

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2008

Thèse N° 061/08

**La leptospirose ictéro-hémorragique
(à propos de 69 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/04/2008

PAR

Mlle LAMRANI ALAOUI Ghita

Né le 02/07/1982 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Leptospirose – ictère – syndrome hémorragique – antibiothérapie

JURY

M. NEJJARI CHAKIB	PRESIDENT
Professeur d'Epidémiologie clinique	
M. IBRAHIMI SIDI ADIL	RAPPORTEUR
Professeur de Gastro-entérologie	
M. ELABKARI MOHAMMED.....	JUGES
Professeur agrégé de Gastro-entérologie	
M. KHATOUF MOHAMMED.....	
Professeur agrégé d' Anesthésie réanimation	

DEDICACES

DEDICACES

A Mes Chers Parents

*Ma gratitude éternelle pour leur soutien sans faille
durant toutes ces années d'études. Pour tous les
sacrifices, la tendresse et l'amour qu'ils me portent.
Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur
de mes sentiments ni l'amplitude de ma
reconnaissance*

A Ma Tendre Grande Mère

*Pour sa bonté et sa bienveillance dont elle m'entoure,
tu m'as toujours soutenu et chéri*

Que Dieu vous donne tous santé et longue Vie

A Mes Adorables Sœurs et Frères

*Mes complices de toujours,
Comment vous témoigner tout
Mon amour fraternel*

*A Mes Chers Oncles – Tantes – Cousins et Cousines
En témoignage de mon affection et ma gratitude*

A mes chers amis

En souvenir des moments agréables passés ensemble

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant une Vie
Sereine, Pleine de Bonheur et de Santé*

REMERCIEMENTS

REMERCIEMENTS

A notre maître, Monsieur Chakib NEJJARI,
Professeur d'Epidémiologie Clinique

*Nous sommes très honorés de votre participation
autant que président du jury de cette thèse malgré vos
nombreuses préoccupations.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma haute
considération et mon profond respect.*

A notre maître, Monsieur Sidi Adil
IBRAHIMI, Professeur d'Hépatogastro-
Entérologie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de veiller à son élaboration en ne ménageant ni votre temps, ni vos précieux conseils.

Veillez trouver aussi l'expression de notre profonde gratitude et de notre admiration pour l'homme que vous êtes d'abord, pour l'homme de science exerçant son métier avec abnégation et rigueur.

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

A notre maître, Monsieur Mohammed
ELABKARI, Professeur d'Hépatogastro-
Entérologie

*Nous vous remercions tout particulièrement pour
l'aide précieuse que vous nous avez apportée dans
l'élaboration de ce travail.*

*Nous sommes honorés de vous compter parmi les
membres du jury.*

A notre maître, Monsieur Mohammed
KHATOUF, Professeur d'Anesthésie –
Réanimation

*Nous sommes très honorés de votre participation
autant que membre du jury de cette thèse et nous vous
remercions de bien vouloir faire partie des membres du
jury de cette thèse.*

S
O
M
M
A
I
R
E

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE	2
GENERALITES	3
A– Bactériologie	3
1–Taxonomie et classification	3
2–Caractères morphologiques.....	4
3–Physiologie et caractères métaboliques.....	5
B– Epidémiologie.....	6
1–Situation épidémique.....	6
2–Mécanismes et mode d'action.....	7
a– Réservoir.....	7
b– Voies de transmission.....	7
c– Facteurs de risque.....	8
C– Pathogénie et virulence.....	9
D– Diagnostic clinique.....	11
1–Forme commune.....	12
2–Formes cliniques.....	15
a– Formes symptomatiques.....	15
b– Formes selon le terrain.....	15
E– Diagnostic Biologique.....	18
1–Diagnostic bactériologique.....	18
2–Diagnostic sérologique.....	18
3–Diagnostic moléculaire.....	19
4–Avantages et inconvénients des différentes méthodes pour la surveillance épidémiologique.....	19
5– Eléments biologiques non spécifiques.....	21
PATIENTS ET METHODES.....	22
RESULTATS	
A– Aspects épidémiologiques.....	23
1– Fréquence et répartition annuelle.....	23
2– Répartition selon le sexe.....	23
3– Répartition selon l'âge.....	23
4– Répartition saisonnière.....	24

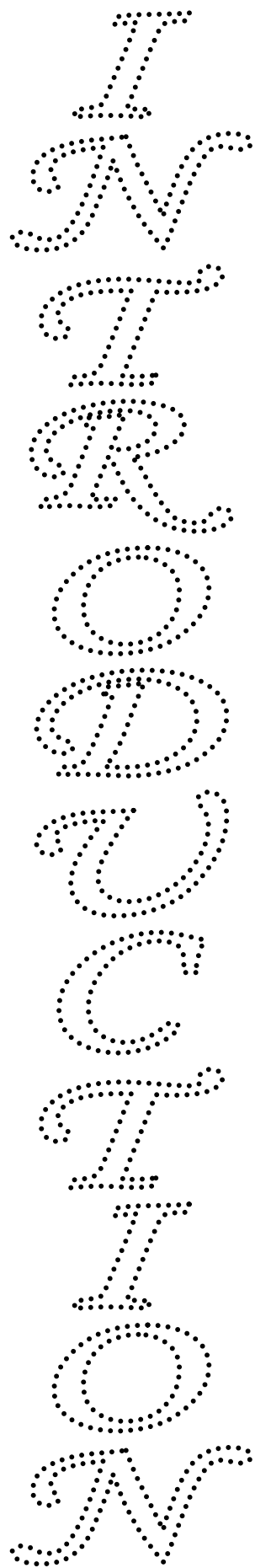
5- L'activité professionnelle.....	25
6- Modes de contamination.....	25
7- Répartition selon l'origine géographique.....	27
B – Aspects cliniques.....	28
1-motif d'hospitalisation.....	28
2- Antécédents.....	29
3- délai de consultation.....	29
4- Symptomatologie clinique.....	30
4.1-Signes généraux.....	30
4.2- Les atteintes viscérales.....	30
a- Atteinte hépatique.....	30
b- Atteinte rénale.....	30
c – Syndrome neuro-méningé.....	31
d- Syndrome hémorragique.....	31
e – Atteinte pulmonaire.....	32
f- Atteinte cardio-vasculaires.....	32
g- Atteinte oculaire.....	33
h – Signes divers.....	33
C- Aspects biologiques.....	34
1-Examens d'orientation.....	34
1.1-Hémogramme.....	34
1.2- Vitesse de sédimentation.....	35
1.3- Taux sérique de créatine phosphokinase	35
1.4- Bilan rénal.....	35
1.5- Bilan hépatique.....	36
1.6- Etude du liquide céphalo-rachidien.....	36
2- Examens de certitude.....	36
2.1-Sérologie de Martin et Pettit.....	36
2.2- Hémoculture.....	37
2.3- Autres sérologies.....	37
D- Autres examens complémentaires.....	38
1- Echographie abdominale.....	38
2- Radiographie thoracique.....	38
3- ECG.....	39
E- Modalités thérapeutiques.....	39
1- Traitement étiologique.....	39

1.1– Traitement antibiotique.....	39
a– Modalités.....	39
b– Les doses quotidiennes et voies d'administration....	40
c– Durée de traitement.....	40
1.2– Traitement immunologique.....	40
2– traitement symptomatique.....	41
F– Evolution.....	41

ETUDE COMPARATIVE ET DISCUSSION

A– Discussion des données épidémiologiques.....	44
1– Fréquence.....	44
2– Sexe.....	47
3– Age.....	49
4– Répartition saisonnière.....	50
5– Modes de contamination et profession.....	50
6– Répartition selon l'origine géographique.....	57
B– Discussion des données cliniques.....	58
1– délai de consultation.....	58
2– Symptomatologie clinique.....	58
2.1– Signes généraux.....	58
2.2– Les atteintes viscérales.....	61
a– Atteinte hépatique.....	61
b– L'atteinte rénale.....	62
c– Syndrome hémorragique.....	65
d– Atteinte neurologique.....	66
e– Atteinte pulmonaire.....	69
f– Atteinte cardio-vasculaire.....	72
g– Atteinte oculaire.....	75
i – Signes divers.....	76
C– Discussion des données biologiques.....	78
1– Examens d'orientation.....	78
1.1– Hémogramme.....	78
1.2– la vitesse de sédimentation.....	79
1.3– Taux sérique de créatine phosphokinase.....	80
1.4– Bilan rénal.....	81
1.5– Bilan hépatique.....	82

1.6– Etude du liquide céphalo–rachidien.....	83
2– Examens de certitude.....	85
2.1– Diagnostic bactériologique.....	86
2.2– Diagnostic sérologique.....	87
a – ELISA.....	87
b – Test de micro agglutination.....	88
c – Diagnostic moléculaire (PCR)	89
D– Autres examens complémentaires.....	90
1– Signes radiologiques	90
2– Echographie abdominale	91
3– ECG	91
E– Modalités thérapeutiques	93
1–Traitement étiologique	93
1-1. Traitement antibiotique	93
a– Choix des antibiotiques	93
b– Posologie.....	97
c– Durée de traitement	98
1.2–Traitement immunologique	98
2– Traitement symptomatique	100
F– Evolution.....	102
G–La prophylaxie	105
Mesures collectives.....	105
Mesures individuelles.....	105
SUGGESTIONS ET PERSPECTIVES.....	107
CONCLUSION.....	110
RESUMES.....	111
BIBLIOGRAPHIE.....	116
ANNEXE	



INTRODUCTION

La leptospirose est une anthroponose bactérienne [1] de répartition mondiale [2] due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans* [3].

Elle affecte 100 000 personnes par an dans le monde entraînant 1000 décès [4]. Au Maroc son incidence reste difficile à apprécier, en raison de son polymorphisme clinique, et de l'absence d'études de séroprévalence.

L'homme peut être atteint, soit par contact direct avec des animaux infectés, soit de façon indirecte à partir de produits souillés par les urines d'animaux infectés. Tous les sérogroupes pathogènes pour les animaux peuvent l'être également pour l'homme. La gravité et les manifestations cliniques de la maladie dépendent de l'inoculum et de la virulence du séro groupe en cause, de la sensibilité de l'hôte et des organes atteints [3].

La leptospirose chez l'homme a une expression clinique extrêmement variable allant des formes fébriles pures méconnues, à l'atteinte multi-viscérale avec syndrome hémorragique parfois mortelle [2].

Ainsi, à travers 69 observations de leptospiroses colligées au service d'Hépatogastroentérologie du CHU Hassan II de Fès, nous nous proposons d'abord de faire une analyse descriptive des aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs, ensuite de générer des hypothèses pour d'éventuelles études ultérieures.

HISTOIRE

HISTORIQUE

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

En 1907, Stimson observe des *Spirochètes Interrogans* dans les reins d'un patient décédé par un ictère fébrile [5, 6, 7].

En 1915 [8], deux auteurs japonais, Inada et Ido isolent *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* et leurs anticorps spécifiques dans le sang de mineurs présentant un ictère infectieux et montrent le rôle du rat comme source d'infection humaine.

En 1917, Nuguchi crée le terme *Leptospira* pour remplacer celui plus général de *Spirochaeta*. [5, 6, 7].

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

Enfin, au Maroc, la leptospirose a été évoquée pour la première fois par Melnotte et Farjot qui ont signalé 7 cas de spirochaétaes ictéro-hémorragique à Fès en 1927, et c'est entre 1950 et 1962 que le maximum de travaux et de recherches sur la leptospirose ont été menés sous la direction du Docteur Blanc avec la participation de Mailloux et de Kolochine Erber [9].

GENERALITES

GENERALITES

A– Bactériologie

1– Taxonomie et classification

Les bactéries du genre *Leptospira* appartiennent à la famille des *Leptospiraceae* qui, jointe à celle des *Spirochaetaceae*, forme l'ordre des *Spirochaetales* [6].

La taxonomie du genre *Leptospira*, complexe, est rendue hétérogène par la coexistence de deux classifications ayant chacune leur utilité, mais ne se recouvrant pas [6]:

–*Classification sérologique* [7], qui distingue sur des critères phénotypiques, deux espèces dans le genre leptospira ; *L.biflexa*, saprophyte, et *L.interrogans* pathogène. Au sein de chaque espèce plusieurs serovars sont identifiés sur des critères sérologiques définis par le test de microagglutination [5, 6, 7, 9,10, 11, 12, 13, 14]. Plus de 250 serovars identifiés actuellement sont regroupés, en fonction de leur proximité antigénique, en sérogroupes dont 23 sont officiellement reconnus [6, 10].

Sur le plan pratique cette classification en serovars a un intérêt épidémiologique ; par exemple *L.hardjo* est observé chez les ovins et bovins, *L.canicola* chez les chiens et *L.icterohaemorrhagiae* et *copenhageni* chez les rats [5,13].

– *Classification génotypique* [7] : basée sur l'étude des séquences d'ADN [5, 6, 7, 15, 11, 12, 13, 14], définit douze nouvelles espèces divisées en trois groupes bien différenciés de leptospires : les saprophytes (trois espèces décrites et nommées, et plusieurs groupes génomiques), les pathogènes (sept espèces) et un groupe intermédiaire (deux espèces) [6] :

- *L. interrogans* ;
 - *Leptospira weilii* ;
 - *Leptospira santarosai* ;
 - *Leptospira noguchi* ;
 - *Leptospira borgpetersenii* ;
 - *Leptospira kirschner* ;
 - *Leptospira alexanderi* ;
 - *Leptospira inadai* (intermédiaire) ;
 - *Leptospira fainei* (intermédiaire) ;
 - *Leptospira meyeri* (intermédiaire) ;
 - *L. biflexa* (saprophytes) ;
 - *Leptospira wolbachii* (saprophytes) ;
 - *Turneria parva* (formerly *Leptospira parva*, saprophytes) ;
 - *Leptonema illini* (saprophytes) ;
- Espèces non nommées 1 (intermédiaire), 3 (saprophytes), 4, et 5 (saprophytes) [12].

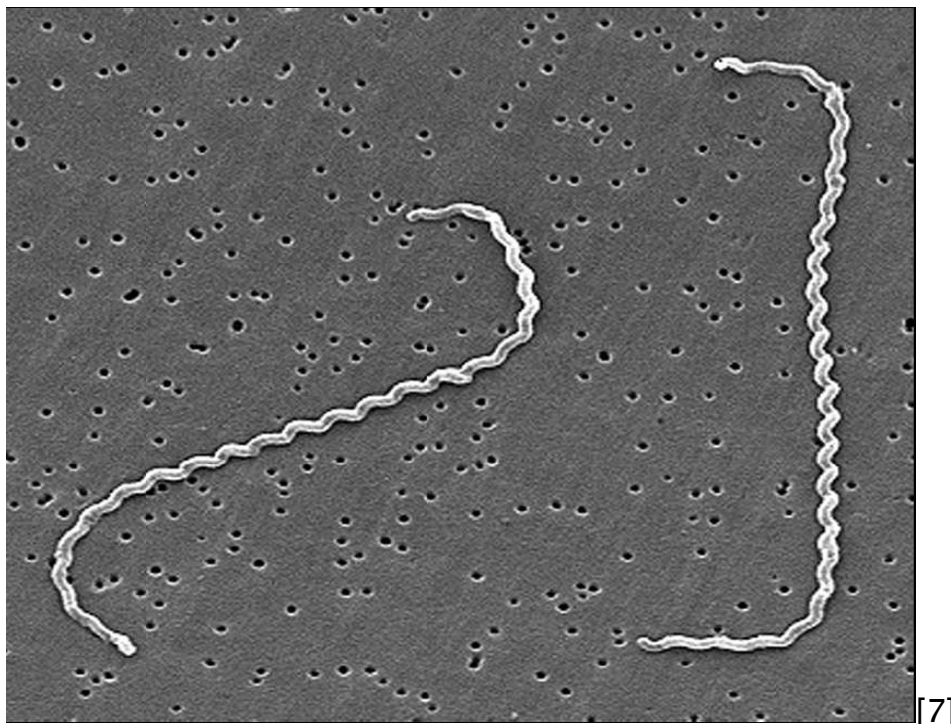
Mais les études récentes suggèrent qu'encore d'autres révisions taxonomiques seraient probables [7].

