional exposure		
- freshwater immersion	10 (50)	2 (10)
- canyoning	3 (15)	0 (-)
- canoeing/kayaking	0 (-)	0 (-)
- Walking or running	4 (20)	2 (10)
- Maintenance work	1 (5)	6 (30)
- gardening	2 (10)	6 (30)
- Fishing	3 (15)	4 (20)
- Hunting	1 (5)	4 (20)
- Animal proximity***	9 (45)	13 (65)
- Rodent proximity	2 (10)	7 (35)
- Stagnant freshwater near the home	2 (10)	6 (30)

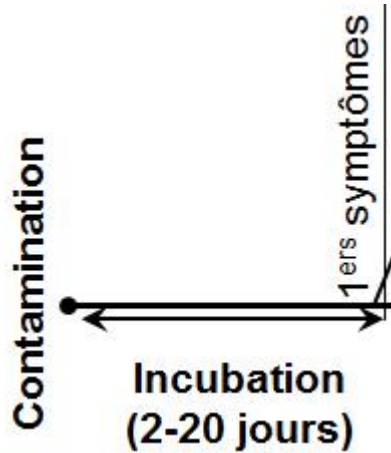
8 patients < 60 years old had unexposed occupation, 6 had unknown occupation, 1 had no



=> la proximité d'une zone d'eau douce ou une activité extérieure banale peut sûrement suffire à évoquer le diagnostic dans certaines régions

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE

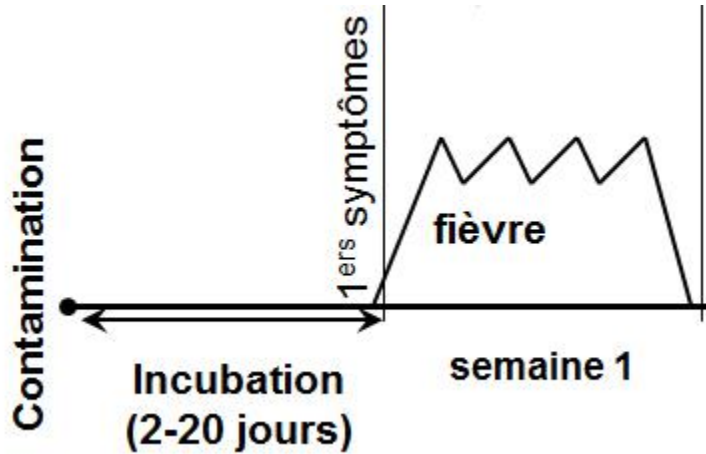


Pénétration cutanéomuqueuse

Interaction avec adhésines, diffusion dans MEC

Pénétration endothéliale

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE



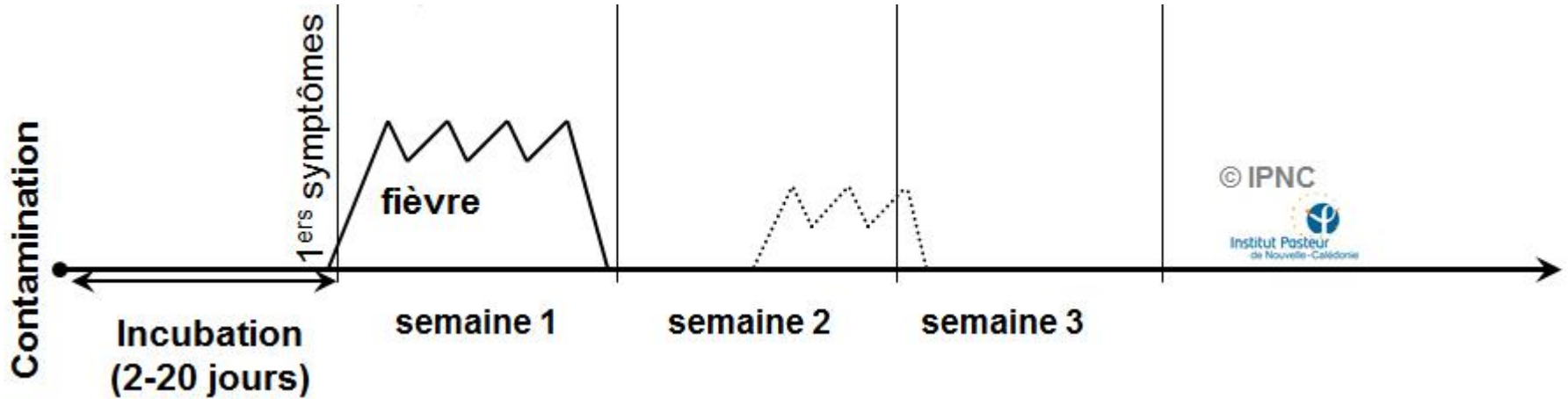
Passage sanguin

Dissémination hémotogène diffuse :
rein, foie, œil, méninges, cerveau,
rate, poumons, muscles

Description classiquement biphasique

- Phase septicémique, 1^e septennaire = sd grippal/dengue like

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE



Description classiquement biphasique

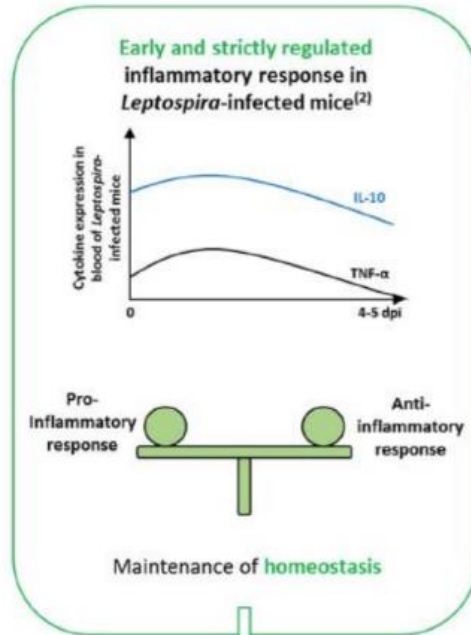
- Phase septicémique, 1^e septennaire = sd grippal/dengue like
- Phase immunologique ou d'état, 2^e et 3^e septennaire formes sévères

Phases souvent intriquées

Leptospira infection

Asymptomatic / mild leptospirosis

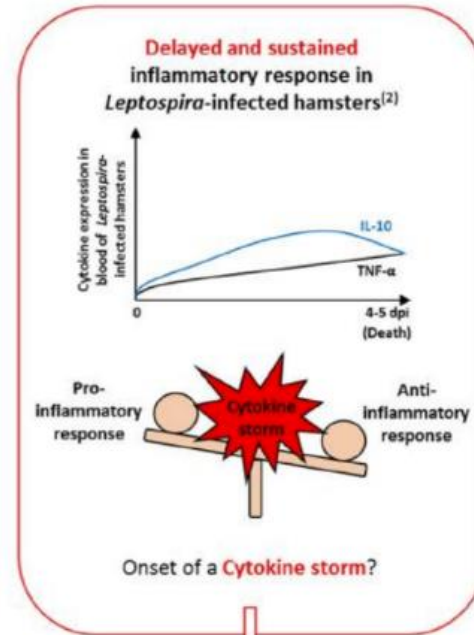
Humans (90% of cases)
Mice, Rats



Decreasing leptospiremia
Kidney colonization in reservoir animals
No or mild symptoms
No organ damage

Severe leptospirosis

Humans (10% of cases)
Hamsters, susceptible mice⁽¹⁾



Increasing leptospiremia
Sepsis-like phenotype
Multiple organ failures, hemorrhages
Death (~5% of cases)

CLINIQUE

Fréquence des formes asymptomatiques

Epidémie 1995 au Nicaragua (El Sauce)

Enquête sérologique transversale

566 sujet = 85 IgM anti-*Leptospira* + (15%)

29,4 % seulement rapportaient de la fièvre dans les 2 mois précédant l'enquête.

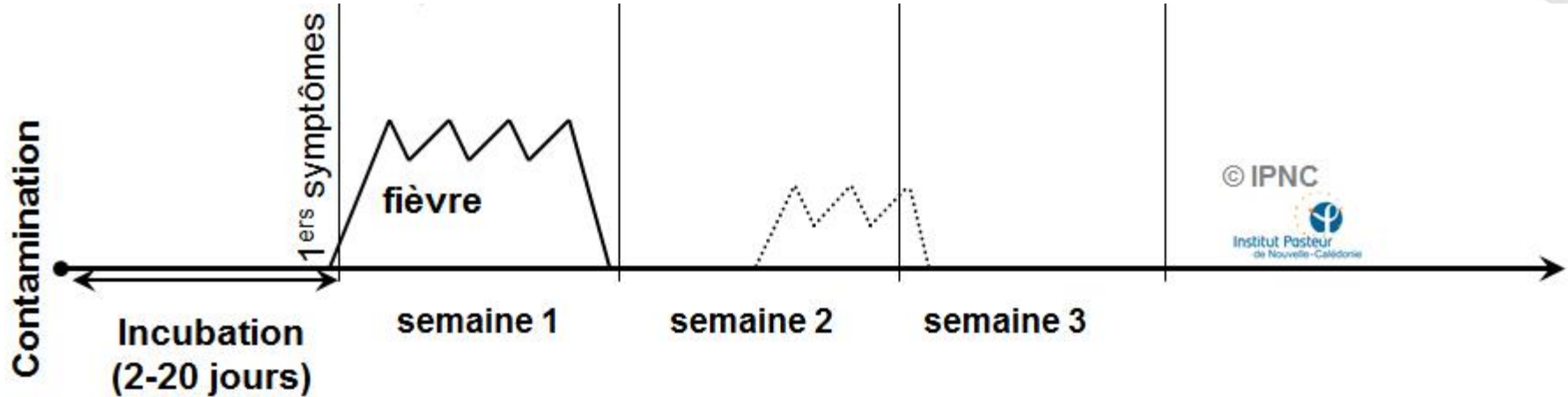


CLINIQUE

Fièvre nue

Durée variable de quelques jours jusqu'à 2 semaines

Continue ou Intervalle libre avec récurrence



CLINIQUE

Troubles digestifs

Fréquents

Diarrhées associées les premiers jours ++

Nausées et vomissements

Anorexie



CLINIQUE

Atteinte musculaire

Myalgies diffuses

Siège préférentiel:

- Lombaires
- Mollets



CLINIQUE

Atteinte pulmonaire

Toux sèche différée

apparition J4-J6

Hémoptysie

Anomalies auscultatoires modérées

Dyspnée ----SDRA



CLINIQUE

Atteinte rénale

Hématurie macro/micro

Leucocyturie aseptique

Thèse M Vibert :

Bandelette urinaire :

- protéinurie (79%)
- hématurie (71%)



CLINIQUE

Atteinte rénale

Hématurie macro/micro

Leucocyturie aseptique

Tubulopathie

Pertes potassiques

Insuffisance rénale à diurèse conservée

NTA

« Insuffisance rénale aiguë sévère à hypokaliémie »



CLINIQUE

Atteinte hépatique

Hépatalgie

Tableau pseudobiliaire

Ictère

Défaillance hépatique

hémorragie

coma



CLINIQUE

Atteinte cérébrale

Céphalées

Syndrome méningé

Troubles de conscience

Encéphalopathie

Qq formes atypiques



Table 3 Frequency (%) of clinical signs and laboratory findings compared with other series in the literature

	Heath ¹⁴ (n = 483)	Katz ¹⁵ (n = 353)	Pertuiset ¹⁶ (n = 249)	Bourrier ⁵ (n = 99)	Abgueguen (n = 62)	Jeandel ¹⁷ (n = 60)	Cointet ¹⁸ (n = 57)	Jauréguiberry ¹⁹ (n = 34)
Fever	100	99	68	67	95	100	95	100
Pain								
Myalgia	68	91	67	67	66	65	91	55
Headaches	77	89	—	62	61	60	77	75
Mucocutaneous signs								
Jaundice	43	39	87	60	39	56	81	34
Conjunctival suffusion	33	28	—	18	16	38	58	18
Exanthema	9	8	—	10	18	—	58	37.5
Herpes co-infection	—	—	—	14	11	12	—	—
Neurologic signs								
Meningitis	37	27	20	41	19	23	35	—
Meningoencephalitis	23	—	—	1	3	21	29	3
Bleeding								
Epistaxis	3	—	—	16	1	8	16	—
Hemoptysis	3	—	—	—	5	11	9	3
Pulmonary signs								
Coughing	23	—	26	20	26	42	36	12
Radiographic lung disease	—	17	26	—	26	13	—	—
Cardiovascular signs								
Shock	7	—	2	13	13	5	2	—
Myopericarditis	—	—	11.5	3	9.5	—	—	—
Electrocardiographic signs	9	—	23	—	6	5	11	—

CLINIQUE – LOIRE ATL/VENDÉE



Fièvre : 95% des cas

Syndrome douloureux : arthromyalgies (73%), céphalées (43%), douleurs abdominales (40%)

Ictère : 40%

Signes hémorragiques : 12.5%

Bandelette urinaire : protéinurie (79%), hématurie (71%)



CLINIQUE - AUTRES

Signes cutanéomuqueux évocateurs:

exanthème fugace du tronc +/- diffus (rare),

conjonctivite ++, ictère

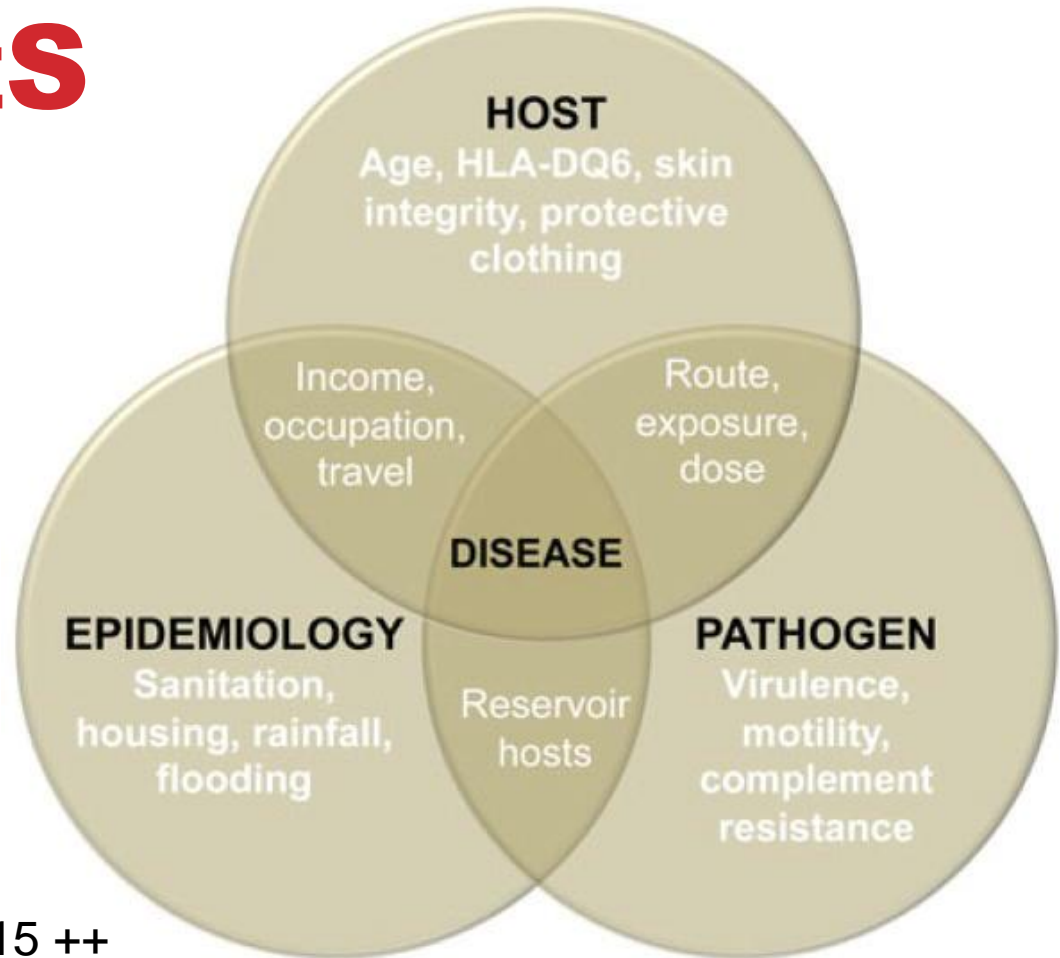
Syndrome hémorragique cutanéomuqueux, hémoptysie



Forme typique:
Conjonctivite + ictère + sd hémorragique

LEPTOSPIROSES

Pourquoi tant de variabilité?



CLINIQUE – AU FINAL

=>En dehors de l'absence de fièvre/frissons déclarée ou constatée, **l'absence d'aucun symptôme ne peut raisonnablement exclure le diagnostic s'il existe une exposition à risque**

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

Autochtone

Formes non sévères

Pneumopathie aiguë communautaire, tularémie, rickettsioses, méningite aiguë, infection intra-abdominale aiguë (cholécystite, angiocholite)

Formes sévères
(maladie de Weil ou
SPHS)

Sepsis d'origine diverse compliqué de défaillances viscérales, SDRA d'étiologie infectieuse, infection à Hantavirus, tularémie

Au retour de voyage tropical

Formes non sévères

Idem autochtone + paludisme, arboviroses (dengue), infections intra-abdominales bactériennes (fièvre typhoïde), rickettsioses, fièvre Q aiguë, etc. Diagnostics à adapter à la zone visitée

Formes sévères
(maladie de Weil ou
SPHS)

Idem autochtone + paludisme grave (co-infection possible), fièvre typhoïde, dengue hémorragique, autres fièvres hémorragiques virales (fièvre jaune, Hantavirus)



MANIFESTATIONS ATYPIQUES

Apparition

- d'emblée, isolée
- secondaire à une phase fébrile (plusieurs années après)

Formes décrites

- Oculaire (uvéite non granulomateuse, pronostic variable)
- Rénale (tubulopathie retardée avec insuffisance rénale)
- Hépatodigestive (pancréatite, cholécystite)
- Neurologique (encéphalite, ADEM, atteinte périphérique)
- Hématologique (Anémie hémolytique AI, MAT)

ATTEINTE OPHTALM



Figure 1: Hypopyon and cataract in leptospiral uveitis

Autoimmune: Mimétisme moléculaire entre protéines oculaires et protéines membranaires de leptospirose
+/- infection

aigue associée à d'autres signes (systémiques, neurologiques)
persistante - sanctuaire immunologique

ATTEINTE OPHTALM



Figure 1: Hypopyon and cataract in leptospiral uveitis

Autoimmune: Mimétisme moléculaire entre protéines oculaires et protéines membranaires de leptospirose
+/- infection

Formes variées

- ❖ panuvéite (ant>post) +/- récurrente
- ❖ Névrite optique, oedème maculaire
- ❖ Cataracte unilatérale rapide précoce
- ❖ *Pas de rétinite isolée*



ATTEINTE OPHTALM



Figure 1: Hypopyon and cataract in leptospiral uveitis

Autoimmune: Mimétisme moléculaire entre protéines oculaires et protéines membranaires de leptospirose
+/- infection

Formes variées

Diagnostic: PCR dans sang , urine, PCA, vitré, sérologie

- ❖ Culture + vitré (9% série équine)
- ❖ PCR + humeur aqueuse 30% (Série 13 patients N Calédonie)

Traitement: CTC, antibiothérapie

FORMES SÉVÈRES SPÉCIFIQUES

10-15% environ des patients vont développer une forme sévère ictérique ou l'une des 2 complications classiques dans l'évolution

1/ Maladie de Weil

Triade = ictère à bili conjuguée, insuffisance rénale, hémorragie

2/ Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhage syndrome (SPHS)

⇒ **Létalité <5% – >50% selon contexte**



LEPTOREA



Objectif: décrire les formes admises en réa de métropole et leur pronostic
Période 2012-2016, identification via PMSI + critères bio de confirmation
Etude rétro en analyse correspondance multiple pour identifier des clusters