2– Caractères morphologiques [5, 6, 7,15, 9, 10]

Les leptospires sont des spirochètes, de forme hélicoïdale, caractérisées par leur faible diamètre, 0,1 µm pour 6–20 µm de longueur, le grand nombre et l'aspect très serré des spires orientées dans le sens horaire, et la présence au centre de la cellule de deux endoflagelles lui permettant une grande mobilité. On

observe fréquemment la présence de « crochets » aux extrémités. Une membrane extérieure, à triple feuillet, limite la cellule, tandis qu'une membrane cytoplasmique, également triple, entoure le cytoplasme. En raison de leur faible diamètre cellulaire, les leptospires sont plus facilement visualisées au microscope à fond noir ou en contraste de phase.

Toutes les espèces de leptospires ont une morphologie semblable avec des différences mineures ne permettant pas de distinguer, morphologiquement, les espèces saprophytes des espèces pathogènes ou même les différentes souches pathogènes entre elles.



[7]

3- Physiologie et caractères métaboliques [6.7.9]

Les leptospires sont des bactéries aérobies strictes, avec une température optimale de croissance de 28 à 30°C. Ils produisent catalase et oxydase, et se développent dans des milieux enrichis avec des vitamines (les vitamines B2 et B12 sont des facteurs de croissance), des acides gras à longue chaîne, et des sels

d'ammonium. Les acides gras à longue chaîne (et non les glucides) sont utilisés comme source unique de carbone et sont métabolisés par β oxydation.

Le métabolisme original des leptospires oblige le bactériologiste à utiliser des milieux de culture complexes comme le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough modifié par Johnson et Harris) qui est le plus utilisé pour l'isolement (incubation à 30 °C) et l'entretien des souches de leptospires [2].

B- Epidémiologie

1- Situation épidémique

La leptospirose est ubiquitaire et semble être la zoonose la plus répandue dans le monde. C'est une maladie des régions chaudes et humides. Elle est donc d'endémicité élevée dans toutes les zones tropicales [10, 6, 12, 7, 16, 17]. Elle sévit sur tous les continents soit de façon endémique, soit sous forme de cas groupés. Son incidence est maximale en Asie, notamment du SUD-EST (rizières) où elle peut atteindre 3 % par an, élevée dans le Pacifique, l'Australie, l'Océan Indien (sauf Madagascar), l'Amérique Centrale et du Sud. En Afrique, son incidence reste mal connue, en Europe, elle est modeste et semble se réduire (sauf en France et en Grande-Bretagne) et elle est rare aux Etats-Unis [6].

La saisonnalité de la maladie est très marquée, avec une recrudescence estivo-automnale liée à la chaleur et aux précipitations [18, 6, 7].

La leptospirose voit ses caractéristiques épidémiologiques varier en fonction des conditions écologiques, le rôle des animaux réservoirs est fondamental dans l'épidémiologie de la maladie humaine, ainsi que celui de l'eau qui représente un grand vecteur des leptospires [5, 2, 9].

2– Mécanismes et mode d'action

a– Réservoir

Le réservoir des leptospires pathogènes est essentiellement animal, mais se prolonge dans l'environnement. Il peut s'agir d'animaux infectés, malades ou non (porteurs chroniques), ou de leurs cadavres ou dépouilles (survie cependant limitée dans le temps). Les animaux infectés excrètent par leurs urines de grandes quantités de leptospires pendant de longues durées (années), contaminant ainsi l'environnement [5, 6, 7].

Le réservoir animal est très diversifié [18]. Il s'agit principalement des rongeurs (rats, souris, campagnols, ragondins...), insectivores (hérissons, musaraignes), les renards, chiens, chauves-souris, cerfs, lièvres, le bétail tel que les chevaux, bovins, porcs, chèvres, mais aussi les grenouilles et poissons [10, 5, 6, 3]. Le contact avec ces animaux est connu comme facteur de risque [3].

b– Voies de transmission

Les animaux infectés disséminent les leptospires dans l'environnement par voie urinaire, exposant ainsi tout animal sensible à la maladie, à une contamination [5, 9].

L'homme s'infecte par contact direct mais surtout [2], indirect avec les urines d'un animal infecté [7] : L'eau, et les surfaces contaminées par les urines des animaux porteurs ; la bactérie étant résistante dans les milieux naturels, notamment humides et dont le pH est neutre ou légèrement alcalin [19].

Tableau 1: durée de survie des leptospires dans différents milieux de l'environnement [19]

EAU DE ROBINET, PH 5	2 JOURS
Eau de robinet, pH 7	28 jours
Eau de mer	18–24h
Ordures	10 jours
Sol mouillé	35 jours
Sol saturé d'urines	6 mois

Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée, ou les poumons, en cas d'inhalation d'eau, et à la faveur de plaies ou d'excoriations de la peau parfois minimales [6] (peau saine macérée, ou ramollie par l'eau) [19].

Chez les animaux, les mêmes voies de contaminations sont fonctionnelles mais peut s'y ajouter, chez le bétail et notamment les porcs, une transmission vénérienne ou congénitale. La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle, d'allaitement ou transplacentaire [6].

c- Facteurs de risque

Deux types d'exposition sont définis : l'exposition professionnelle et l'exposition au cours d'activités de loisirs. Le risque professionnel concerne en particulier les éleveurs et agriculteurs, les égoutiers, les mineurs, le personnel des abattoirs et les vétérinaires.

L'exposition au cours d'activité de loisirs concerne tout individu ayant des contacts avec les animaux (chasse, animaux domestiques, ...) ou avec l'eau souillée par les urines contaminées à l'occasion de loisirs tels que la baignade en eau douce (lac, étang), la pêche ou le canotage [3].

C– Pathogénie et virulence

La première phase de l'infection est liée au passage transcutané ou transmuqueux dont le processus reste inconnu. Les leptospires peuvent traverser la peau saine et leur mobilité contribue à leur diffusion dans l'organisme hôte. Il n'y a pas d'afflux de cellules inflammatoires au point d'entrée. Leur multiplication s'effectue dans le sang et dans les organes cibles, avec un temps de génération de 8 heures environ. La réponse immunitaire humorale est détectée dès le huitième jour chez l'homme. Ces anticorps sont opsonisants et mettent en jeu la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires [20]. Les leptospires non virulents peuvent être lysés par le système anticorps/complément, les virulents pouvant y échapper [6].

Néanmoins, la possibilité d'être plus ou moins protégés d'une réponse immunitaire humorale très efficace est bien documentée par la possibilité d'isolements tardifs de leptospires dans le sang et par les études de cinétique de l'infection via l'amplification génique (PCR) [20], avec mise en évidence des bactéries dans le sang jusqu'à 2 mois après l'épisode aigu, et dans les urines jusqu'à 9 mois après l'épisode aigu [6].

L'induction d'une apoptose des macrophages a été démontrée *in vitro*. Le foie semble jouer un rôle fondamental dans la phase initiale de la maladie puisque, *in vivo*, les leptospires y induisent une apoptose des hépatocytes à même de favoriser leur multiplication [20]. La colonisation des autres organes cibles (cœur, reins, méninges, etc.) semble s'effectuer [21] via un second passage dans la circulation générale. Enfin, des capacités invasives des leptospires pour les cellules eucaryotes, via l'endocytose médiée par récepteur, ont été montrées *in vitro* [20].

Plusieurs explications sont avancées dans une récente revue de la littérature pour comprendre les mécanismes physiopathologiques et la gravité de certains tableaux [22]. La taille de l'inoculum et la susceptibilité génétique de l'hôte constituent deux déterminants reliés au risque de contracter la leptospirose, mais ne semblent pas liés au risque de développer une forme grave [23]. Actuellement, la gravité de la leptospirose est essentiellement attribuée au développement d'une réaction virulente entre le spirochète et l'hôte. Une réaction humorale intense (TNF α , interleukine) est générée, dont la particularité est la possibilité d'une réaction auto-immune variable (autoanticorps anticardioline, anticorps antiplaquettes, anticorps anticytoplasme des neutrophiles) [24]. Une vascularite spécifique se développe, particulièrement au niveau rénal, hépatique et pulmonaire [25]. Une relation proportionnelle a été mise en évidence entre l'intensité des lésions tissulaires et la production d'anticorps, dans des travaux expérimentaux [25], comme chez l'homme [22]; et entre l'intensité de la réponse immunologique et les dysfonctions d'organe [26]. Ainsi, pour Abdulkader et al. [26], au cours de la leptospirose, « plus cette réponse est intense et précoce, plus la maladie est grave ».

Au total, cette thématique pathogénèse-virulence est en pleine évolution et ouvre des perspectives très prometteuses. La mise en évidence de l'invasivité, même si elle n'est vraisemblablement pas une règle absolue, ou de l'apoptose induite de cellules phagocytaires professionnelles, impose un nouveau regard sur une maladie longtemps considérée comme relativement simple sur le plan de la pathogénèse.

D– DIAGNOSTIC CLINIQUE

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

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

- Une phase initiale, septicémique, de 3 à 7 jours, suivie, après une brève rémission (1 à 3 jours) d'une phase d'état qui dure 4 à 30 jours. La phase septicémique se manifeste par un syndrome infectieux isolé, d'intensité variable.
- La phase d'état associe aux manifestations systémiques une pléiocytose du liquide céphalorachidien retrouvée dans 50 à 90 % des cas, mais qui passe parfois inaperçue.

Dans les formes sévères, l'évolution biphasique est moins marquée, mais les signes généraux s'accompagnent, après 3 à 7 jours, d'atteintes viscérales diverses, qui peuvent être associées et qui conditionnent le pronostic [6].

Ainsi, l'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire, et pose le problème du diagnostic différentiel avec d'autres pathologies (les hépatites virales, le paludisme ou d'autres infections virales, la grippe ou les infections à *Hantavirus* notamment). Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose [2].

1-Forme commune

- Incubation

La période d'incubation, silencieuse, dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours [6], selon l'infestation et la voie de pénétration [9].

- Phase pré-ictérique [9]

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

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

✓ Un syndrome douloureux se manifestant par des myalgies violentes spontanées prédominantes au niveau des membres inférieurs, surtout les mollets, accompagnées souvent d'arthralgies.

✓ Un syndrome méningé, plus ou moins net à ce stade, composé de céphalées frontales rétro orbitaires, parfois occipitales ou bitemporales associés à des nausées, vomissements, photophobie, raideur de nuque discrète, signe de Kerning et de Brudzinski. Le LCR comporte :

- Une hyperleucocytorachie avec formule panachée.

- Une hyperalbuminorachie modérée.

- Une glycorachie et une chlorurorachie normales ou modérément abaissées.

✓ Un syndrome rénal discret avec oligurie, protéinurie, cylindrurie, urée et créatininémie sanguines augmentées.

✓ Des signes évocateurs à type d'herpès labial et suffusion conjonctivale due à une vasodilatation cutanée et muqueuse, une éruption érythémato-papuleuse respectant le visage.

– Phase ictérique [9]

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

❖ L'ictère devient rapidement généralisé, intense jaune safran, orangé, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée.

Les urines sont foncées, rares contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées, il n'existe ni prurit ni bradycardie.

L'hépatomégalie est modérée mais souvent sensible.

❖ Le syndrome infectieux persiste à cette phase mais tend à régresser avec retour progressif de la température à la normale (5^{ème} jour) mais il existe une asthénie, des myalgies, des arthralgies et la recrudescence fébrile n'est presque jamais signalée.

❖ Le syndrome méningé est net et fait de céphalées, rachialgies, vomissements, photophobies, raideur de la nuque, signe de Kerning, hyperesthésie cutanée. Dans le LCR on trouve :

– Une hypercytose à prédominance lymphocytaire.

– Une hyperalbuminorachie modeste.

– Une glycorachie normale ou discrètement abaissée.

❖ Le syndrome rénal comporte:

– Une oligurie aux alentours de 500ml voire <50ml/24h.

– L'hyperazotémie souvent intense augmente progressivement pour atteindre des taux supérieurs à 2g/l avec hyperazoturie, cylindrurie et protéinurie à plusieurs grammes, il s'y associe également une hématurie microscopique. Cette

augmentation de l'urée sanguine et urinaire témoigne à la fois de l'atteinte rénale et de la désintégration cellulaire.

❖ Le syndrome hémorragique composé d'épistaxis, de gingivorragie, d'ecchymose, de purpura, est en général discret dans la forme L.I.H et il est lié à la thrombopénie. La phase ictérique dure en moyenne 5 jours pendant lesquels la température diminue progressivement pour atteindre la normale au 10^{ème} jour.

– Période de rémission entre le 10 et 15^{ème} jour de la maladie

Elle commence vers le 10^{ème} jour, la diurèse reprend discrètement, le syndrome méningé régresse, les douleurs et les signes nerveux ont disparu, l'ictère régresse.

L'asthénie, l'augmentation de l'urée sanguine sont fréquemment observés. A ce stade, le sérodiagnostic de Martin et Petit est positif et il peut exister un retard à l'apparition des anticorps.

–La rechute du quinzième au vingtième jour de la maladie

Le 15^{ème} jour sera marqué par une recrudescence fébrile qui durera 3 à 5 jours mais moins que celle de la période d'invasion, la température monte par paliers pour arriver à 38–39°C puis oscille quelques jours avant de diminuer progressivement. A ce stade, il y a possibilité de réapparition des signes méningés. L'insuffisance rénale continue de se corriger et il est rare que se produise une rechute rénale.

La convalescence est longue, mais généralement sans séquelles. Des complications oculaires (uvéite, kératite) tardives peuvent survenir [18].

2– Formes cliniques

a– Formes symptomatiques [20]

- Formes anictériques, pseudo grippales représentent 80 % des cas : syndrome infectieux isolé, d'intensité variable (suffusions conjonctivales, myalgies surales) durant 3–7 jours, brève rémission (1–3 jours), puis phase d'état (4–30 jours) associant fièvre modérée, asthénie marquée et pléiocytose du liquide céphalo–rachidien. A tout moment, ces formes peuvent évoluer vers une forme sévère avec atteinte viscérale isolée (foie, reins) ou défaillance polyviscérale.
- Formes pulmonaires ou " pulmonary haemorrhagic fever ", avec un tableau d'hémoptygies et de dyspnées sévères, dans un contexte de pneumopathie interstitielle diffuse similaire aux formes pulmonaires des infections à *Hantavirus*.
- Formes cardiaques: myocardite hémorragique, troubles du rythme.
- Formes neurologiques: syndrome méningé fébrile, se compliquant d'encéphalite.

b– Formes selon le terrain

- Leptospirose de l'enfant [6]

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

- Leptospirose de la femme enceinte [6]

Pendant la grossesse, la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort foetale suivie d'avortement, mortinativité, accouchement prématuré et signes de leptospirose congénitale dans les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque d'infection fœtale semble corrélé à la gravité de la maladie maternelle. Néanmoins, L'infection congénitale est rare et ne semble pas induire de malformation. Par ailleurs, les mères allaitantes doivent être considérées comme potentiellement contagieuses pour leur nourrisson durant la période septicémique de la maladie, au cours de laquelle les bactéries peuvent être excrétées dans le lait.

Face à un tel polymorphisme sémiologique, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, biologiques, mais aussi épidémiologiques. Le score diagnostique proposé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a donc été établi à partir de ces trois types de données, en considérant celles qui possèdent la plus forte valeur prédictive (*voir tableau 2*) [6].

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

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

E– DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

1– Diagnostic bactériologique [10]

Les souches pathogènes peuvent être facilement isolées, si le prélèvement est réalisé dans de bonnes conditions. L'ensemencement doit se faire le plus rapidement possible après le prélèvement. Ensuite, les cultures sont observées chaque semaine au microscope à fond noir.

L'hémoculture se pratique dans les dix premiers jours suivant l'apparition des premiers symptômes. Les leptospires peuvent être facilement isolées du LCR durant la deuxième semaine suivant le début de la maladie. La recherche dans les urines peut se faire à partir de la troisième semaine.

2– Diagnostic sérologique

Le sérodiagnostic consiste à mettre en présence le sérum du patient et une batterie d'antigène d'une bactérie connue, puis de mettre en évidence la relation antigène–anticorps.

Il existe de nombreuses méthodes pour détecter la présence de leptospires, trois principales réactions sont utilisées pour la confirmation sérologique [10].

– Test de micro agglutination

Le test de microagglutination (MAT) demeure la technique de référence. Ce test est utilisé pour la mise en évidence et le titrage des anticorps sériques mais aussi pour l'identification et le sérotypage des souches isolées. Son principe est basé sur la lecture au microscope au fond noir du pouvoir agglutinant du sérum à tester vis-à-vis de cultures vivantes de *Leptospira*. Une batterie de souches (ou « antigènes » dans la terminologie du MAT) choisies en fonction de la fréquence connue de certains serovars et de la probabilité de les rencontrer selon

les critères épidémiologiques locaux, est constituée pour permettre l'identification du serovar en cause lors d'une infection à *Leptospira* [2].

– ELISA

La méthode quantitative ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) où la réaction est révélée par le développement d'une coloration mesurable par spectrophotométrie. Cette méthode permet de voir la différence entre une maladie évolutive et antérieure dans la mesure où les anticorps séquellaires des infections ou des immunisations antérieures ne sont pas décelés.

Elle est très sensible et spécifique mais ne permet pas de détecter les leptospiroses à Grippothyphosa et à Australis [10]. Cette méthode demeure essentiellement une réaction sérologique de dépistage comparativement au test de microagglutination microscopique qui demeure la technique de référence [2].

– La réaction de macro-agglutination [10]

Réaction de détection de la leptospirose visible à l'œil.

3– Diagnostic moléculaire [10]

La technique PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique d'amplification génique, c'est-à-dire qu'elle permet de repérer un fragment d'ADN ou de gène précis dans le mélange(urine, sang, LCR...) puis de le multiplier rapidement [10].

4– Avantages et inconvénients des différentes méthodes pour la surveillance épidémiologique [10]

Le diagnostic bactériologique est facile à mettre en œuvre par un laboratoire de bactériologie. Il est très sensible et spécifique. Par contre, un délai de deux mois est nécessaire pour obtenir le diagnostic. D'autre part, la rentabilité est faible car le prélèvement doit être réalisé dans des conditions de travail

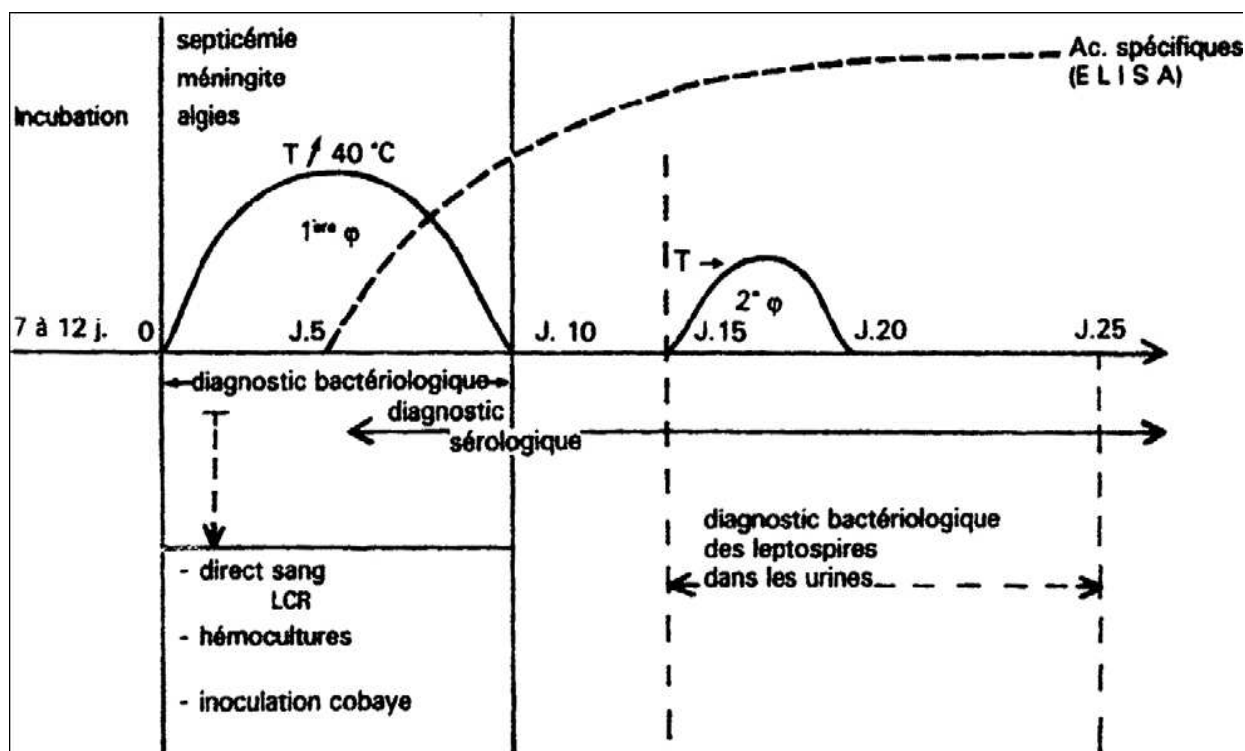
strictes. Enfin, l'identification de souches est très difficile est nécessite l'accès à un laboratoire de référence.

La sérologie est un diagnostic tardif, qui ne peut se faire qu'à partir du 8^{ème} jour de la maladie. D'autre part, deux sérums pris à quinze jours d'intervalle sont nécessaires pour confirmer la séropositivité et déterminer le sérotype. La sérologie connaît d'autres limites:

- Les anticorps seront décelables plus tard si le patient a pris des antibiotiques.
- Une infection par un sérotype inhabituel ne sera pas détectée.
- Des titres de 100 ou 200 peuvent correspondre à une leptospirose ancienne.
- Des réactions croisées entre sérotypes peuvent fausser le diagnostic.

La PCR permet un diagnostic précoce et fiable dans les dix premiers jours de la maladie. Cette technique permet d'obtenir un diagnostic de leptospirose très rapide et sûr, surtout lors de symptômes confus [10], ou lorsque les anticorps ne sont pas encore détectables par le MAT [27]. Ainsi la PCR peut être considérée comme une méthode supplémentaire pour un diagnostic précoce de la leptospirose humaine lorsque les informations obtenues des tests sérologiques disponibles, sont insuffisantes. Il peut être également un outil pratique du diagnostic différentiel avec les autres pathologies comme la dengue surtout en zones d'endémie tropicales [27].

Le schéma ci-dessous récapitule la forme clinique de la leptospirose et les méthodes de diagnostic applicables [28]:



5- Éléments biologiques non spécifiques [6]

Une hyperleucocytose à polynucléaires est retrouvée dans 75 % des cas de leptospirose. Le nombre de granulocytes peut dépasser 50 000/mm³, notamment dans les formes ictériques, et une myélémie de type réactionnel accompagne parfois la polynucléose. La thrombopénie, constitue le deuxième signe biologique majeur en faveur d'une leptospirose. Par ailleurs, il existe un syndrome inflammatoire biologique d'intensité modérée. Une élévation du taux sérique de créatine phosphokinase (CPK), prédominant sur l'isoenzyme MM, ainsi que de la myoglobulinémie et de la myoglobulinurie, témoigne du processus de rhabdomyolyse qui accompagne la maladie. La discordance entre les taux très élevés de CPK et l'augmentation modérée des transaminases constitue un élément évocateur de leptospirose.



PATIENTS ET METHODES

La présente étude est un travail rétrospectif et descriptif portant sur les observations de leptospiroses colligées au service d'Hépatogastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 7 ans allant de Janvier 2001 à Septembre 2007. C'est ainsi que 69 observations ont été analysées.

Nous avons inclus dans cette étude les malades ayant présenté soit:

- ⇒ Une sérologie positive.
- ⇒ Un tableau clinique et biologique typique.
- ⇒ Des circonstances épidémiologiques évocatrices de la leptospirose.

Pour le recueil des données, nous avons utilisé le dossier médical du malade, pour remplir une fiche d'exploitation qui vise à préciser les aspects cliniques, biologiques thérapeutiques et épidémiologiques de chaque malade hospitalisé pour ictère fébrile ou suspicion de leptospirose (Annexe 1).

La saisie et l'analyse des données ont été faites par le logiciel Stat View.

Nous étions limités dans notre étude par :

- ⊕ L'impossibilité de réaliser certaines explorations para cliniques (examen direct et culture de leptospire, sérologie de Martin et Petit...).
- ⊕ L'absence de quelques informations pour certains dossiers.
- ⊕ La sortie contre avis médical de certains patients.

R
E
S
U
L
T
A
T
S

RESULTATS

A- Aspects épidémiologiques

1- Fréquence et répartition annuelle

Soixante-neuf cas de leptospirose ont été diagnostiqués au service d'Hépatogastro-entérologie durant la période d'étude.

La répartition annuelle des cas de leptospiroses recensés pendant la période de 7 ans est représentée dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition annuelle des cas de leptospirose

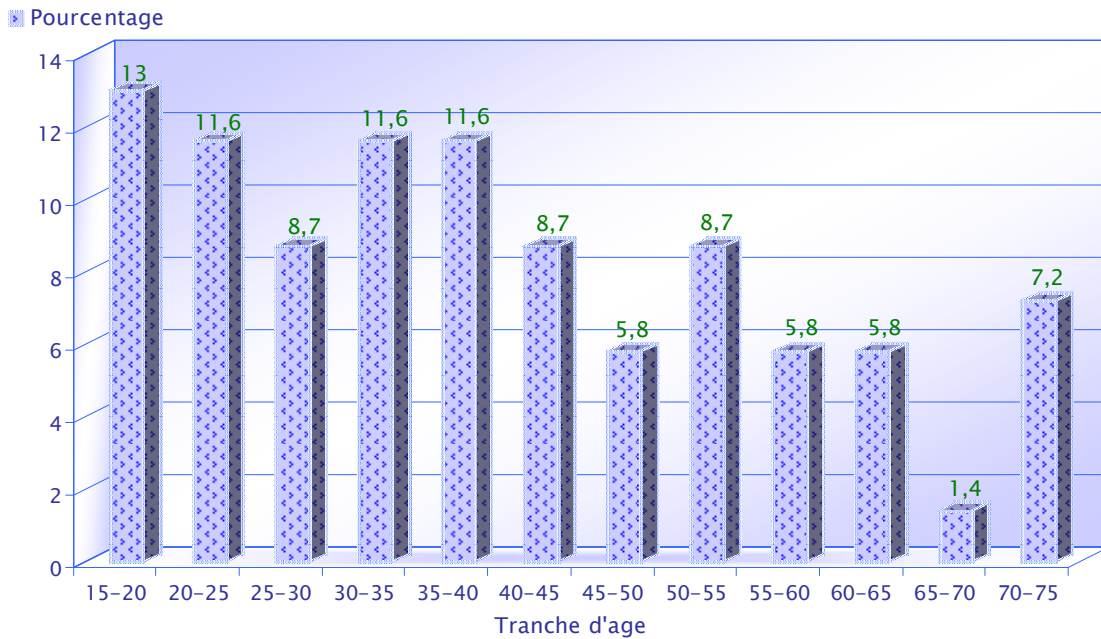
Année	Service d'HGE au CHU Hassan II
2001	1
2002	7
2003	9
2004	14
2005	13
2006	12
2007	13
TOTAL	69

2- Répartition selon le sexe

Dans notre série 89,8% des cas (62 malades) étaient de sexe masculin, alors que les femmes représentaient 7 cas (10,14%). Le Sex-ratio H/F est ainsi égal à 9.

3- Répartition selon l'âge

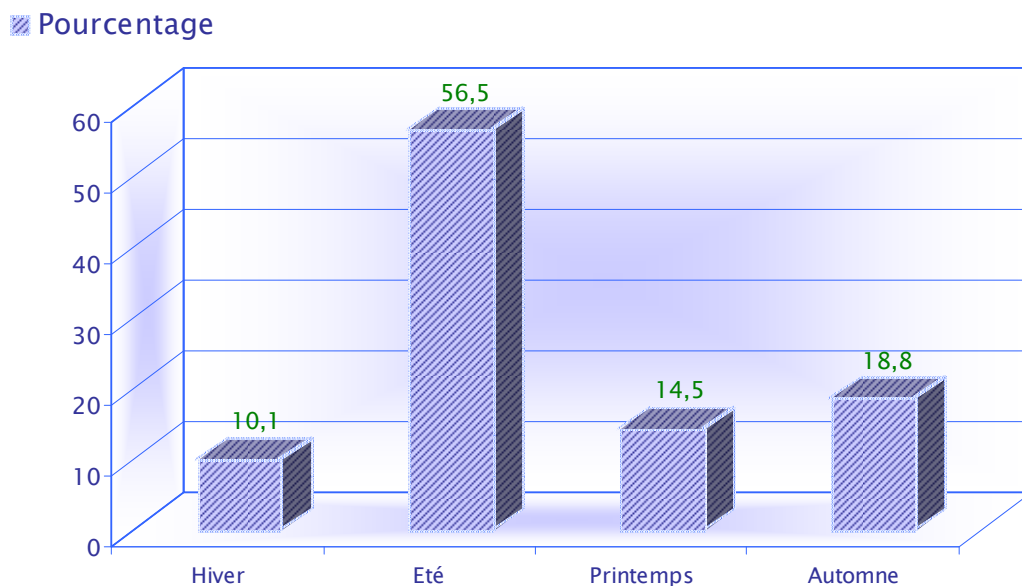
L'âge moyen de nos malades était de 38.8 ans, avec des extrêmes de 15 et 75 ans, et un pic de fréquence entre 15 et 25 ans. L'histogramme n°1 illustre la répartition des malades par tranches d'âge.