Résultats

394 cas de leptospirose dans 79 centres **160 admis en Soins Intensifs**

8 diagnostics évoqué à l'admission... *mais atb efficace 93% dès le SAU*

88% cas autochtone

exposition: animaux > contact eau douce > métiers à risque



LEPTOREA



Age median 54 ans

91% homme IMC 25 , 20% alcoolisme peu d autre comorbidité

Délai avant hospit median = 5j

Score SOFA 11, SAPSII 40, séjour en réa = 5 [2-10], hôpital = 10 [8-20]

Symptômes présentés: fièvre 90%..., autres entre 20 et 60%

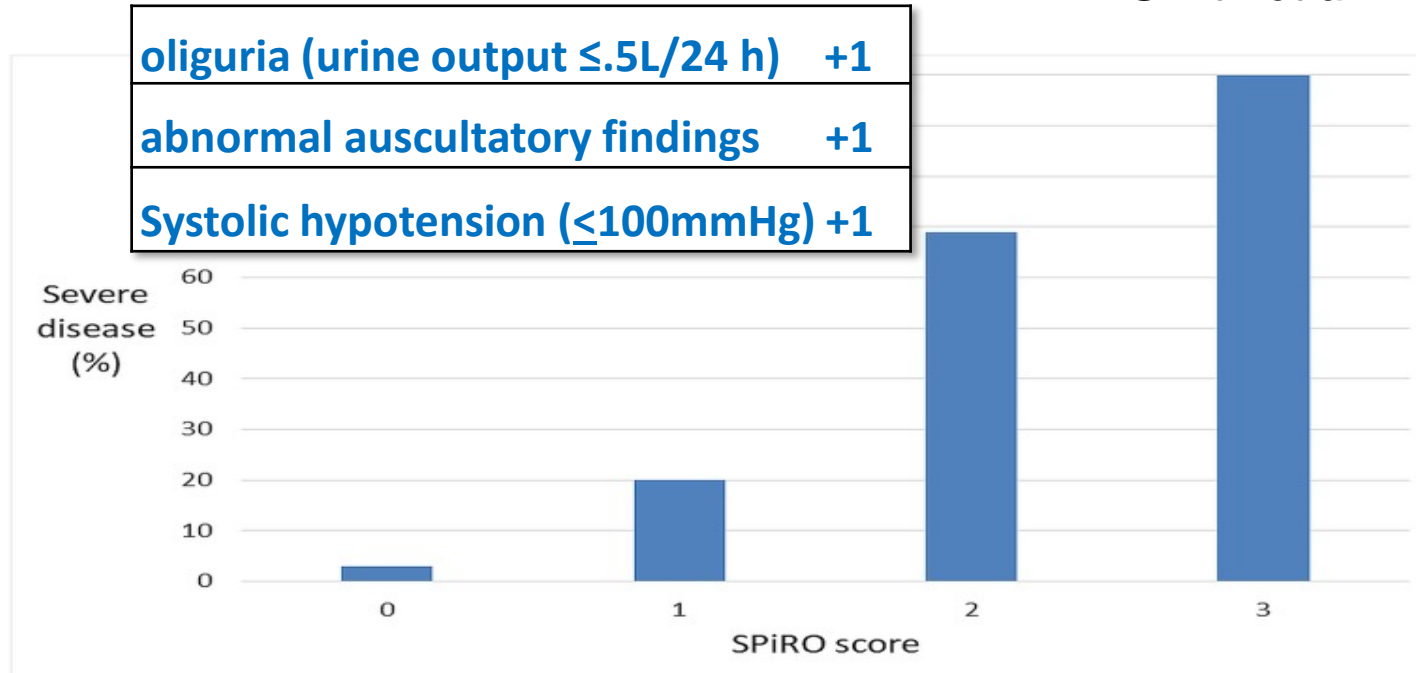
Mortalité 9%, 50% des décès = le jour de l'admission

FDR (bivarié): age, SOFA, IOT précoce, EE, exogenose chronique, confu
dysfonction hépatique, hyperleucocytose



SPIRO SCORE

Smith *et al* PNTD 2019



oliguria (urine output $\leq 5L/24$ h) +1

abnormal auscultatory findings +1

Systolic hypotension (≤ 100 mmHg) +1

Score	0	1	2	3
severity	8/287 (3%)	14/70 (20%)	18/26 (69%)	9/9 (100%)

SPIRO score = 0 \rightarrow NPV for severe disease of 97% (95% CI: 95–99%)

FDR DE DÉCÈS - SYNTHÈSE

altération des facultés mentales

atteinte rénale (oligurie, hyperkaliémie, créat > 265 $\mu\text{mol/L}$)

Hypotension

âge élevé (> 30-40 ans)

atteinte pulmonaire clinique ou radiographique

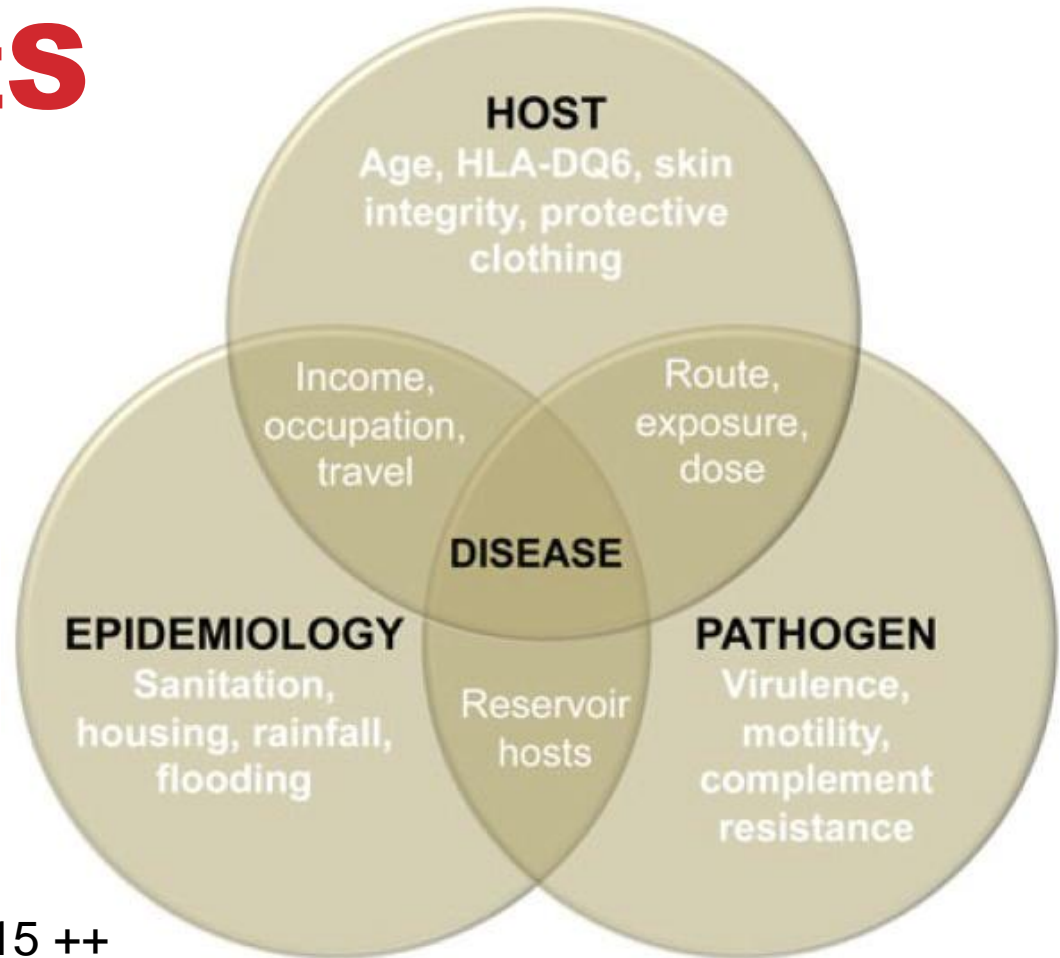
Charge bactérienne (PCR quantitative)

Sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*

Variabilité entre les études

LEPTOSPIROSES

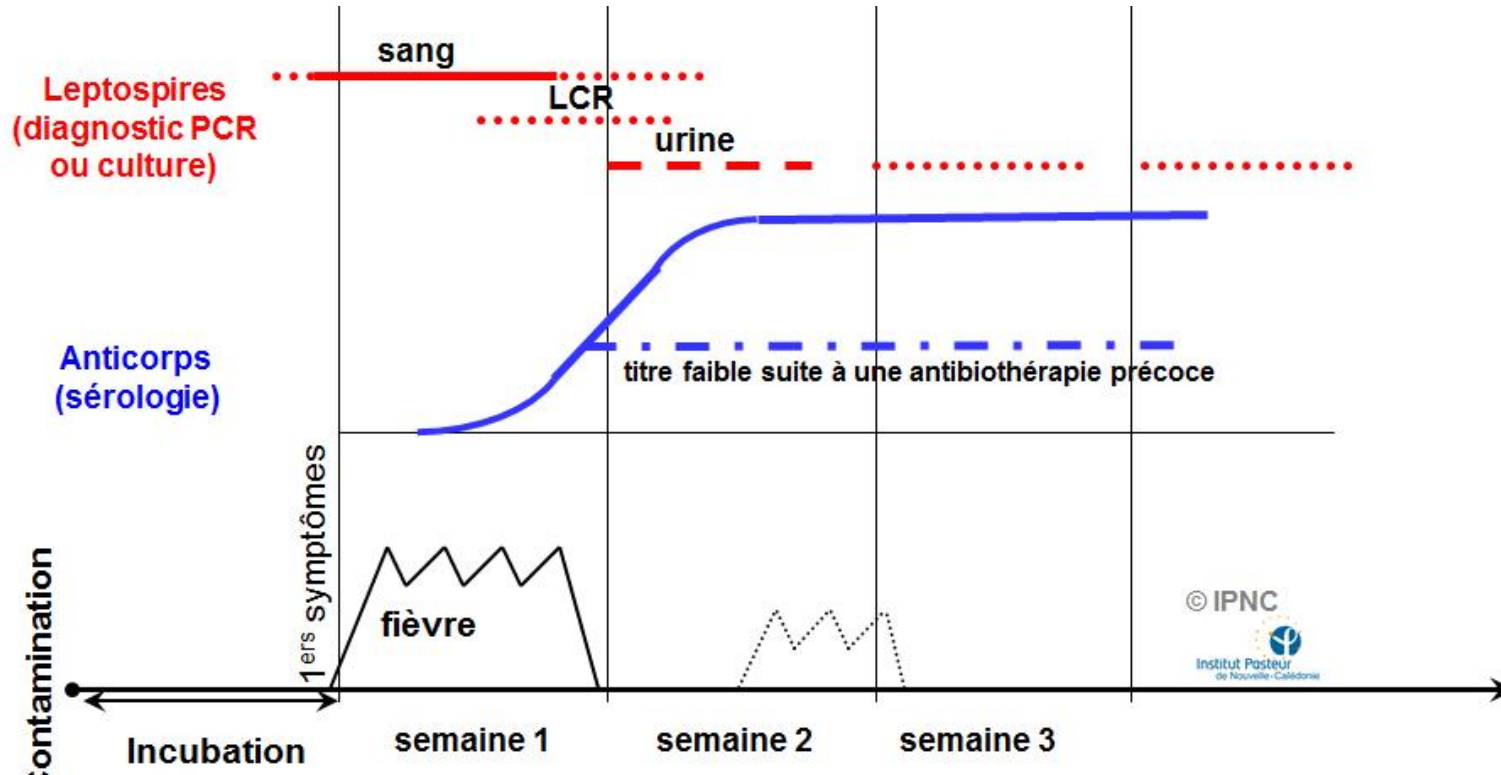
Pourquoi tant de variabilité?