Histogramme 1: Répartition des malades par tranches d'âge

4- Répartition saisonnière

En étudiant la répartition des cas de notre série, nous avons constaté que la leptospirose peut se déclarer à n'importe quel moment de l'année, cependant 52 malades (soit 75,4% des cas) ont été colligés pendant les saisons estivo-automnales. L'histogramme 2 illustre la distribution saisonnière des malades.



Histogramme 2 : Répartition saisonnière des malades

5– L'activité professionnelle

Dans notre étude, 25/61 malades avaient des professions à risque, soit 41% des cas. Les différentes professions sont illustrées par le diagramme 1

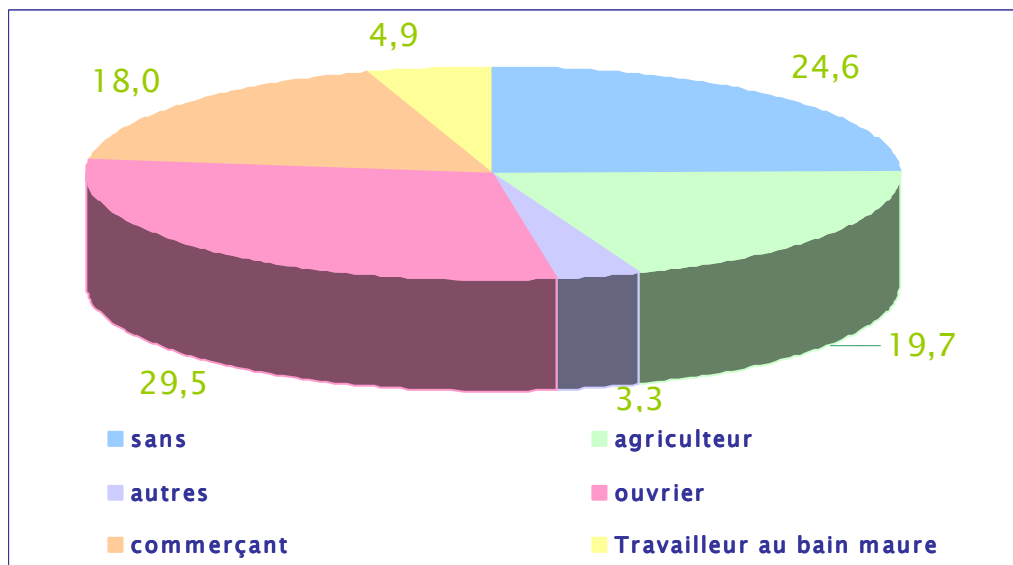


Diagramme 1 : Distribution des malades selon la profession

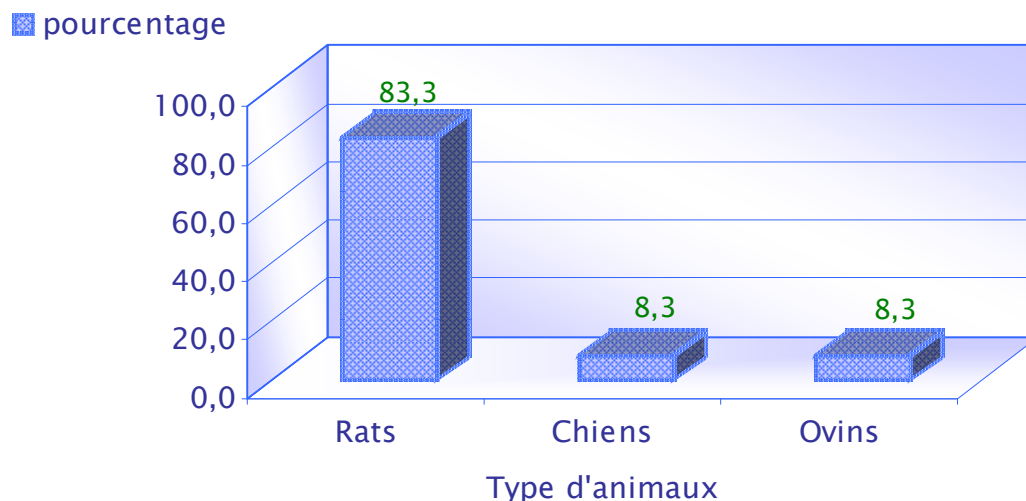
La plupart des patients étaient des ouvriers avec un pourcentage de 29.5% (N=18/61). 19.7% des malades étaient des agriculteurs (12/61), 18% (N=11/61) étaient des commerçants, et 4.9% (N=3/61) étaient des travailleurs au bain maure.

6– Modes de contamination

Dans notre étude le mode de contamination a été identifié dans 55.1% des cas uniquement (38/69). Il s'agissait du contact avec un animal et/ou avec un milieu hydrique suspect.

En fait, 36.3% de nos malades (N=12/33) ont été en contact direct avec un animal. Le rat (N= 10/12), le chien (N= 1/12), et les ovins (N= 1/12) sont les animaux les plus incriminés avec des pourcentages de 83%, 8% et 8% respectivement (histogramme 3). Le contact avec ces animaux a eu lieu au foyer

dans 40% des cas (N=4/10), en milieu professionnel dans 30% des cas (N=3/10), et dans une exploitation agricole dans 30% des cas (N=3/10).



Histogramme 3 : Fréquence des animaux incriminés dans la contamination

91.4% de nos patients (N= 32/35) ont été en contact avec un milieu hydrique suspect, dont 56.2% (18/32) se rendaient régulièrement au bain maure. 28.1% des cas (N=9/32) ont été en contact, pendant leurs activités de loisir, avec des eaux suspectes.

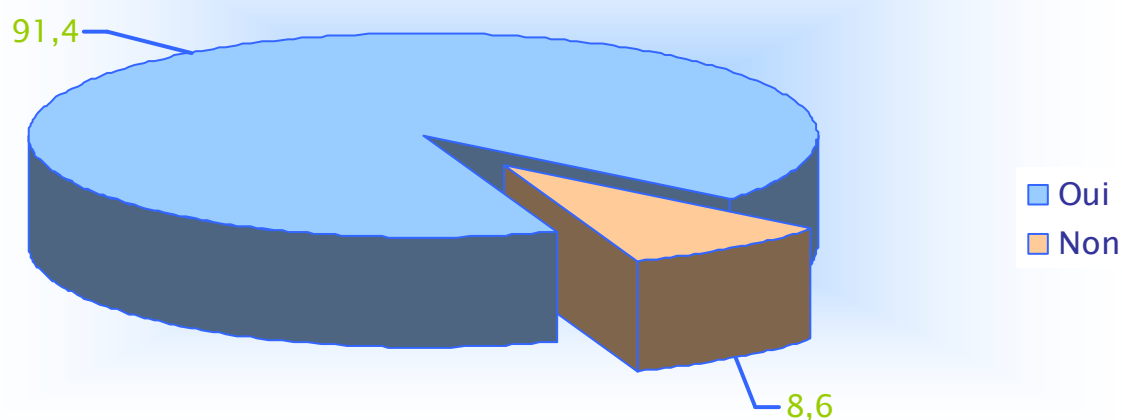
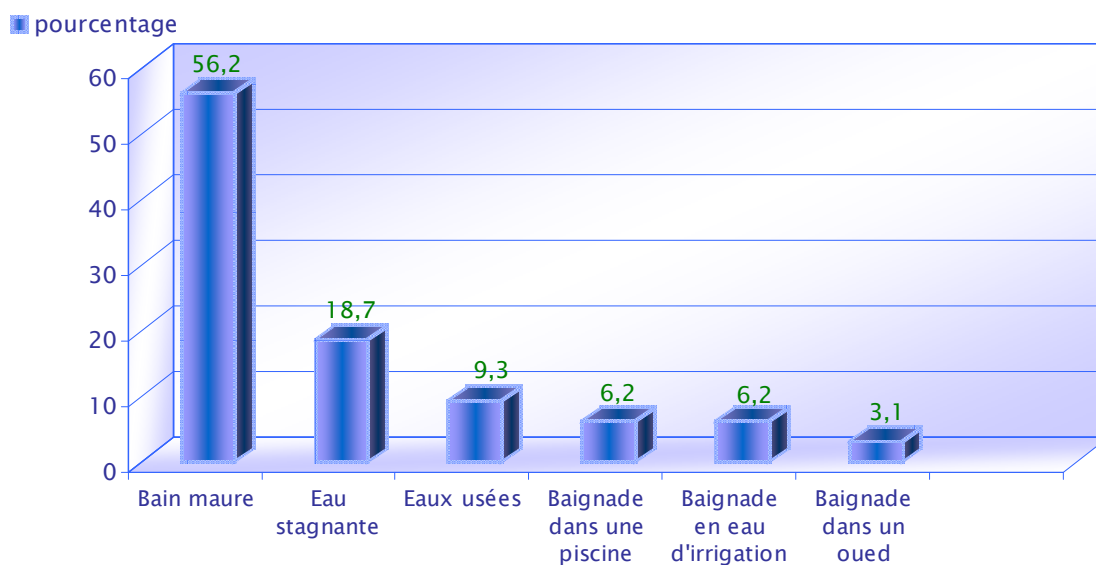


Diagramme 2 : Distribution en fréquence selon le contact avec une eau suspecte

L'histogramme 4 illustre la nature de ces eaux.

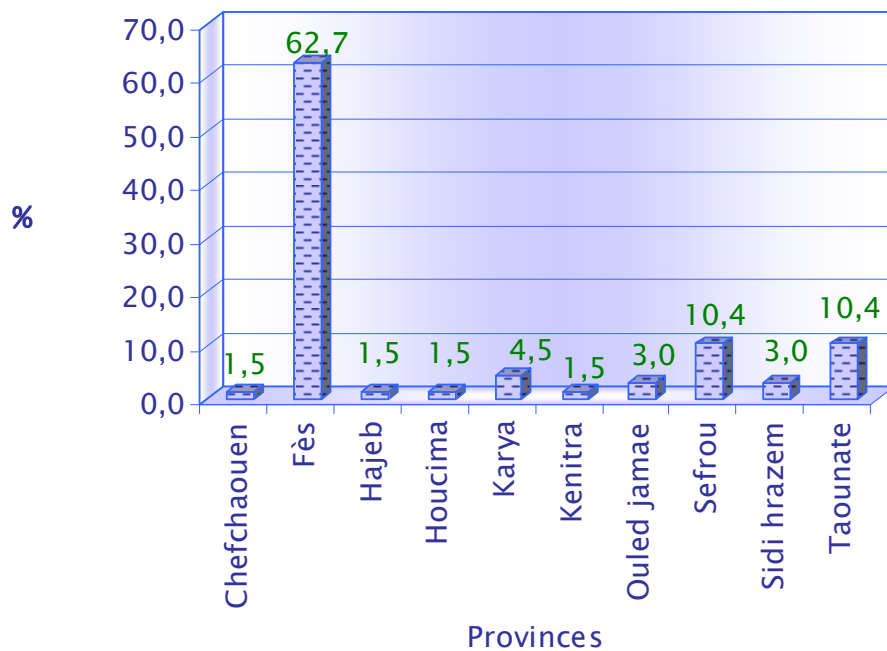


Histogramme 4 : nature des eaux de contact

7- Répartition selon l'origine géographique

54/67 malades (80.6% des cas) étaient issus d'un milieu urbain. Une grande majorité provenait de la ville de Fès qui a totalisé à elle seule 42/67 malades, soit 62.7% des cas, suivie de la ville de Sefrou ; 7/67 (10.4% des cas), et Taounate ; 7/67 (10.4% des cas).

L'histogramme 5 illustre la distribution des malades selon leurs origines géographiques.



Histogramme 5 : Répartition géographique des malades

B – Aspects cliniques

51.8% (N=35/68) des malades hospitalisés au service étaient admis par le biais des urgences, alors que 48.5% des patients (N=33/68) étaient référés.

Tableau 4: Répartition des malades référés et structures de référence

	NOMBRE DES PATIENTS	POURCENTAGE (%)
Réanimation	13	6
Privé	11	21.2
Autre hôpital	7	33.3
Centre de santé	2	39.4
Total	33	100

1 – motif d'hospitalisation

Sur 69 cas hospitalisés, 37 malades (53.6% des cas) ont été admis pour ictère fébrile, alors que la leptospirose était évidente ou du moins très probable chez 15 malades (22% des cas).

Les motifs d'hospitalisation des malades sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 : motif d'hospitalisation des malades

MOTIF D'HOSPITALISATION	Nombre de malades	Pourcentage (%)
Ictère fébrile	37	53.6
Suspicion de leptospirose	15	21.7
Ictère	6	8.7
Hématémèse	2	2.9
Syndrome méningé	2	2.9
Hémoptysie + ictère	1	1.4
Ictère choléstatique	1	1.4
Ictère et douleur de l'hypochondre dt	1	1.4
Ictère et hépatomégalie	1	1.4
Suspicion d'angiocholite	1	1.4
Suspicion de pancréatite	1	1.4
Suspicion d'un cancer du pancréas	1	1.4

2- Antécédents

Une comorbidité a été retrouvée chez 4.4% des cas (N=3/68). 2.9% des patients (N=2/68) présentaient un diabète, alors que la troisième patiente avait un antécédent de néoplasie vésicale.

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

3- Délai de consultation

Le délai moyen de consultation de nos malades était de 6.66j +/-3.17j avec des extrêmes de 2 à 17 jours.

4- Symptomatologie clinique

4.1- Signes généraux

Le début de la maladie a été brutal dans 41.8% des cas (N=23/55). Il a été marqué par l'existence d'une fièvre dans 97% des cas (N=67/69). Une température $\geq 39^{\circ}\text{C}$ a été signalée dans 25.8% des cas (N=16/62), des myalgies dans 87.5% des cas (N=42/48). Une altération de l'état général a été observée chez 17.4% des malades (N=12/69).

Des céphalées ont été retrouvées dans 54% des cas (N=27/50), la suffusion conjonctivale dans 57.6% des cas (N=19/33), et une prostration dans 14.9% des cas (N=10/67).

Une éruption cutanée a été signalée chez un seul patient (1.45%).

4.2- Les atteintes viscérales

a- Atteinte hépatique

L'ictère a été présent chez tous nos patients. Il était généralisé, flamboyant et intense.

Une hépatomégalie a été retrouvée dans 2.9% des cas (N=2/69).

b- Atteinte rénale :

Dans notre série, une insuffisance rénale aigüe a été retrouvée dans 76.6% des cas (N=49/64). Une oligo-anurie a été présente dans 31.7% des cas (N=20/63). Des brûlures mictionnelles ont été rapportées par 8.7% des malades (N=6/69).

c – Syndrome neuro-méningé

Les signes neuro-méningés retrouvés chez nos malades sont:

La raideur méningée dans 11.6% des cas (N=8/69), des troubles de conscience dans 7.5% des cas (N=5/67), une photophobie dans 5.9% des cas (N=3/51), et des vomissements dans 51.5% des cas (N=34/66).

Une paralysie faciale a été notée chez une seule patiente (1.45%) et des troubles de l'équilibre (marche et station debout déviées à gauche, Romberg positif) avec nystagmus et vertige rotatoire chez un autre malade (1.45%).

d- Syndrome hémorragique

Le syndrome hémorragique a été retrouvé chez 51 malades, soit 73,9% des cas. Les différents signes, illustrés par le tableau 6, étaient souvent associés chez le même malade.

Tableau 6 : Fréquence des manifestations hémorragiques

Symptômes	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Epistaxis.	31 / 69	45%
Gingivorragies.	18 / 57	31.6%
Purpura.	16 / 64	25%
Hémorragie digestive.	12 / 67	18%
Hémoptysie.	6 / 69	8.7%
Métrorragie.	1	1.4%

e – Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire a intéressé 47.8 % de l'ensemble de nos malades, (33 malades), celle-ci a été marquée par une dyspnée chez 11 patients soit 15.9% des cas, une toux a été observée chez 7 malades soit 10.1% des cas. L'hémoptysie a été retrouvée chez six malades soit 8.7% des cas, des râles pulmonaires ont été objectivées chez 14 malades soit 20.3% des cas, et une détresse respiratoire chez 3 malades soit 4.3% des cas.

f– Atteinte cardio-vasculaire

Les différents signes suivants, ont été notés, par ordre de fréquence décroissant, dans le tableau 7.

Une tachycardie a été retrouvée chez 22 malades (41.5% des cas). Neuf malades (soit 13% des cas) ont présenté une hypotension artérielle, une myocardite aigue a été observée aussi chez 9 malades (soit 14% des cas). Deux cas d'hypertension artérielle ont été signalés (2.9% de l'ensemble des malades).

Tableau 7 : Fréquence des manifestations cardiaques.

Manifestation cardio-vasculaire	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Tachycardie.	22	41.5
Myocardite aigue.	9	14.1
Hypotension artérielle.	9	13
HTA.	2	2.9
Souffle systolique aux 4 foyers.	1	1.4
Insuffisance mitrale minime.	1	1.4
Douleur thoracique.	1	1.4

g- Atteinte oculaire

L'exploration à la recherche d'une atteinte oculaire n'a été pratiquée que chez une seule malade (1.45% des cas), avec constatation, au fond d'œil, d'une hyperhémie papillaire plus importante à l'œil gauche qu'à l'œil droit. Une baisse de l'acuité visuelle a été rapportée par un autre malade (1.45% des cas).

h - Signes divers

Ces signes étaient sous forme de :

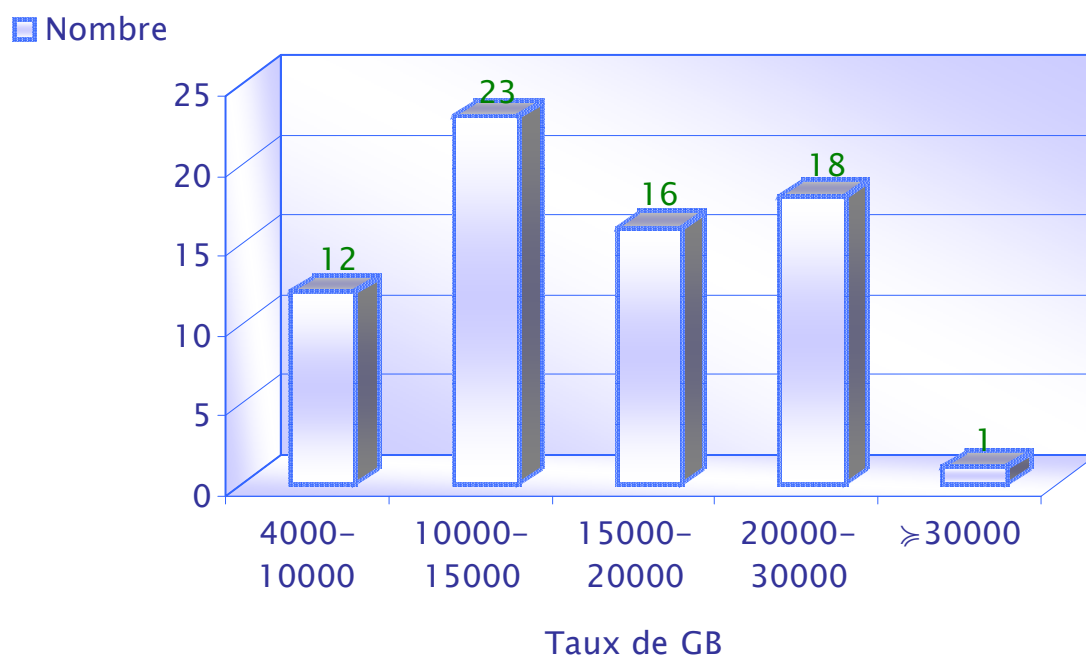
- Douleur abdominale diffuse chez 11 malades (15.9%).
- Une parotidite chez 1 malade (1.45%).
- Une splénomégalie chez 1 malade (1.45%).
- Un hoquet persistant chez 1 malade (1.45%).
- Un herpès labial chez 1 malade (1.45%).
- Une diarrhée liquidienne chez 1 malade (1.45%).
- Une distension abdominale chez 1 malade (1.45%).

C– ASPECTS BIOLOGIQUES

1– Examens d'orientation

1.1– Hémogramme

Dans notre série, une hyperleucocytose a été retrouvée dans 82.6% des cas (57/69), Le taux moyen des globules blancs a été de l'ordre de 15924éléments/mm³, avec des extrêmes de 4000 et 31600 élément /mm³. Le nombre de polynucléaires neutrophiles pouvait dépasser 20 000/mm³. L'histogramme 6 illustre l'hyperleucocytose chez nos malades.



Histogramme 6 : Taux des globules blancs chez les malades

Une thrombopénie a été notée chez 82.5% de nos malades (52/63), avec un minimum de 7000 éléments/mm³.

1.2– Vitesse de sédimentation

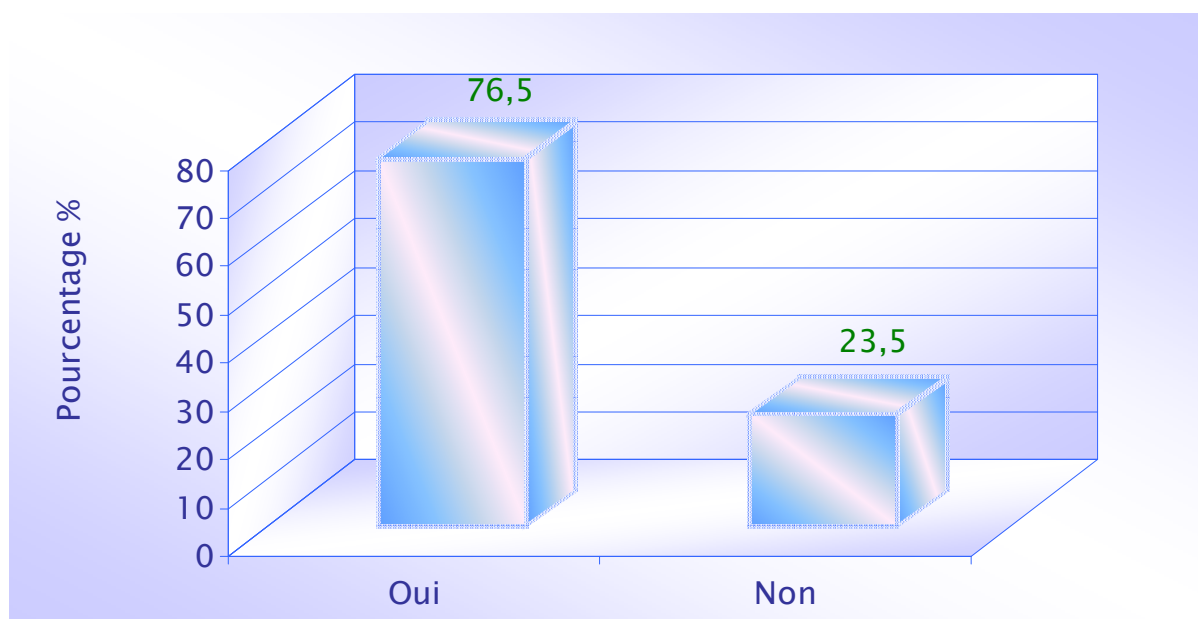
La vitesse de sédimentation était accélérée dans 95.2% des cas. (N=40/42).

1.3– Taux sérique de créatine phosphokinase

Les CPK ont été réalisées uniquement chez quatre malades (5.8% des cas), et étaient augmentées dans les quatre cas.

1.4– Bilan rénal

Une élévation de la créatinine sanguine a été observée dans 76.5% des cas (N=49/64). L'histogramme 7 illustre la fréquence de l'insuffisance rénale chez nos patients.



Histogramme 7 : Fréquence de l'insuffisance rénale

L'exploration des malades à la recherche d'hématurie n'a été faite que chez quatre malades (5.8% des cas) dont deux (2.9% des cas) avaient une hématurie, avec des cylindres urinaires chez un seul malade (1.4% des cas).

1.5– Bilan hépatique

A coté du syndrome de choléstase (augmentation de la bilirubinémie et des δ GT) qui a été remarqué chez 98.4% des malades (N=60/61), une cytolyse a été notée chez 50 malades (soit 75.7% des cas).

En fait, le dosage des transaminases a été effectué chez 66 malades (95.6% des cas), avec augmentation des SGOT et SGPT chez 34 malades (soit 68% des cas). En effet, l'augmentation des SGOT a été observée chez 48 patients (96% des cas), et des SGPT chez 36 patients (72% des cas).

Le taux moyen des SGOT a été de l'ordre de 4.2 fois la normale, avec un maximum de 25 fois la normale. Celui des SGPT a été de l'ordre de 3.6 fois la normale, avec un maximum de 40 fois la normale.

1.6– Etude du liquide céphalo-rachidien

Une ponction lombaire n'a été pratiquée que chez quatre malades seulement (5.8% des cas), dont deux (2.9% des cas) avaient bénéficié d'un examen direct qui était revenu négatif. La cytologie a été normale chez l'ensemble de ces malades. La protéinorachie, faite chez trois malades (4.3% des cas), a été également normale. La culture n'a été faite chez aucun malade.

2– Examens de certitude

2.1– Sérologie de Martin et Pettit

La sérologie de Martin et Pettit n'a été faite que chez 23 malades soit 33.4% des cas. Elle a été positive chez 16 d'entre eux, soit 23,1% de l'ensemble des malades.

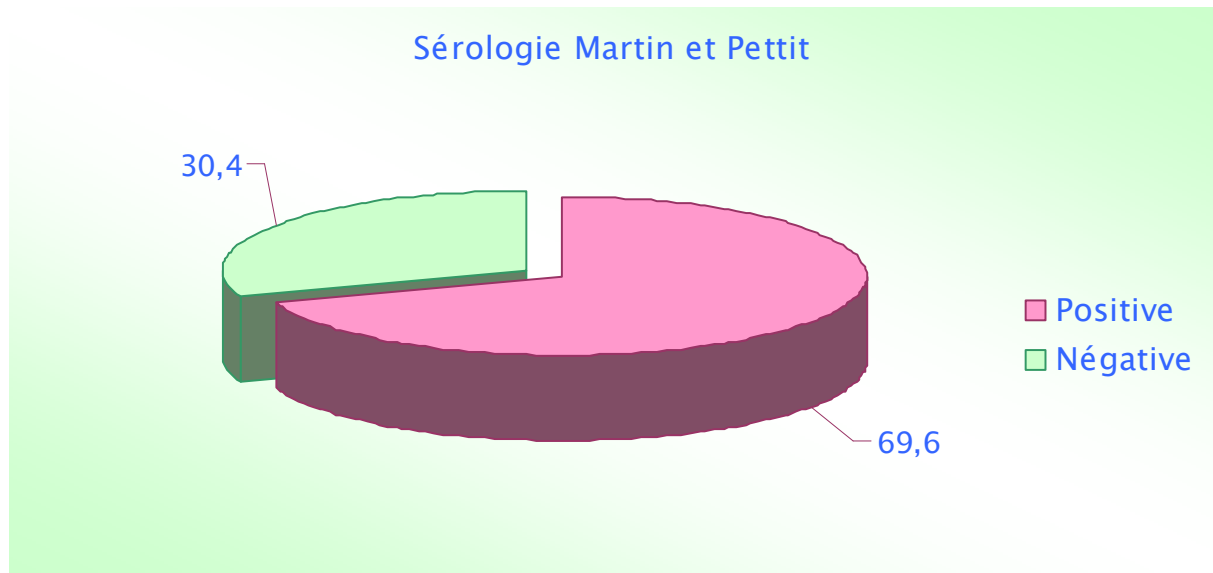


Diagramme 3 : Distribution des malades selon la positivité de la sérologie de Martin et Pettit

Nous ne disposons pas, au CHU Hassan II, de moyens permettant l'identification des sérotypes responsables de la maladie dans notre contexte.

2.2- Hémoculture

Seuls deux malades en ont bénéficiés (2.9% des cas). Elle a été négative chez les deux.

La recherche des leptospires dans les urines et le LCR n'a pas été pratiquée.

2.3- Autres sérologies

Dans le cadre du diagnostic différentiel, des sérologies de l'hépatite A, B, C ou de Widal et Félix ont été réalisées chez 31.9% des malades (N=22/69) afin d'éliminer tout doute diagnostique.

D– Autres examens complémentaires

1– Echographie abdominale

Une échographie abdominale a été faite chez 68 malades (98.6% des cas). Elle s'est révélée pathologique chez 11 patients (16.2% des cas) avec présence des anomalies suivantes :

- Reins augmentés de taille avec mauvaise différenciation cortico-médullaire chez 3 malades (4.4% des cas), et dilatation modérée des cavités pyélocalicielles chez un autre malade (1.5% des cas).
- Cholécystite alithiasique chez 4 malades (5.9% des cas), et aspect d'hydrocholécyste alithiasique chez un autre malade (1.5% des cas).
- Epanchement péritonéal liquidien chez 3 malades (4.4% des cas).
- Hématome pariétal du colon chez un malade (1.5% des cas).

2– Radiographie thoracique

Une radiographie thoracique a été faite dans 76.8% des cas (53/69). Elle a décelé des signes radiologiques chez 39.6% des malades (N=21 /53) :

37.7% des cas (N=20/53), avaient des anomalies radiologiques pulmonaires. Les principales anomalies retrouvées étaient à type d'un syndrome alvéolaire dans 30% des cas (6/20), un épanchement pleural liquidien dans 25% des cas (5/20), un syndrome alvéolo-interstitiel dans 20% des cas (4/20), un syndrome interstitiel dans 15% des cas (3/20), et une opacité parenchymateuse dans 10% des cas (2/20).