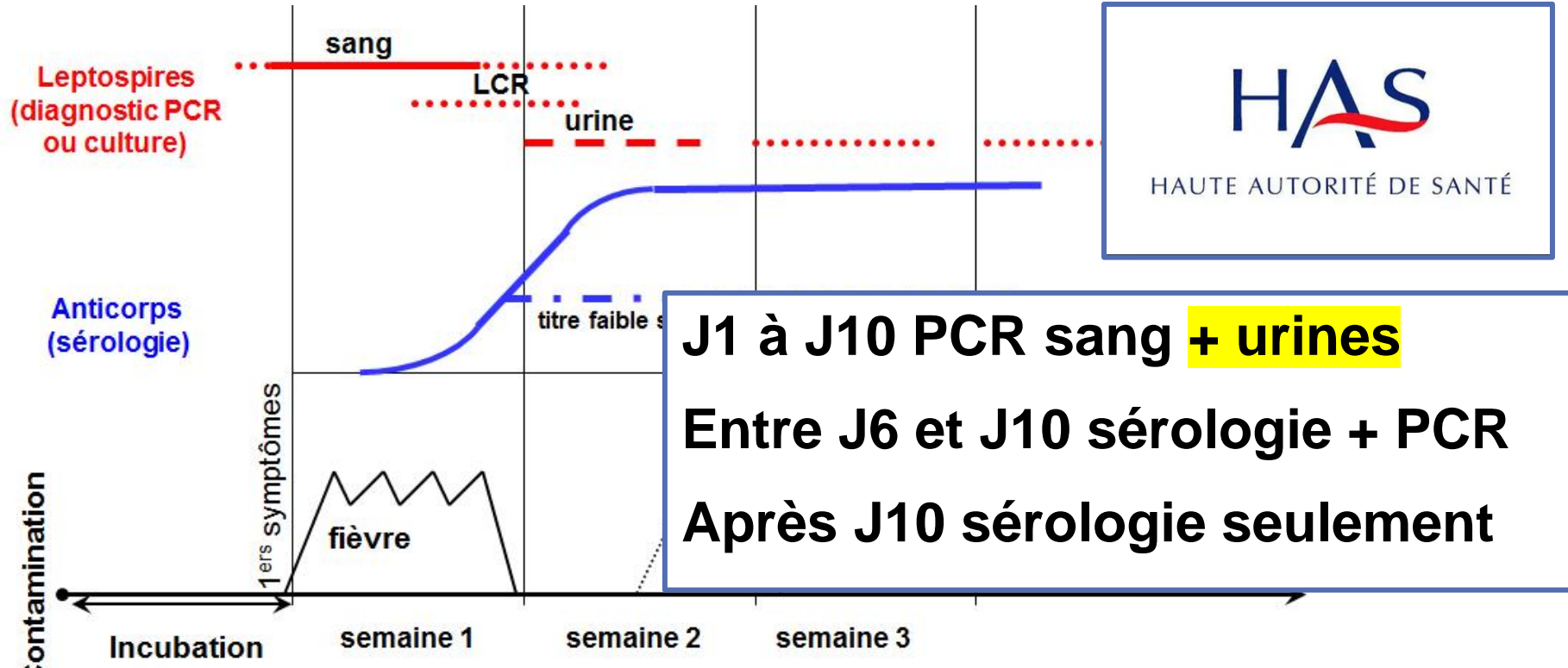


DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE



DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE



PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Antibiothérapie

Mesures associées



**Faut-il traiter par antibiotique
toutes les leptospiroses?**

A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis

Revue systématique mais nombreux biais

Cas exclus si: ATB, asympto, ICU, dialyse

35 articles, 41 séries, 3390 patients

Diag séro, culture, PCR

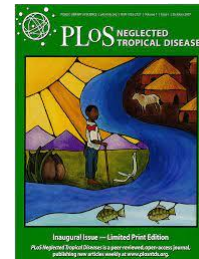
Mortalité globale 2,2% (0.0 – 39.7%)

- ❖ *Anictérique* 0% (0-1,7%)
- ❖ *Ins rénale aigue* 12% (0-25%)
- ❖ *Ictérique* 19% (0 – 39%)
- ❖ *> 60 ans* 60% (33-60%)

Records excluded: 181

- No laboratory diagnosis: 41
- Treated with antibiotics: 45
- <10 patients: 28
- Repeated patient cohort: 18
- On ICU / received dialysis: 20
- Asymptomatic: 3
- Lacks information on treatment / diagnosis / outcome: 82

(N.B. more than one reason for exclusion for certain articles. See Supplementary Material)



PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF INTRAVENOUS PENICILLIN FOR SEVERE AND LATE LEPTOSPIROSIS

THE LANCET

Leptospirose sévère tardive

RCT, pénicG 6 mUI/j IV vs placebo, double aveugle

N= 42, délai médian introduction ttt:

Bénéfice sur tous les paramètres:

- ❖ Défervescence thermique 2x plus rapide (5 vs 11 j)
- ❖ Régression de l'insuffisance rénale plus rapide (3 vs 8 j)
- ❖ Hospitalisation plus courte
- ❖ ↓ leptospirurie

Aucun décès

Antibiotics for leptospirosis (Review)

7 essais cliniques

4 peni G vs placebo: 2 avec 0 décès, 2 analysés: NS, tendances opposées

3 atb1vsatb2: C3G vs peni = pas de diff, C3G vs doxy = pas de diff peni vs doxy = pas de diff, azithro vs doxy = pas de diff

Risque de biais ++

Authors' conclusions

Insufficient evidence is available to advocate for or against the use of antibiotics in the therapy for leptospirosis.

Antibiotics for leptospirosis (Review)

7 essais cliniques

4 peni G vs placebo: 2 avec 0 décès, 2 analysés: NS, tendances opposées

3 atb1vsatb2: C3G vs peni = pas de diff, C3G vs doxy = pas de diff peni vs doxy = pas de diff, azithro vs doxy = pas de diff

Risque de biais ++

Authors' conclusions

Insufficient evidence is available to advocate for or against the use of antibiotics in the therapy for leptospirosis.

Pour autant recommandations OMS: traiter dès la suspicion

Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: A retrospective study in a single center in Eastern France

Franche Comté, 1994-2012

N= 89

21 patients traités par ceftriaxone < 7 jours (3-6 jours, 1-2g/j)

Formes modérées ou sévères

Apyrexie obtenue dans les 48h

Bonne évolution, pas de rechute

> Essai nécessaire pour valider une durée courte



Doxycycline versus Azithromycin for Treatment of Leptospirosis and Scrub Typhus[▽]

RCT, 4 centres, Thaïlande , 2003-5

adultes, fièvre <15 j sans foyer, exclu si sévère

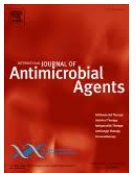
Rando 7j doxy (200mg) vs 3j azithro (1g/.5/.5)

N=296, diag + pour 151 (51%): 69 lepto, 57

Tsutsugamushi, 14 typhus murin, 11 coinf

lepto/rickett

34 et 35 lepto dans chaque groupe



Doxycycline versus Azithromycin for Treatment of Leptospirosis and Scrub Typhus[▽]

RCT, 4 centres, Thaïlande , 2003-5

adultes, fièvre <15 j sans foyer, exclu si sévère

Rando 7j doxy (200mg) vs 3j azithro (1g/.5/.5)

N=296, diag + pour 151 (51%): 69 lepto, 57 Tsutsugamushi, 14 typ lepto/rickett

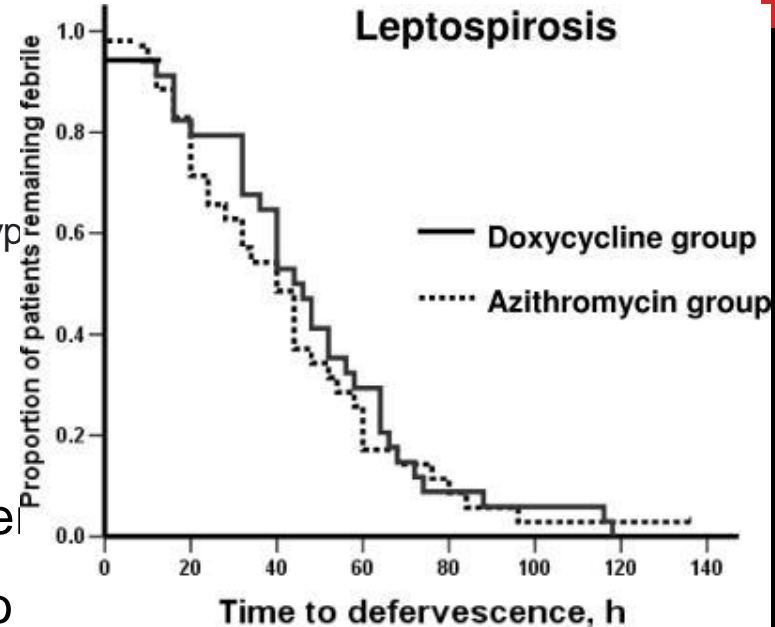
34 et 35 lepto dans chaque groupe

Résultats:

Efficacité similaire sur apyrexie, 0 décès/seve

N/V + fréquent dans le groupe doxy vs azithro

Limites: faible effectif, pas de forme sévère, antibioT présente dans les 48h avant la rando (18% gpe azithro, 11% gpe doxy).