Nous avons noté que 2.9% des cas (2/53) ont présenté une cardiomégalie.

3- Electro-cardiogaramme (ECG):

Un examen électrocardiographique a été réalisé chez 29 malades (soit 42% des cas). Différentes modifications électriques ont été notées dans 27.6% des cas (N=8/29) dont une ACFA (arythmie complète par fibrillation auriculaire) paroxystique chez 4.3% des cas (N=3/29).

E- Modalités thérapeutiques

1- Traitement étiologique

1.1- Traitement antibiotique

a - Modalités

Durant leurs séjours, un traitement antibiotique a été administré à l'ensemble de nos malades. Le délai moyen d'administration de l'antibiothérapie était de 12 heures après l'admission des malades, avec des extrêmes de 0 et 6 jours.

La biantibiothérapie à base de pénicilline G (Péni G) avec relais oral par les cyclines a été la plus utilisée. Le tableau 8 illustre les différents protocoles administrés chez nos malades.

Tableau 8 : distribution des malades selon le traitement utilisé

Protocole utilisé	Nombre de cas	Pourcentage
Péni G puis cyclines	55	79.7
Monothérapie (Péni G)	9	13
Péni G puis oracilline	2	2.9
Péni G et ciprofloxacine puis cyclines	1	1.45
Péni G puis amoxicilline	1	1.45
Amoxicilline	1	1.45

b- Les doses quotidiennes et voies d'administration

La Péni G a été administrée chez 53 malades (soit 76.8% des cas), à la dose 12 millions unités par jour en quatre prises par voie intraveineuse directe.

Tableau 9 : posologie quotidienne de la Péni G administrée chez les malades

posologie quotidienne	nombre des malades	Pourcentage (%)
12 MUI	53	76.8
18 MUI	4	5.8
10 MUI	3	4.3
24 MUI	2	2.9
15 MUI	2	2.9
8 MUI	2	2.9
3 MUI	1	1.4
20 MUI	1	1.4
9 MUI puis 12MUI	1	1.4

Le relais oral par cyclines a été pratiqué chez 56 malades (81.1%des cas) à la dose de 200mg/j.

c- Durée de traitement

La durée moyenne du traitement par Péni G chez nos malades a été de 6.68 jours, avec des extrêmes de 1 et 15jours.

1.2- Traitement immunologique

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

2– Traitement symptomatique

95.5% des malades (N=64/67) ont bénéficié d'une rééquilibration hydro électrolytique. Une transfusion sanguine a été procédée chez 26.7% des malades (N=16/60).

29% des malades (N=20/69) ont reçu divers traitements symptomatiques (oxygénothérapie, mècheage, furosémide, vitamine K, anti H₂, digoxine, amlodipine, supplémentation potassique...). Aucun malade n'a été hémodialysé ni reçu une corticothérapie ou un traitement par anti TNF α .

E– Evolution

La durée moyenne de séjour des malades à l'hôpital était de 10.6 jours avec des extrêmes de 1 et 26 jours. 20 malades (29% des cas) ont séjourné en milieu de réanimation durant leur hospitalisation dont 3 (4.3% des cas) sont décédés et 2 (2.9% des cas) avaient gardé des séquelles (hémoptysie et séquelles cardiaques).

En fait, 56 malades (84.8% des cas) ont évolués favorablement, alors que 4 malades, (6% des cas) sont décédés, soit dans un tableau de détresse respiratoire par alvéolite hémorragique, soit d'hémorragie pulmonaire, soit d'aggravation de la fonction rénale. L'évolution a été marquée par la persistance de séquelles chez 6 malades (9% des cas) sous forme d'une hémoptysie chez un malade, paralysie faciale chez une malade, HTA chez un patient, et 3 malades sont suivis en cardiologie pour ACFA paroxystique. 4 malades soit 4.3% des cas ont été perdus de vue.

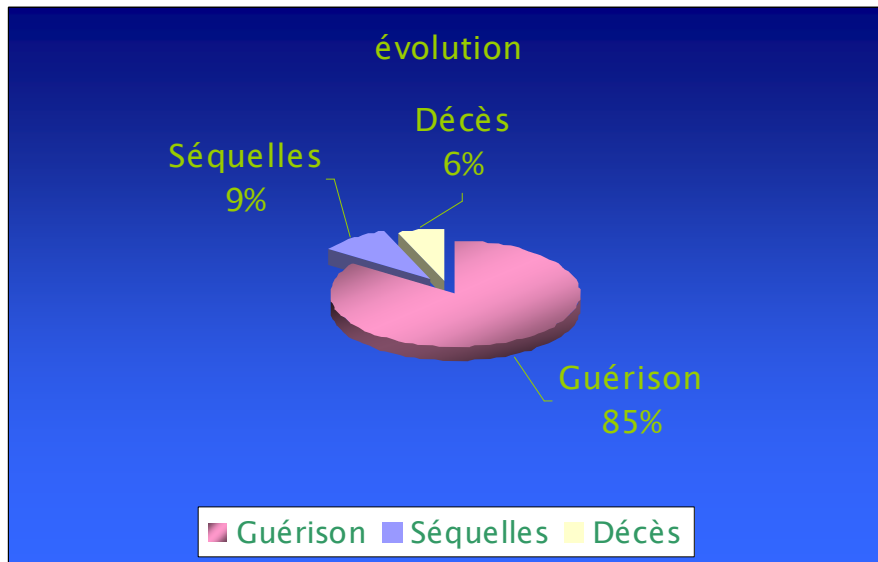


Diagramme 4 : Evolution des malades

Certaines caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques des malades ayant décédés dans notre série, sont résumées dans le tableau 10 : l'atteinte pulmonaire, un syndrome hémorragique et une hyperleucocytose $\geq 13000/\text{mm}^3$ ont été présents chez l'ensemble des malades décédés.

Tableau 10 : Caractéristiques cliniques, paracliniques, et thérapeutiques des décès

	DECES 1	DECES 2	DECES 3	DECES 4
Age	28	40	22	62
Délai de consultation	6	–	7	15
Dyspnée	Oui	Oui	Non	Oui
Autres signes pulmonaires	SDRA	Râles pulmonaires	Râles pulmonaires	SDRA
Troubles de conscience	Non	Non	Non	Oui
Signes hémorragiques	Oui	Oui	Oui	Oui
Hypotension artérielle	Non	Non	Oui	Non
Signes ECG	Oui	–	–	Non
Signes radiologiques	Oui	Non	–	Non
GB $\geq$ 13000/mm ³	Oui	Oui	Oui	Oui
Thrombopénie	Oui	Oui	Oui	–
Créatinine augmentée	Oui	Oui	Non	Non
Transaminases	–	4*	14*	2*
Délai de l'antibiothérapie	0j	0j	0j	0j

DISSCUTION

ETUDE COMPARATIVE ET DISCUSSION

A– Discussion des données épidémiologiques

1– FREQUENCE

Selon la société internationale de la leptospirose, l'incidence de cette maladie varie entre 0.1–1.0 pour 100 000 habitants dans les climats tempérés et de 10–100 pour 100 000 habitants dans les tropiques humides. [5, 29]. En effet, 80% des individus dans les régions tropicales sont estimés avoir des taux positifs de séroconversion indiquant ainsi une infection actuelle ou passée [14]. Des données nationales concernant plusieurs pays ont été colligées en 1999 [30] par l'ILS (International leptospirosis society) en collaboration avec l'OMS.

Deux larges zones endémiques pour la leptospirose sont reconnues : la première étant l'Amérique latine et caribéenne, et la seconde incluant la plupart des pays et des îles de l'océan Indien et Pacifique. En Europe cette maladie est rare, rapportée majoritairement par l'Europe de l'Est et les pays méditerranéens, [31] ayant presque disparue dans certains pays de l'Europe occidentale, tels qu'en Belgique, Pays Bas, Allemagne et en Suisse. Dans d'autres pays tels que le Royaume-Uni, le Portugal et l'Espagne, la leptospirose est encore déclarée dans des rapports nationaux de santé publique [17]. Le tableau 11 récapitule les données les plus récentes [32] concernant l'incidence de la leptospirose humaine dans certains pays notamment les 28 pays ayant la plus haute incidence dans le monde.

Tableau 11 : pays de haute incidence de leptospirose dans le monde [32]

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

Ainsi, affectant 10 millions personnes environ annuellement [33], l'incidence de la leptospirose est maximale en Asie, notamment du SUD-EST (rizières) où elle peut atteindre 3 % par an, élevée dans le Pacifique, l'Australie, l'Océan Indien (sauf Madagascar), l'Amérique Centrale et du Sud. En Afrique, son incidence reste mal connue, en Europe, elle est modeste et semble se réduire, sauf en France (environ 300 personnes chaque année en France métropolitaine [18]) et en Grande-Bretagne), et elle est rare aux États-Unis. [6, 32] on note que les zones identifiées comme endémique pour cette maladie comportent des destinations courantes pour les voyageurs [32].

Par ailleurs, l'incidence et la prévalence réelle de la leptospirose au Maroc sont difficiles à évaluer en l'absence d'étude de séroprévalence à l'échelle nationale, d'une part, et du fait de l'existence de formes cliniques frustes ou atypiques souvent non diagnostiquées, d'autre part. Le tableau 12 illustre l'évolution de la leptospirose au niveau de la région Fès – Boulmane et au niveau du CHU HASSAN II de Fès.

Tableau 12 : évolution de la leptospirose au niveau de la région Fès–Boulmane

Année	Région Fès–Boulmane	Service d'HGE au CHU Hassan II	National
2001	8	1	–
2002	7	7	–
2003	5	9	14
2004	19	14	–
2005	12	13 (21.66%)	60
2006	20	12 (21.42%)	56
2007	17	13 (22.8%)	57
TOTAL	88	69	–

Observatoire régional d'épidémiologie de Fès Boulmane (OREFB) [34]

La leptospirose est une maladie à déclaration obligatoire dans notre pays, le nombre de cas enregistrés durant la période d'étude a connu une nette augmentation. Toutefois, les données recueillies par l'ORE dans la région de Fès Boulmane (2003 et 2005) reflètent une sous déclaration de la maladie. Ceci est responsable d'une sous estimation du poids réel de la leptospirose à l'échelle régionale et nationale, et entraver une surveillance épidémiologique correcte de cette maladie.

2– Sexe

Si les individus de tous âges et sexes sont susceptibles d'être contaminés, les hommes adultes, plus souvent engagés dans des activités à risques, sont plus souvent atteints. Ainsi, 89.8% de nos malades (N= 62/69) sont de sexe masculin, indiquant une prédominance nette du sexe masculin, le Sex-ratio: H/F est ainsi égal à 9. Cette prédominance masculine est signalée par de nombreux auteurs, elle est illustrée par le tableau suivant:

Tableau 13 : répartition des cas de leptospirose selon le sexe dans la littérature

AUTEURS	NOMBRE TOTAL DES CAS DE LEPTOSPIROSE	SEXE MASCULIN	
		Nombre de cas	Pourcentage
A. Nardone et al. (3, 2000)	97	90	93
Z.Mazzar et coll. (35, 2001)	32	23	72
Panaphut et al. (36,2002)	121	114	94.2
Katz et al. (37, 2002)	758	697	92
U. SARKAR et al. (16, 2002)	101	91	90
D. Laurent et al. (38, 2003)	11	11	100
F. Agésilas et al. (28, 2005)	16	14	87.5
M.L. Vieira et al. (39, 2005)	1024	686	67
A. Fairuz et al. (40,2005)	1060	795	75
Lampros Raptis et al. (41, 2006).	22	17	77.2
Berlioz–Arthaud et al. (42, 2007).	239	168	70.3
Yanagihara et al. (43, 2007)	20	16	80
Berlioz et al. (44,2007)	69	58	84
Dans notre étude	69	62	89.8

Cette prédominance masculine est souvent attribuée aux facteurs professionnels et comportementaux, notamment le contact avec les animaux susceptibles de transmettre la maladie et les activités de loisir.

Cette dernière tend à disparaître si les deux sexes sont soumis à la même exposition [45].

En effet, plusieurs études de prévalence ont montré des taux de prévalences identiques chez les hommes et les femmes [46]. Une des explications évoquée serait que les hommes et les femmes sont également exposés mais que les

hommes développeraient une forme clinique de la maladie, alors que les femmes développeraient une forme plus asymptomatique [10, 6].

3- Age

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

Tableau 14 : Répartition des cas de leptospirose en fonction de l'âge

Auteurs	age moyen (extrêmes)
A. Nardone et al. (3, 2000)	42 ans (9 – 75)
Z.Mazzar, et coll. (35, 2001)	37.5 ans (20–72)
Houpikian et al. (6, 2002)	46ans (10–87)
Panaphut et al. (36, 2002)	38 ans
P.D. Brown et al. (21, 2003)	48.5 ans (21 et 76)
D. Laurent et al. (38, 2003)	41 ans (17 – 69 ans)
A. Borel et al. (47, 2004)	59 ans.
F. Agésilas et al. (28, 2005)	14 ans (9 – 17)
M.L.Vieira et al. (39, 2006)	49.5 ans (25—74)
Lampros Raptis et al. (41, 2006)	46.2 ans (28–76)
Yanagihara et al. (43, 2007)	45 ans (20 et 70)
Y. Sekkach (48, 2007)	44 ans.
Berlitz et al. (44,2007)	27ans (7 – 45)
Notre série	38.8 ans (15–75)

Ainsi, la leptospirose est une maladie de l'adulte jeune dans notre série. La tranche d'âge la plus intéressée par la maladie se situe entre 15 et 45 ans, rejoignant ainsi la majorité des données rapportées dans la littérature.

En effet, aucune évidence ne suggère que la leptospirose affecte des personnes de divers races, âges, ou sexes différemment. Cependant, parce que l'exposition professionnelle comporte un risque important pour le développement de la maladie, un nombre disproportionné d'hommes, adultes, travailleurs, semble être affecté [14].

4– Répartition saisonnière

La répartition de la maladie dans le temps est étroitement liée aux variations climatiques. En zone tempérée, une recrudescence des cas est observée surtout pendant l'été et l'automne, alors que dans la zone intertropicale s'ajoutent, à une transmission quasi continue (bruit de fond de la contamination), des variations saisonnières liées au régime des pluies ou à des événements climatiques irréguliers (périodes cycloniques) [2] .

Selon l' OREFB [34], l'incidence de la leptospirose dans notre contexte est plus importante en saison chaude essentiellement entre Juillet et octobre, période où les eaux stagnantes et les eaux usées offrent les meilleures conditions pour la survie des leptospires (température entre 25°C et 38 °C, et pH alcalin).

En effet, à l'étude de la répartition des cas de notre série, nous avons constaté une recrudescence des cas pendant l'été (56.5% des malades), et pendant l'automne (18.8% des malades).

Cette variation saisonnière, caractéristique constante de l'épidémiologie de la leptospirose, est décrite par une série d'études; [16, 5, 6, 7 ,3 , 49, 50, 51, 52, 39, 27, 53, 54, 55, 56, 46, 2, 38, 11, 31, 36, 57, 58, 40, 28, 17, 59, 60, 61, 43] soulignant ainsi la relation entre l'incidence de la maladie et l'existence de facteurs climatiques et écologiques.

5– Modes de contamination et profession

Deux modes de contamination sont souvent évoqués, directe et indirecte; le premier (contact avec les urines) étant le moins fréquent et rendant compte de l'existence de maladies professionnelles. La contamination indirecte de l'homme qui est au premier plan se fait lors de ses activités professionnelles ou de loisirs dans un environnement infecté [2]. En fait, Ses dénominations de «maladie des

égoutiers, de fièvre des rizières, de maladie des porchers, fièvre des coupeurs de cannes »... etc. rappellent que l'homme se contamine soit directement au contact des animaux, soit à partir de l'environnement [62].

Dans notre étude, 25/61 malades avaient des professions à risque, soit 41% des cas. La plupart des patients étaient des ouvriers avec un pourcentage de 29.5% (N=18/61). 19.7% des malades étaient des agriculteurs (12/61), 18% (N=11/61) étaient des commerçants, et 4.9% (N=3/61) étaient des travailleurs au bain maure.

91.4% de nos patients (N= 32/35) ont été en contact avec un milieu hydrique suspect, dont 18 (56.2%) fréquentaient les bains maures, 28.1% des cas (N=9/32) pratiquaient des activités de loisir dans des eaux suspectes (baignades en eaux stagnantes, d'irrigation, oued et piscine), et 9.3% des cas (3/32) ont été en contact avec des eaux usées dans leur milieu professionnel.

Le contact avec les animaux représente un facteur de risque important. Dans notre étude 17.4% des malades ont été en contact direct avec un animal. Le rat, surtout, et le chien sont les animaux les plus incriminés (respectivement 83% et 8%).

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

➤ Dans la série de Sharma et al. [46], La séroprévalence de la maladie était particulièrement augmentée parmi les agriculteurs (62%) suivis des égoutiers (39.4%), les dresseurs d'animaux (37.5%), les forestiers (27.3%) et les bouchers (30%).

➤ Dans la série de Panaphut et al. [36], 77.4% des patients étaient des agriculteurs des rizières où un contact prolongé avec l'eau est inévitable.

➤ Dans la série de E.Taseva et al. [58], 48.84% des patients avaient une contamination professionnelle, 30.24% étaient contaminés pendant des activités de loisir.

➤ Dans la série de Thornley et al. [63], la leptospirose est particulièrement bien connue en Australie et en Nouvelle-Zélande comme maladie professionnelle affectant principalement les fermiers et les employés d'abattoir.

➤ Dans la série de Yanagihara et al. [43], 72.1% des cas étaient des sujets professionnellement exposés, il s'agissait, entre autres, de maçons, éboueurs, agriculteurs, poissonniers.

Près de 80% des ces malades, rapportaient un contact antérieur avec une eau suspecte (eaux usées, inondation).

➤ Dans la série d'Agésilas et al. [28], un contact avec des eaux contaminées a été retrouvé dans 68 % des cas.

➤ Dans la série de M.L.Vieira et al. [39], 880 patients, soit 86% des cas, avaient une relation significative avec certaines activités professionnelles, ainsi que le contact avec des rongeurs et des animaux domestiques.

➤ Dans la série de Swapna et al. [60], la prévalence la plus importante de la maladie a été observée chez des professionnels de santé (56.2%), poissonniers (52.8%), maçons (40%), agriculteurs (30%), égoutiers (28.2%), vétérinaires (13.3%), et personnel de laboratoire (3.3%).

➤ En France, la leptospirose est incluse dans le tableau des maladies professionnelles indemnissables par la sécurité sociale [19] :

TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES

REGIME GENERAL:

Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par <i>Leptospira interrogans</i> . La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.
Délai de prise en charge : 21 jours
Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans des lieux humides, susceptibles d'être souillés par les déjections de ces animaux : • Travaux effectués dans les mines, carrières (travaux de fond), les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains ; travaux du génie ; • Travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais ; • Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage ; • Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques et stations d'épuration ; • Travaux de drainage, de curage des fossés, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques ; • Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail ; • Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, travaux de récupération et exploitation du cinquième quartier des animaux de boucherie ; • Travaux exécutés sur les bateaux, les péniches, les installations portuaires, travaux des marins et dockers ; • Travaux de dératisation ; • Travaux de soins aux animaux vertébrés ; • Travaux dans les laboratoires de bactériologie ou de parasitologie.

REGIME AGRICOLE

Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Lepospira interrogans*.

La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.

Délai de prise en charge : 21 jours

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

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

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

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

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

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

➤ Pour D. Laurent et al. [38], C'est aujourd'hui plutôt une maladie des loisirs aquatiques puisque dans 63% des cas de leurs série, la contamination a eu lieu pendant la pratique de loisirs (chasse, pêche ou baignade). La contamination était présumée professionnelle chez trois malades (27% des cas) (Un mineur de sel et deux agriculteurs, tous en activité).

➤ De même dans la série de A. Borel et al. [47], sur 22 cas recensés au Finistère, la contamination était majoritairement liée aux activités de loisir (n=20).

Par ailleurs, Le contact avec les animaux représente un facteur de risque important. En fait, 36.3% de nos malades (N=12/33) ont été en contact direct avec un animal. Le rat (N= 10/12), le chien (N= 1/12), et les ovins (N= 1/12) sont les animaux les plus incriminés avec des pourcentages de 83%, 8% et 8% respectivement. Les données collectées par l'ILS en collaboration avec l'OMS illustre la richesse du réservoir animal incriminé selon les pays [30] (Tableau 15).

Tableau 15 : Animaux vecteurs de la maladie dans le monde [30]

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

6– Répartition selon l'origine géographique

Bien que pour certains auteurs l'urbanisation croissante dans les pays développés a contribué à la diminution de la prévalence de la leptospirose en réduisant les risques d'exposition liés au milieu rural [11] (notamment les activités d'agriculture et d'élevage), le rôle important dans la dissémination de la maladie du niveau socio-économique, du manque d'hygiène, de l'absence d'eau potable, ainsi que la pression démographique et l'absence de lutte contre les rongeurs a été souvent souligné dans les pays en voies de développement [16, 17, 64].

En effet, le codage géographique des cas de leptospirose réalisé lors de plusieurs études notamment au Brésil [16, 64, 10] mais aussi au Portugal [39] et au Pérou [65, 66] a montré une plus forte concentration des cas de leptospirose en zones urbaines.

La répartition géographique des cas de leptospirose dans notre série rejoint celle des pays en voie de développement. En effet, 80.6% de nos malades (N=54/67) étaient issus d'un milieu urbain. Une grande majorité provenait de la ville de Fès qui a totalisé à elle seule 42/67 malades, soit 62.7% des cas, suivie de la ville de Sefrou avec un pourcentage de 10.4% (7/67), et Taounate (7/67) 10.4%.

Le CHU HASSAN II de Fès reçoit la majorité des cas déclarés dans la ville de Fès avec un pourcentage de 60.9% des cas (42/69), et 30.8% des malades de la ville de Sefrou (Tableau 16).

Tableau 16 : cas de leptospirose déclarés dans la région Fès–Boulmane

	FES	MOULAY YACOUB	SEFROU	BOULMANE
Données de l'OREFB 34)	69	9	22	1
CHU HASSAN II DE FES	42	–	7	–

B– Discussion des données cliniques

1– délai de consultation

Nous avons noté dans notre série, le délai important qui s'est écoulé entre l'apparition de la maladie et la consultation ($7+/-3$ jours), un tel retard influe négativement sur l'évolution de la maladie et peut engager le pronostic vital. Au Bourail, en Nouvelle Calédonie, les habitants, bien informés sur la maladie, consultent en grande majorité dans les 4 premiers jours de l'affection [35].

De même, dans la série de Panaphut et al. [36] le délai de consultation des patients était de $5 +/- 2.2$ jours.

2– Symptomatologie clinique

2.1– Signes généraux

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

- La fièvre : le syndrome fébrile est d'installation brutale, il est constant et élevé, en dents de scie ou en plateau pendant la phase septicémique avec des pics atteignant 41°C , et s'estompe au bout de 4–7jours [9]. La fièvre peut être biphasique avec une rechute fébrile après une rémission de 3 à 4 jours [7]. Dans notre étude la fièvre a été retrouvée chez 97% des malades ($N=67/69$), elle a été chiffrée à plus de 39°C dans 25.8% des cas ($N=16/62$). La fièvre a été également fréquemment constatée par différents auteurs comme c'est illustré par le tableau 17 ci-dessous.

Tableau 17 : fréquence de la fièvre au cours de la leptospirose dans la littérature

AUTEURS	NOMBRE DE CAS DE LEPTOSPIROSE	FIEVRE	
		Nombre de cas	Pourcentage
Mazzar et al. (35, 2001)	32	32	100
Levillain (10, 2001)	135	126	93
D.Laurent et al. (38, 2003)	11	11	100
KATZ et al. (67, 2003)	271	269	99
A.Borel et al (47, 2004)	22	22	100
Fairuz et al. (40, 2006)	1060	1039	98
Berlioz et al. (44, 2007)	263	263	100
<i>Dans notre série</i>	<i>69</i>	<i>67</i>	<i>97</i>

Et plus même, dans une étude rétrospective portant sur 54 cas de fièvre isolée, 18% des patients possédaient des anticorps contre différents sérovars de leptospires [6].

Cependant, bien que fréquemment rapportée comme symptôme capitale de la maladie, des investigations menées par le département de santé à Hawaii, soulignent le caractère variable de la fièvre; chez un ensemble de cas confirmés sérologiquement, 5% des patients n'avaient pas d'histoire de fièvre, et 55% étaient apyrétiques au moment de la manifestation de la maladie [12]. De même, Taseva et al. [58], et M.L.Vieira et al. [39], n'ont rapporté la fièvre que chez 38% des cas (16/43), et 58% des cas (2678/6702) respectivement.

- Les myalgies : Elles font partie du syndrome fébrile et algique inaugural de la leptospirose, mais parfois elles sont la traduction clinique d'une rhabdomyolyse [9, 68, 38]. Elles sont intenses et surtout de façon très caractéristique, elles sont réveillées par la pression des masses musculaires [6], entraînant même une grimace chez les patients comateux [9]. Elles sont le plus souvent observées au

niveau des membres inférieurs et surtout au niveau des mollets [6,38]. Les leptospires ont pu être observées sur des biopsies musculaires avec des foyers hémorragiques et une dégénérescence sarcoplasmiques [15]. En fait, ces myalgies sont la conséquence de l'effet pathogène direct de *Leptospira* qui entraîne une nécrose des cellules musculaires infectées [38] attestée biologiquement par une augmentation des CPK et des aldolases musculaires quasi-constante de la leptospirose.

La présence de myalgie a été notée par plusieurs auteurs avec différents pourcentages : 21% pour M.L. Vieira et al. [39], 63.6% pour D. Laurent et al. [38], 77.9 pour Ooteman et al. [64], 85% pour la série de Levillain [10], 84.9% pour Berlioz et al. [44] et 90.6% pour Mazzar et al. dans la région de Fès-Boulmane [35]. Notre étude rejoint les quatre dernières séries, puisque des myalgies ont été rapportées par 87.5% des malades (N=42/48).

- Les céphalées : Elles sont brutales, intenses, généralisées mais souvent à prédominance frontale, résistant aux antalgiques courants. Fréquemment rapportées dans la littérature, elles étaient signalées chez 90.6% des malades de la série de Berlioz et al. [44], 79.4% des cas de Ooteman [64], 72.7% pour D. Laurent [38], 9% pour Levillain [10], 18% pour M.L. Vieira [39]. Dans notre série, des céphalées ont été retrouvées dans 54% des cas (N=27/50).

- La suffusion conjonctivale : C'est le signe le plus caractéristique après les douleurs musculaires, elle est de grande valeur pour le diagnostic [6]. Elle survient lors de la phase septicémique [4] dans 40 à 92 % des cas [6]. Elle est en règle bilatérale et s'associe généralement à une hémorragie conjonctivale uni ou bilatérale. Il n'y a pas d'exsudat inflammatoire, ni de conjonctivite vraie. Habituellement, cette suffusion conjonctivale régresse spontanément en l'espace de 1 semaine sans complications [6].

En fait, la suffusion conjonctivale a été rapportée chez 68.2% des cas de la série de Bérlioz et al. dans les îles du pacifique [44], chez 68% des malades de la série de Ooteman et al. en Brésil [64], dans 46.9% des cas de la série de Mazzar et al. à la région de Fès-Boulmane [35], 45% de la série de L. Raptis et al. en Grèce [41] et 9% des malades de la série de D. Laurent en France [38]. Dans notre série, elle a été observée dans 57.6% des cas (N=19/33).

2.2- Les atteintes viscérales

a- Atteinte hépatique

– L'ictère : Classiquement « flamboyant », l'ictère apparaît entre le 4^e et le 6^e jour de la maladie (avec des extrêmes de 2 à 9 jours) et évolue rapidement, pour atteindre son maximum en l'espace d'une semaine. Il devient rapidement généralisé, intense, orangé, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée.

Les urines sont foncées, rares, contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées [9].

En fait, La fréquence de l'ictère au cours de la *leptospirose* est difficile à apprécier, compte tenu des nombreuses formes pseudo grippales et pauci symptomatiques pour lesquelles le diagnostic n'est pas systématiquement affirmé [69]. En effet l'ictère est présent dans 36 à 90% des cas selon les séries [16. 28. 70. 64. 40. 58. 36. 10]. Associé à la fièvre et à une insuffisance rénale, il constitue le syndrome de Weil qui est présent dans sa forme complète dans 15 à 67 % des cas.

L'ictère est caractéristique, il se rencontre dans les formes graves, mais n'est pas un facteur de risque de surmortalité, contrairement à l'insuffisance rénale, à l'insuffisance respiratoire, à l'encéphalopathie ou à l'âge avancé du malade [69].

Dans notre série, l'ictère a été un élément dominant du tableau, il a été retrouvé chez tous nos patients, (ce qui est en faveur du retard du diagnostic et de consultation dans notre contexte). Il a été généralisé, flamboyant et intense. Ainsi, l'ictère était le signe le plus constant et présentait le motif de consultation dans la majorité de nos cas (47/69 ; 68.1% des cas).

A signaler à part, des formes anictériques (90% des cas de leptospirose) [71] où la difficulté de l'évocation du diagnostique dépendra des signes associés, c'est dans ce cadre que pourront être observées des formes méningées pures et des formes rénales pures. On conçoit la difficulté de rattacher à une leptospirose les formes fébriles pures, certaines formes oculaires ou respiratoires isolées.