ESSAI LEPTO3 PHRCN 2018

Comparing Two Antibiotic Therapy P
Overseas Departments (Martinique, C

Essai clinique randomisé en ouvert de non inf

Inclusion: >18 ans, lepto confirmée au + 72h après début atb

Forme modérée : absence d'IRA (creat>300), BiliT >100, P/F<300 ou VM, Hb<7 ou transfusion, Pq < 20G/L ou transfusion, amines.

2 bras: intervention = stop après 3j VS bras standard relai amox ou doxy après obtention diagnostic de leptospirose pour 7 j en tout

Suivi 21j cliniq, bio, leptospirémie, score QdV

Crit de jugement: fièvre persistante ou récidivante, décès, un des critères de formes sévères (cf supra)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Antibiothérapie en résumé

- **Tout marche!** Sauf TMP/STX
 - betalactamines, cyclines, macrolides, FQ, Pas de résistance décrite,
- Voie orale sauf forme grave ou vomissements
- Posologie standard AMX 3-4 g/j, CRO 1-2 g/j, DOX 200 mg/j
- **Durée 7 - 10 jours**
 - Débattue, traitement plus court si defervescence rapide?
 - Ttt court de 3 jours proposé par azithromycine
 - ***Etude en cours LEPTO3*** (Pr Cabbié, CHU Martinique)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

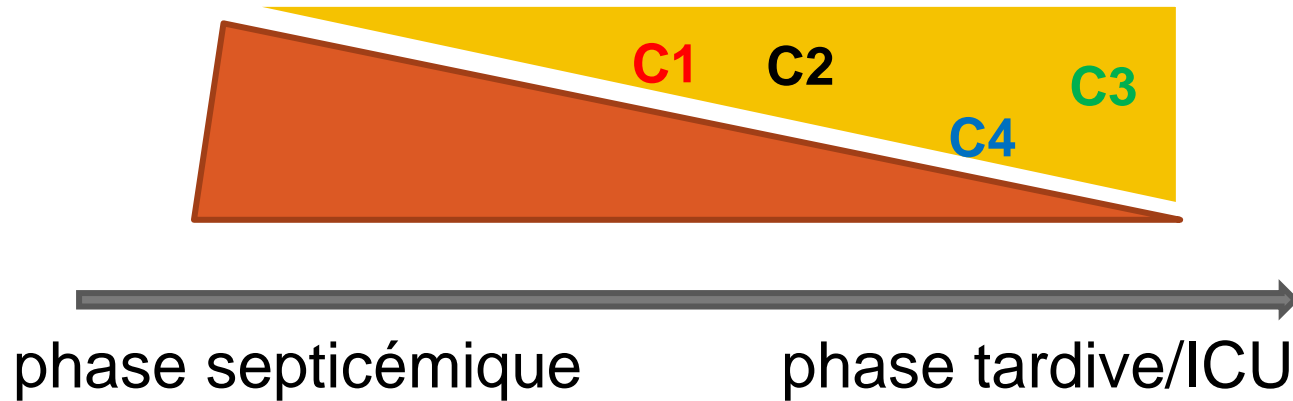
Conclusions sur l'intérêt de l'antibiothérapie

- sur la survenue de forme grave
probablement si débuté précocement
- Sur la mortalité au cours des formes graves
discuté mais antibiothérapie reste recommandée
- Sur la durée de fièvre et durée d'excrétion leptospires
oui
- Sur la prévention de complication IIaire immunologique
?

LEPTOSPIROSES

Bénéfice de l'antibiothérapie

Bénéfice des soins de support



PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Antibiothérapie

Mesures associées

❖ Suppléance d'organes

- ❖ EER précoce si Insuffisance rénale aiguë
- ❖ Ventilation protectrice – mauvaise compliance

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Antibiothérapie

Mesures associées

- ❖ **Suppléance d'organes**
- ❖ **Corticothérapie débattue ++**
 - ❖ Métaanalyse: pas de preuve suffisante
 - ❖ Etudes positives toutes rétrospectives avec biais
 - ❖ Pourtant présente dans certaines recommandations nationales, parfois dès la suspicion!

An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis

K. Niwattayakul¹, S. Kaewtasi¹, S. Chueasuwanchai², S. Hoontrakul³, S. Chareonwat⁴, C. Suttinont⁵, K. Phimda⁶, W. Chierakul^{2,7}, S. Silpasakorn⁸ and Y. Suputtamongkol⁸

2003 – 2006, 5 centres Thaïlande

68 patients lepto + (77% cas confirmé) avec atteinte pulmonaire

Schéma: 7 j de CTC: 200 mg DXM 3j puis 1 mg/kg eq pred 4 j

22% de mortalité au total (4 dans groupe DXM, 3 groupe CTRL)

Pas de différence entre les 3 groupes au niveau de la mortalité.

Surrisque d infection nosocomial sous dexaméthasone

=> Autres études nécessaires

JARISCH HERXHEIMER

Réaction inflammatoire secondaire à l'initiation de l'antibiothérapie

aggravation des **lésions préexistantes**

1h-48h post 1^{er} dose d'ATB: **Céphalées, malaise, fièvre élevée, frissons intenses, éruption cutanée, parfois hypoTA**

Fréquence hétérogène au cours des spirochètoses (LB fever >> lyme)

Pour la leptospirose grande variabilité (1-80%) due à définition non univoque, défaut de reconnaissance par les cliniciens, défaut de mention

Aggravation transitoire (hémodynamique, respiratoire, rénale ++), bon pronostic

Plus fréquente si pénicilline? Plus fréquente si stade précoce < 2 j du DDS (rôle de leptospirémie?) Intérêt d'une thérapeutique spécifique?

PRISE EN CHARGE DE JARISH HERXHIMER

- ❖ Restauration volémique immédiate
avant la mise sous antibiotiques
- ❖ Suppléance d'organe si défaillance, ne pas arrêter les antibiotiques

Pistes:

Antibiothérapie à dose croissante? Proposé par certains (0 preuve)

Prémédication?

Place de thérapeutique ciblée? Anti TNF alpha (cf louse borne fever)?
anti IL6? Corticoïdes?

Pb: le plus souvent leptospirose non prouvée à l'instauration des ATB...



PRÉVENTION

Infection **non immunisante**

risque de récurrence à moyen terme

voire court terme avec sérovar différent?

Nécessité de prévention pour éviter une récurrence

PRÉVENTION

Informations

Personnelle et ciblée sur l'exposition à risque

Campagne d'information collective

22 mars 2022



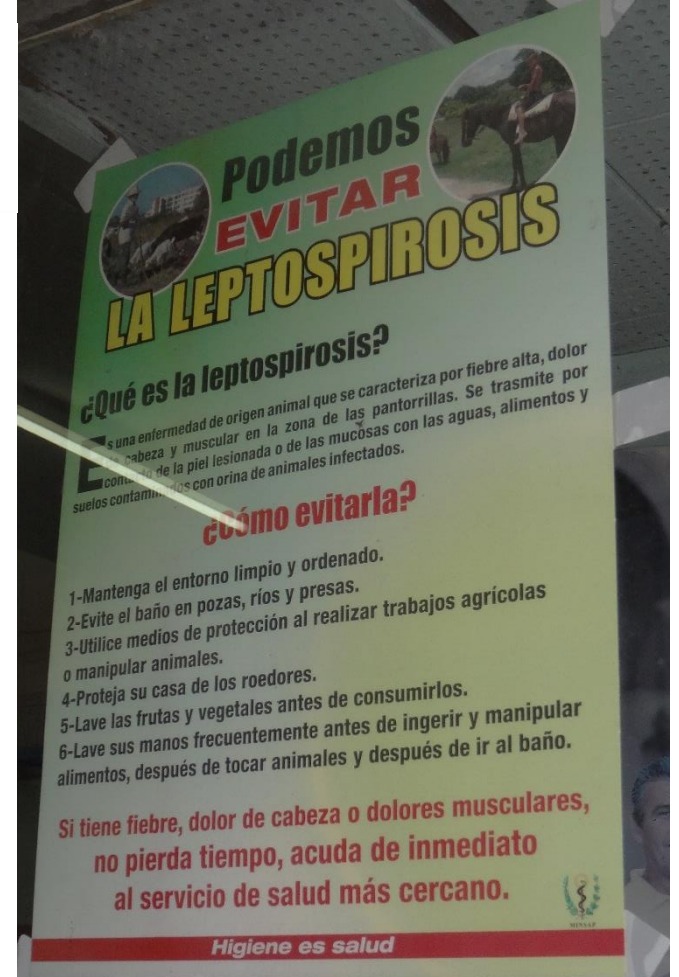
La leptospirose est une maladie qui s'attrape au contact de l'eau contaminée par les rongeurs. En Bretagne, plusieurs cas de leptospirose ont été signalés depuis mai 2018 chez des kayakistes exerçant leur activité sportive sur la Vilaine, en amont de Rennes.



La leptospirose, maladie du rat, a fait un décès en Guyane



• **A**vec les fortes pluies de ces derniers mois, la leptospirose est de retour. Cette maladie selon la lettre de l'ARS du 25 mars, aurait déjà fait un décès, et plusieurs patients seraient actuellement en réanimation. En moyenne, une quarantaine de cas sont diagnostiqués par an en Guyane.



Podemos EVITAR LA LEPTOSPIROSIS

¿Qué es la leptospirosis?

Es una enfermedad de origen animal que se caracteriza por fiebre alta, dolor de cabeza y muscular en la zona de las pantorrillas. Se trasmite por contacto con la piel lesionada o de las mucosas con las aguas, alimentos y suelos contaminados con orina de animales infectados.

¿Cómo evitarla?

- 1-Mantenga el entorno limpio y ordenado.
- 2-Evite el baño en pozas, ríos y presas.
- 3-Utilice medios de protección al realizar trabajos agrícolas o manipular animales.
- 4-Proteja su casa de los roedores.
- 5-Lave las frutas y vegetales antes de consumirlos.
- 6-Lave sus manos frecuentemente antes de ingerir y manipular alimentos, después de tocar animales y después de ir al baño.

Si tiene fiebre, dolor de cabeza o dolores musculares, no pierda tiempo, acuda de inmediato al servicio de salud más cercano.

Higiene es salud



La leptospirose, qu'est-ce que c'est ?

10 307 vues...

140

JE N'AIME PAS

PARTAGER

ENREGISTRER

...

PRÉVENTION

Informations

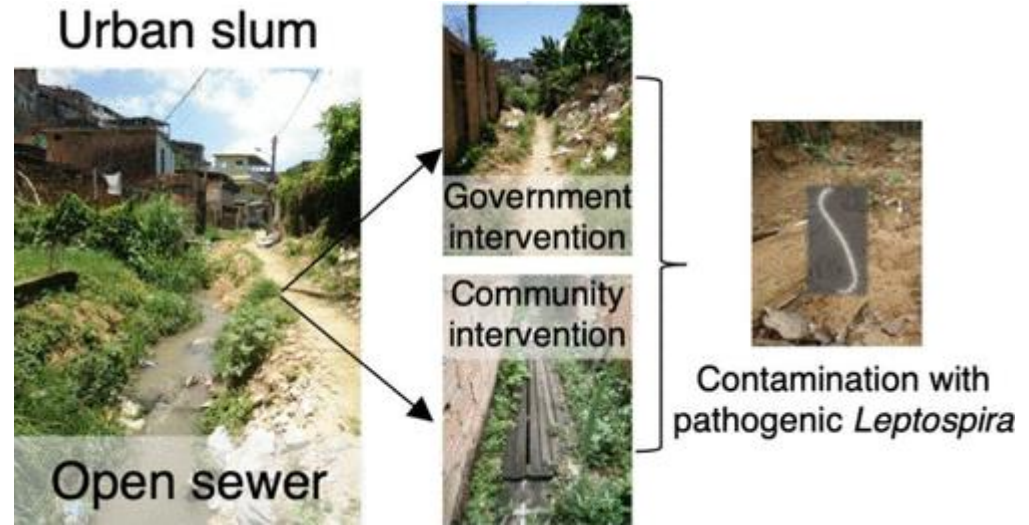
Mesures physiques



PRÉVENTION

Informations

Mesures physiques



Gestion des déchets, de l'assainissement

Efficacité des mesures globales (ex PAU LIMA, Brésil incidence /5)

Guyane : La gestion des déchets dans certains quartiers de Cayenne, un serpent de mer sans solution



aménagement du territoire • cayenne



Les riverains de la piste Tarzan n'en peuvent plus des ordures qui jonchent les rues du quartier. Ils l'ont fait savoir sur les réseaux sociaux. La CAACL peine à remplir sa mission de gestion des déchets malgré l'augmentation des rotations de ramassage. Elle met en cause l'habitat spontané ingérable.

Catherine Lama · Publié le 30 décembre 2019 à 04h32 mis à jour le 30 décembre 2019 à 09h19

PRÉVENTION

Informations

Mesures physiques

Vaccin entier inactivé

- Basé sur le LPS
- **Actif sur 2 sérogroupes**
Icterohaemorrhagiae et Copenhageni
- 3 injections (J0, J15, M6 puis rappel / 2 ans)



Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019

Mars 2019



- **Population générale**

Peut être proposée

Contact environnement contaminé

Baignade, plongée, pêche en eau douce, canoë-kayak, rafting, triathlon, sports de nature dans environnement humide.



- **Milieu professionnel**

Recommandée SI contact fréquent avec lieux infestés de rongeurs

Entretien de lacs, étangs, rivières, pisciculture, égouts, station d'épuration, pêcheurs, plongeurs

activités « spécifiques en COM-ROM

**ASSOCIER MESURES
PHYSIQUES**

PRÉVENTION

Informations

Mesures physiques

Vaccin

Chimioprophylaxie antibiotique

- Intérêt débattu, résultats contradictoires en zone d'endémie
- Possible intérêt si exposition ponctuelle
- Privilégier doxycycline, 200 mg 1x / sem
- Protection croisée (*Rickettsia* spp. *Plasmodium* spp.)

POINTS CLÉS LEPTOSPIROSE



© Can Stock Photo

Recrudescence globale mais reste « négligée »

Clinique variable, formes graves d'évolution rapide

Diagnostics différentiels

Haut degré de suspicion pour antibiothérapie précoce

« Bon timing » des tests diagnostiques

Prévention – facteurs sociaux et environnementaux

Réservoirs – modes de transmission

L'AVENIR



© Can Stock Photo

- **Meilleure connaissance physiopathologique**
- ❖ Etude de la **décroissance de leptospiremie** sous traitement (Martinique)
- ❖ Description des **profils cytokiniques H0 H24 H48 après antibiothérapie (comparer JH vs non JH)**, avec évaluation d'un schéma d'antibiothérapie à dose progressive (N Calédonie)
- ❖ **Cohorte avec biocollection** pour analyse de la réponse innée (La Réunion)

L'AVENIR



© Can Stock Photo

- Meilleure connaissance physiopathologique
- **Nouvelles techniques diagnostiques, disponibles en zone reculées, PED**
- **Nouveaux vaccins? « pan » leptospirose?**
- **Réémergence de la pathologie notamment en zone intertropicale - stratégies de contrôle ONE HEALTH**
 - études écoépidémiologiques, réservoir, spécificités locales



Merci pour votre attention

DIAS SUPPLÉMENTAIRES

The role of leptospiremia and specific immune response in severe leptospirosis

Parameters	Odds ratio (95% CI) unadjusted	p-value	Odds ratio (95% CI) Adjusted ^a	p-value
Gender	1.02 (0.48–2.16)	0.967	1.00 (0.99–1.02)	0.807
Age	1.00 (0.99–1.02)	0.731	0.96 (0.44–2.11)	0.925
Days of fever until enrollment	1.05 (0.92–1.21)	0.456	1.05 (0.92–1.21)	0.465
Leptospiremia (log ₁₀ copies/ml)	1.66 (1.21–2.27)	0.002*	1.70 (1.23–2.34)	0.001*
MAT titer (log scale)	0.49 (0.03–8.11)	0.617	0.35 (0.01–8.79)	0.523
Plasma NGAL (log ₁₀ ng/ml)	8.51 (3.88–18.67)	<0.001*	9.46 (4.20–21.33)	<0.001*
IL-6 (log ₁₀ pg/ml)	2.61 (1.84–3.70)	<0.001*	2.82 (1.96–4.07)	<0.001*

Table 3. Regression analysis of factors associated with severe leptospirosis. *p*NGAL plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *IL-6* interleukin 6, *MAT* microscopic agglutination test. **p*-value <0.05. ^aAdjusted for gender, age, and days of fever until enrollment.

The role of leptospiremia and specific immune response in severe leptospirosis

Parameters	Severe coagulopathy	Severe renal failure	Severe liver failure	Severe cardiovascular system failure	Pulmonary hemorrhage	Severe respiratory failure ^a
Leptospiremia at day 1	0.003*	0.215	0.129	0.009*	0.001*	0.013*
Leptospiremia at day 7	0.421	0.843	0.871	0.692	NA	0.943
MAT titer at day 1	0.127	0.907	0.722	0.286	0.286	0.477
MAT titer at day 7	0.032*	0.803	0.327	0.087	0.034*	0.231
MAT titer at any day	0.121	0.716	0.313	0.084	0.033*	0.227
Plasma NGAL at day 1	0.002*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
IL-6 at day 1	0.003*	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Table 4. Association between biomarkers and severe leptospirosis by type of organ failure (represented by *p*-value). *p*NGAL plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *IL-6* interleukin 6, *MAT* microscopic agglutination test, *NA* not available. **p*-value < 0.05. ^aSevere respiratory failure was defined as requiring mechanical ventilation. The data were expressed as a *p*-value from the Mann–Whitney U test.

EPIDÉMIOLOGIE EN GUYANE



95% forêt primaire
Région tropicale

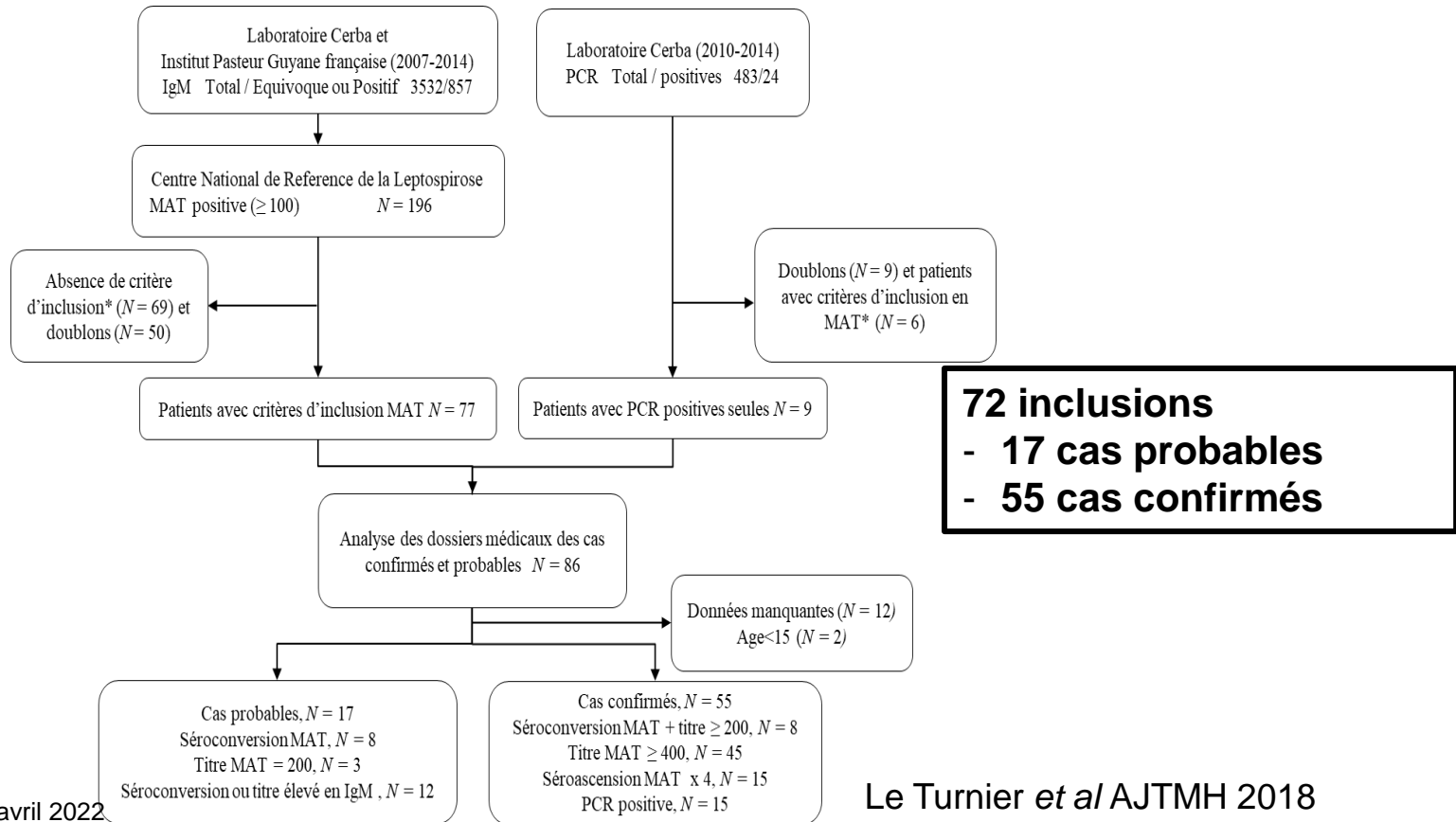


EPIDÉMIOLOGIE EN GUYANE



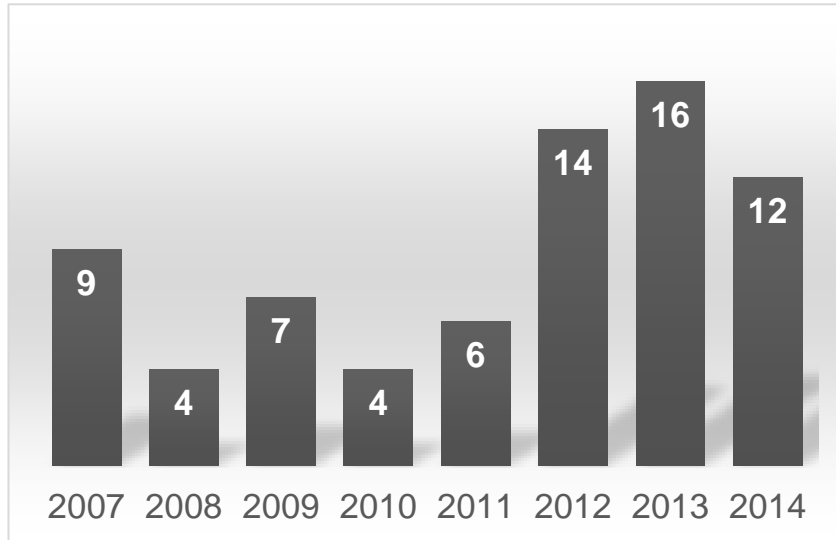
± 300 000 habitants
Démographie +2,5% par an,
population x 2 en 20 ans
1/3 hab né à l'étranger
50% sous le seuil de pauvreté
Habitations informelles ++

ÉTUDE RETROSPECTIVE GUYANE 2007-2014



Lieu de résidence des patients

Nombre annuel de cas (N)



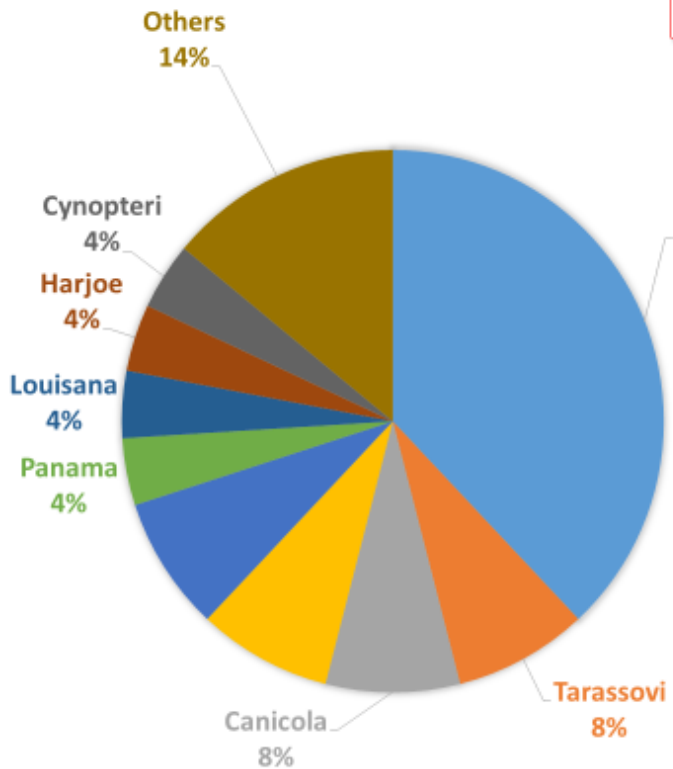
Caractéristiques des patients

	Détails	N (%)
Age (ans)	Médiane (Interquartile 25-75)	39 (29-50.3)
Sexe	Masculin	62 (86.1%)
Profession (N = 48)	Orpaillage	12 (25.0%)
	Travaux publics	7 (14.6%)
	Autre profession à risque	12 (25%)
	Sans emploi	17 (35,4)
Activité à risque	Marche en forêt	23/29 (79.3)
	Baignade en eau douce	13/16 (81.3)
	Jardinage	7/9 (77.7%)
	Contact avec rongeurs	13/20 (65.0%)
Suspicion de leptospirose noté dans le dossier des urgences	Oui	14/72 (19.4)
Prise en charge du patient	Hospitalisation	50/72 (69.4)

Caractéristiques des patients

	Détails	N (%)
Age (ans)	Médiane (Interquartile 25-75)	39 (29-50.3)
Sexe	Masculin	62 (86.1%)
Profession (N = 48)	Orpaillage	12 (25.0%)
	Travaux publics	7 (14.6%)
	Autre profession à risque	12 (25%)
	Sans emploi	17 (35,4)
Activité à risque	Marche en forêt	23/29 (79.3)
	Baignade en eau douce	13/16 (81.3)
	Jardinage	7/9 (77.7%)
	Contact avec rongeurs	13/20 (65.0%)
Suspicion de leptospirose noté dans le dossier des urgences	Oui	14/72 (19.4)
Prise en charge du patient	Hospitalisation	50/72 (69.4)

Répartition des sérogroupes identifiés par test MAT (N=50)*



Icterohaemorrhagiae
38%

16 sérogroupes différents

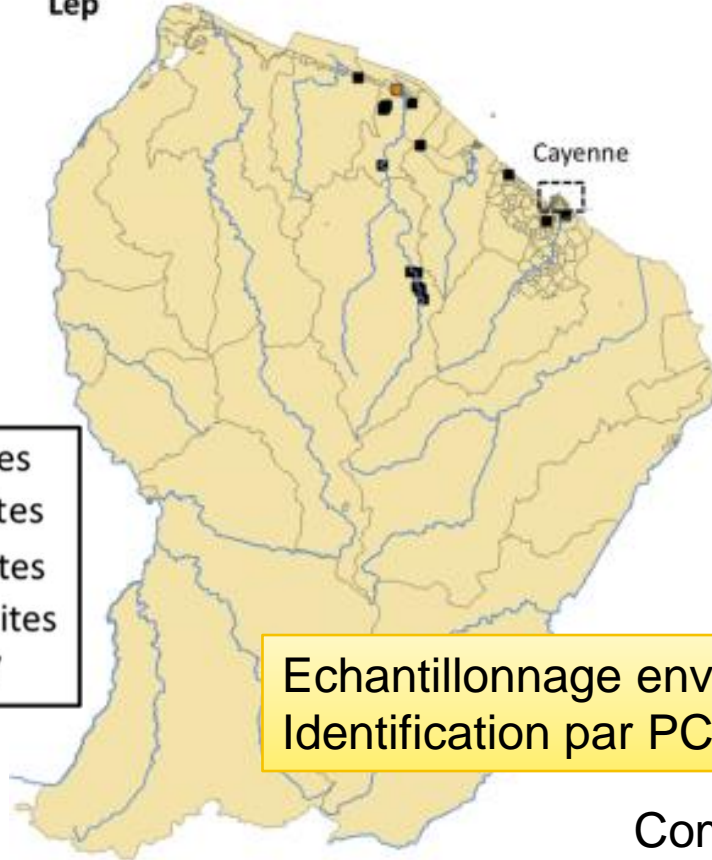
* après exclusion des coagglutinines (N=13)

Conclusion:
Grande variété de sérogroupes
Réservoir complexe?³⁴

Etude de l'impact du climat et des conditions environnementales dans le maintien du réservoir de *M. ulcerans* et *Leptospira* sp

A

Lep



- Rural positive sites
- Rural negative sites
- Urban positive sites
- Urban negative sites
- ▲ Cases 2015-2017

Echantillonnage environnemental répété
Identification par PCR lipI32 (souche pathogène)

Etude de l'impact du climat et des conditions environnementales dans le maintien du réservoir de *M. ulcerans* et *Leptospira* sp

A

Lep

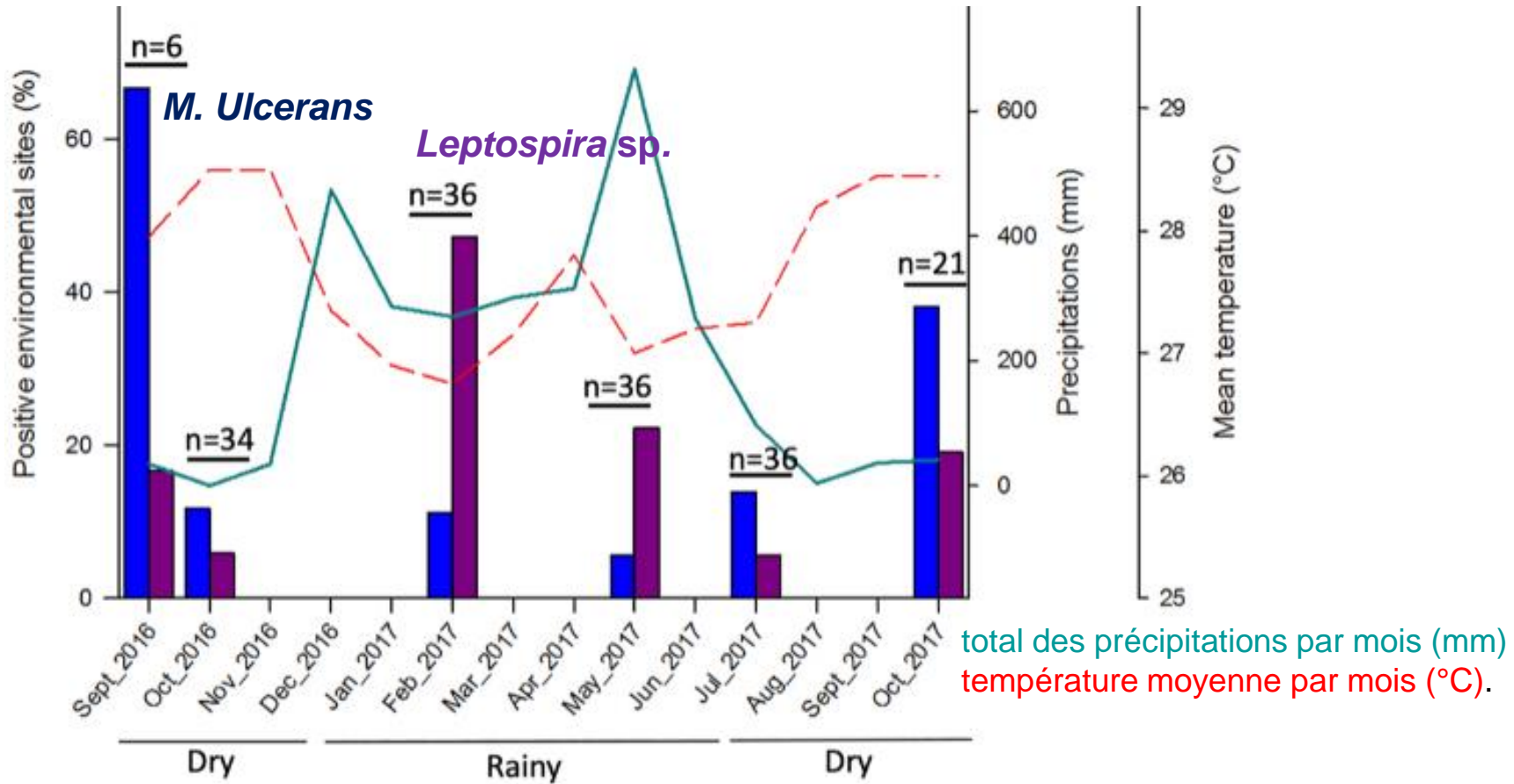
Cayenne

Lep

- Rural positive sites
- Rural negative sites
- Urban positive sites
- Urban negative sites
- ▲ Cases 2015-2017

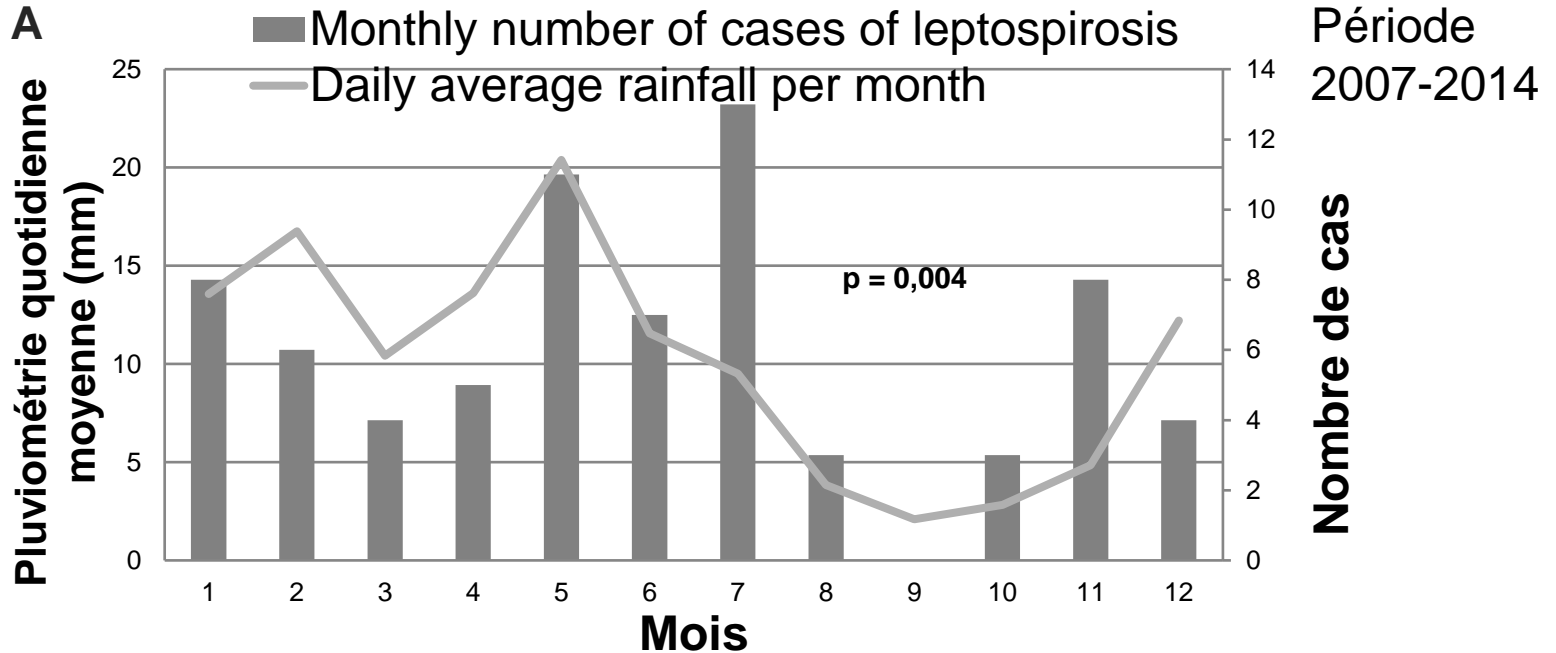
Présence de *Leptospira* en zone urbaine >>> rurale

Corrélation entre pluviométrie et *présence environnementale...*



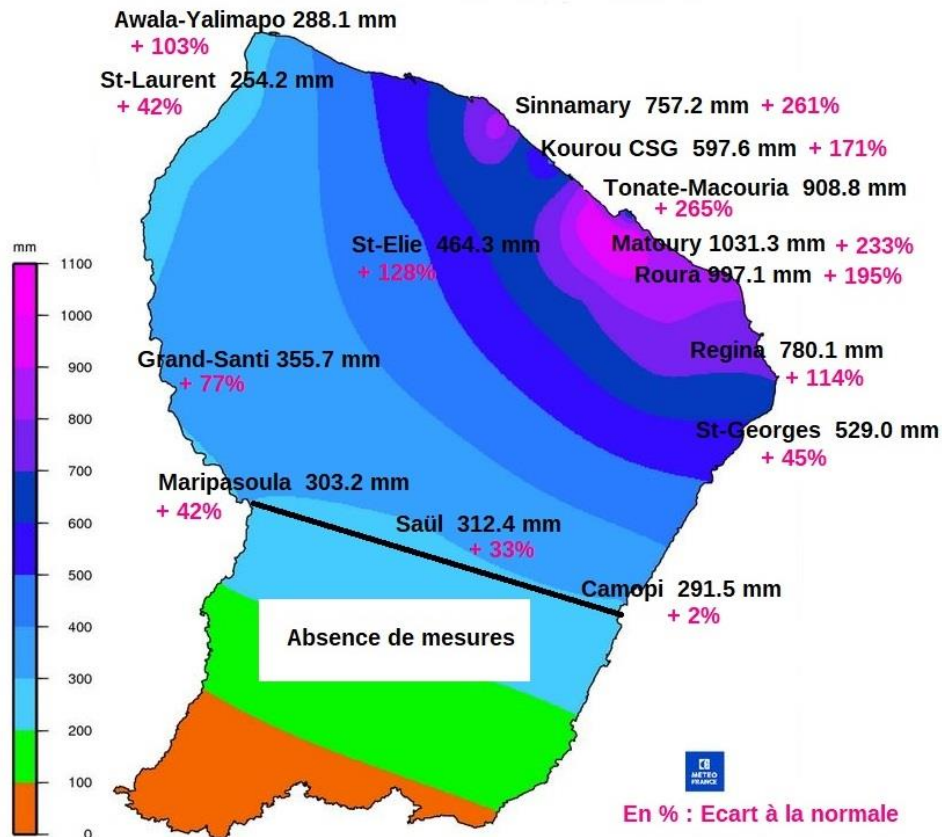
total des précipitations par mois (mm)
température moyenne par mois (°C).

... et *survenue des cas humains*



Corrélation pluviométrie/inondations et incidence = constante en zone tropicale

Pluies Février 2022



Pays Basque 1500 mm en un an
Poitiers : 75 mm en novembre

Source Météo France

Les pluies diluviennes provoquent d'importantes inondations dans différentes communes de Guyane

catastrophes naturelles



>5 X incidence habituelle

**Leptospirose en GF en 2022:
30 cas, 5 réa, 1 décès déjà enregistrés**