– L'hépatomégalie : Bien que fréquemment rapportée dans la littérature, avec un pourcentage entre 17 et 83% [66, 40], elle n'a été retrouvée dans notre série que dans 2.9% des cas (N=2/69).

b- L'atteinte rénale

L'atteinte rénale constitue la complication la plus sérieuse de la maladie et la principale cause de mortalité en pays d'endémie [6]. Son expression peut aller de la simple perturbation fonctionnelle à l'insuffisance rénale aigue grave nécessitant l'hémodialyse [9]. Les atteintes rénales sévères, symptomatiques surviennent seulement au cours des formes ictériques de la maladie. L'association de l'atteinte hépatorénale avec des manifestations hémorragiques définit le syndrome de Weil, de pronostic défavorable. L'insuffisance rénale peut être oligurique, anurique ou plus souvent à diurèse conservée. À l'extrême, elle peut nécessiter le recours à l'hémodialyse [6].

Le processus physiopathologique incriminé dans l'atteinte rénale implique plusieurs mécanismes, notamment une réaction immuno-allergique classique dirigée contre les endotoxines bactériens, une inhibition directe de la pompe

Na⁺K⁺ ATPase au niveau des cellules rénales, et récemment démontrée, l'induction d'un processus pro inflammatoire ayant pour cible les cellules rénale de l'hôte [72].

L'affinité des leptospires pour le tubule rénal et le fait principal d'être hébergés au niveau de la lumière tubulaire, peut probablement s'expliquer par la possibilité de trouver en l'urée la source d'azote prépondérante. Les leptospires pathogènes possèdent une activité uréasique, mise en évidence par Kadis et Pughs [9].

L'atteinte rénale réalise un tableau de néphropathie aiguë tubulo-interstitielle touchant essentiellement le tube contourné proximal [38,73, 74], (ce qui explique l'excellente récupération fonctionnelle) [38], qui serait due à une toxicité directe des leptospires exercée par le biais d'enzymes ou de toxines bactériennes [38,73], notamment les protéines de la membrane externe de la bactérie, avec libération de médiateurs inflammatoires (cytokines, chémokines) et des infiltrats cellulaires entraînant des lésions rénales [73]. Par ailleurs, d'autres causes, indirectement impliquées, sont avancées; l'insuffisance circulatoire [72, 73], la vasoconstriction induite par les endotoxines bactériens [72], l'hyperviscosité sanguine et peut être la C.I.V.D [35], l'ictère intense, notamment lorsque le taux de bilirubine sanguine dépasse 25mg/dl [73].

Ces néphrites tubulo-interstitielles aiguës sont caractérisées sur le plan anatomopathologique par l'existence d'infiltrats lymphocytaires, de nécrose tubulaire, œdème interstitiel et de vascularite aiguë [72].

Dans la majorité des cas, l'atteinte rénale est sans conséquences cliniques, révélée par une simple protéinurie, hématurie microscopique, ou leucocyturie [48, 38].

Dans notre série, une insuffisance rénale aiguë a été retrouvée dans 76.6% des cas (N=49/64). Une oligo anurie a été présente dans 31.7% des cas

(N=20/63), soit 40.8% des malades (20/49) ayant une insuffisance rénale. Des brûlures mictionnelles ont été rapportées par 8.7% des malades (N=6/69).

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

Ainsi, dans l'étude cohorte cherchant à identifier les facteurs pronostiques de la leptospirose, Panaphut et al. [36], ont conclu leur analyse en considérant la présence d'une oligurie comme un facteur pronostique indiquant un haut risque de mortalité. En effet, l'oligurie est le reflet de la sévérité de l'insuffisance rénale, la présence d'une déplétion volémique importante ou une perfusion rénale très pauvre, ce qui impose une rééquilibration hydro- électrolytique adaptée à un stade précoce de la maladie [36].

En accord avec ces données, les formes à diurèse conservée dans notre série étaient de bon pronostic; leur évolution était réversible, alors que les 4 décès enregistrés dans notre série étaient notés tous chez des malades ayant une oligo-anurie.

Par ailleurs, la leptospirose se singularise par le fait d'entraîner une insuffisance rénale aigue au cours de laquelle les patients développent souvent une hypokaliémie sans oligurie, avec même une polyurie [15]. En fait, Lúcia Andrade et al. [74] ont observé dans leur travail expérimental une manifestation rénale à type de polyurie, qui serait expliquée par une réduction d'expression de l'aquaporine 2 avec défaut de concentration urinaire [74].

Les brûlures mictionnelles, rapportées par 8.7% des malades dans notre série, sont rarement rapportées dans la littérature. Pour Rais [9] un seul patient (2.6%) avait des brûlures mictionnelles.

c- Syndrome hémorragique

Les manifestations hémorragiques sont très fréquentes et généralement attribuées à des lésions vasculaires.

Les lésions primaires consistent en une altération de l'endothélium capillaire provoquant une extravasation de sang. Cependant des hémorragies peuvent se produire presque à n'importe quel organe, mais plus particulièrement au niveau des muscles et les tissus sous cutanés soumis aux mouvements [9, 12]. Toutefois, ces signes hémorragiques peuvent être secondaires à une thrombopénie [35].

Très fréquentes, elles se produisent le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, digestif, rénal ou génital. Les saignements dans l'espace sous-arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares [6].

➤ Dans la série de D. Laurent et al. [38], 27.3% des cas ont présenté des manifestations hémorragiques.

➤ Dans la série de Ooteman et al. [64], des manifestations hémorragiques ont été observées dans 20.6% des cas.

➤ Dans la série de Berlioz et al. [44], un syndrome hémorragique est survenu chez 9% des malades.

➤ Dans la série de Chakurkar et al. [76], un épistaxis a été retrouvé dans 6.8% des cas, des hémoptysies dans 20.5% des cas, des hématuries dans 4.5% des cas et une hématurie dans 4.5% des cas.

➤ Dans la série de Mazzar et al. [35], les manifestations hémorragiques ont été notées dans 68.8% des cas.

➤ Un cas clinique de leptospirose chez une patiente de 30 ans, ayant entraîné une mort fœtale in utero puis une hémorragie de la délivrance avec coagulopathie a été rapporté par G. Tramoni et al. [77]

La fréquence des manifestations hémorragiques dans notre série, est proche de celle rapportée par Mazzar et coll. dans la région de Fès Boulmane en 2001 [35]. En fait, le syndrome hémorragique a été retrouvé chez 51 malades dans notre série, soit 73.9% des cas. Il comportait : épistaxis (31/69, 45%), gingivorragies (18/57, 31.6%), purpura (16/64, 25%), hémorragie digestive (12/67, 18%), Hémoptysie (6/69, 8.7%), et métrorragie (1/69, 1.4%). Ces différents signes étaient souvent associés chez le même malade.

d- Atteinte neurologique

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

La méningite leptospirosique se présente par un syndrome méningé avec céphalées, photophobie, vomissements, raideur de la nuque dans un contexte fébrile [6]. Elle est compliquée dans 25 % des cas d'encéphalites dont les signes sont très variés : obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucination, état d'agitation, voire état psychotique), syndrome cérébelleux, convulsions (élément de pronostic défavorable), troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma. Les atteintes périphériques sont rares [6]. Ces manifestations peuvent survenir en l'absence de toute atteinte hépatique, rénale, ou pulmonaire [15].

Le neurotropisme des leptospires est connu, ainsi :

- Dans la série de L. Raptis et al. [41], 18% des malades avaient des signes d'irritation méningée.
- Pour la série de A. Levillain [10], un syndrome méningé a été noté dans 11% des cas.
- Dans la série de M.L.Vieira et al. [39], 2% avaient des signes de méningisme.

- Dans la série de Berlioz et al. [44] une méningite a été retrouvée chez 7% des malades ayant une leptospirose confirmée.
- Dans la série de Ooteman et al. [64], des signes de méningisme ont été observés chez 5.9% des patients.
- Dans la série de D. Laurent et al. [38], aucun syndrome méningé franc n'a été noté, cependant, la cellularité du LCR s'est avérée anormale chez 50% des malades (n=4) ayant présenté des céphalées à leur admission.
- Dans la série de G. Chakurkar et al. [76], une altération de l'état de conscience a été observée chez 5 patients, soit 11.4% des cas, des vomissements chez 29.5% des patients.
- Dans la série de Mazzar et al [35], dans la région de Fès-Boulmane, 3 comas, 2 obnubilations, 2 photophobies et un cas de polyradiculonévrite des membres inférieurs ont été observés. Aucun syndrome méningé n'a été noté.

Les signes neuro-méningés retrouvés chez nos malades étaient :

La raideur méningée chez 11.6% malades (N=8/69). Les troubles de conscience, attestant la présence d'une encéphalite, étaient retrouvés dans 7.5% des cas (N=5/67), une photophobie dans 5.9% des cas (N=3/51), et des vomissements dans 51.5% des cas (N=34/66).

Une paralysie faciale a été notée chez une seule patiente (1.45%) et des troubles de l'équilibre (marche et station debout déviées à gauche, Romberg positif) avec nystagmus et vertige rotatoire chez un malade (1.45%), un état d'agitation a été noté chez un autre malade.

Dans une étude menée chez des patients ayant une méningite sans étiologie prouvée, des IgM anti-leptospire ont été détecté dans le LCR des patients dans 15% des cas [7].

A l'opposé des formes méningées qui évoluent pendant la phase de leptospirémie, d'autres atteintes périphériques ou centrales peuvent survenir pendant la phase de convalescence [2].

Ces manifestations comprennent, accidents vasculaires cérébraux [78], poly-neuropathies, myélites transverses, mononévrite multiple [79, 80], syndrome de Guillain Barré [81], paralysie de nerf crânien (un cas de diplégie faciale rapporté par Maldonado et al [82], un cas de paralysie faciale rapporté par sharma et al [83], et un cas de paralysie fibulaire rapporté par A.L.de Souza [84]).

Un cas de leptospirose se manifestant initialement comme syndrome du canal carpien a été rapporté par Josef Finsterer et al. [85].

Concernant les présentations psychiques, le délire peu fréquent, peut se voir indépendamment ou en tant que conséquence de l'état de choc induit par la maladie, il est de survenue précoce dans les formes graves. Des manifestations psychiques tardives, ou prolongées peuvent persister, notamment une dépression, anxiété, irritabilité, psychose, et même une démence [14].

En Turquie, B. Umit et al [86], ont rapporté quatre cas de leptospiroses se présentant par des psychoses et état maniaque. Dans notre série, un état d'agitation a été noté chez un malade.

Il est admis, qu'après leur dissémination dans la circulation sanguine, les spirochètes jouent un rôle dans la pathogénie des neuropathies en entraînant une vascularite systémique, et en induisant la production de complexes immuns circulants. Dans une étude de biopsies neuromusculaires, Azouvi et al. , ont objectivé des signes de dégénération wallerienne, avec, en périvasculaire, des infiltrats inflammatoires des vaisseaux épineuraux. Cependant, le mécanisme cellulaire et moléculaire de la paralysie nerveuse doit être exploré davantage [84].

e- Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire est variable de 20 à 70 % des cas selon les séries, elle est fréquemment éclipsée par l'ictère, l'atteinte rénale ou méningée. Cliniquement, elle apparaît souvent dès la quarante-huitième heure du début des symptômes et associe une toux, des hémoptysies, une dyspnée. Les atteintes sévères sont rares, revêtant alors l'aspect d'hémoptysies massives, de pneumopathies hémorragiques, d'oedème pulmonaire (lésionnel [9]), et exceptionnellement de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), (plus fréquent en Orient et à La Réunion). Le mécanisme physiopathologique de cette atteinte reste encore mal connu, associant un effet pathogène direct des leptospires arrivés au poumon par voie aérienne, et une atteinte vasculaire par la libération d'endotoxine ou par mécanisme toxique [87]. Les toxines spécifiques responsables ne sont pas encore identifiées, mais les protéines de la membrane externes seraient impliquées [71].

Néanmoins, d'autres mécanismes ont été évoqués, tels qu'un syndrome auto-immun type «Goodpasture-like», l'existence de micro-embols suite à une coagulation intravasculaire disséminée [68] ou de micro-thromboses *in situ*. L'évolution la plus fréquente se fait spontanément vers la régression sans séquelles fonctionnelles en 6 à 10 jours. [87] le parenchyme pulmonaire, les surfaces pleurales, et l'arbre trachéo bronchique sont le siège de pétéchies diffuses [71]. L'examen au microscope montre habituellement des foyers hémorragiques intra alvéolaires et interstitiels, mais également un oedème pulmonaire, des dépôts de fibrine, formation d'une membrane hyaline et une réaction fibroblastique proliférative. L'étude au microscope électronique révèle que la lésion primaire est capillaire: les cellules endothéliales enflent et se

détachent de la membrane basale mettant à nu le tissu interstitiel sous jacent même en l'absence d'hémorragie [71].

Les signes pulmonaires peuvent apparaître au premier plan au cours de la leptospirose, et l'absence d'ictère ne doit pas faire écarter le diagnostic [57, 71,88]. Il s'agit d'une toux, une dyspnée, des douleurs thoraciques (d'origine pleurale mais également musculaire) [71, 89], et surtout des hémoptysies, qui sont la traduction visible des hémorragies intra alvéolaires et qui font la gravité de ces atteintes, avec une évolution possible vers le SDRA [57]. Cependant, des atteintes pulmonaires asymptomatiques sont possibles. Elles sont révélées par les examens radiologiques, indiquant ainsi la dissociation radio clinique de la maladie [89].

La dyspnée [89], la présence de râles pulmonaires [36] sont des facteurs de mauvais pronostic. En effet, la mortalité est doublée en cas d'atteinte pulmonaire, et dépasse les 60 % en cas de SDRA. L'admission en milieu de réanimation est augmentée parmi ces patients [89]. Mais le SDRA reste rare et il est associé le plus souvent à des hémoptysies massives [48, 57].

En fait, il y a une augmentation marquée du nombre des patients, ayant une hémorragie pulmonaire, rapportés dans la littérature comme signe dominant le tableau clinique de la maladie. Plusieurs cas ont été rapportées en Chine, Corée, Australie, et plus récemment à Nicaragua, Argentine, Brésil, et en Inde, définissant un changement de l'expression clinique de la maladie dans ces pays qui ne se limite plus au classique syndrome hépatorénal. En effet, à Buenos Aires deux cas de leptospirose ont été rapportés ayant une hémorragie pulmonaire associée à un collapsus cardio-pulmonaire sans aucune atteinte rénale ou hépatique [90].

Ainsi, les signes respiratoires sont rapportés dans 20 à 70% des cas selon les séries. [89, 44, 64, 40, 53]. Le tableau 18 illustre la fréquence de quelques signes respiratoires rapportés par certains auteurs.

Tableau 18 : tableau comparatif de certaines manifestations respiratoires de la leptospirose

Série Signe	[38] N=11	[36] N=121	[76] N=44	[91] N=34	[35] N=32	Notre série N=69
Toux	18.2%	–	–	11.8%	21.9%	10.1%
Dyspnée	–	–	100%	11.8%	–	15.9%
Hémoptysie	9.1%	23.5%	20.5%	2.9%	6.3%	8.7%
SDRA	27.3%	3.4%	25%	–	6.3%	4.3%
Fréquence des signes respiratoires	45.4%	–	–	26.5%	31.3%	47.8%

f- Atteinte cardio-vasculaire

Les manifestations cardiaques au cours des leptospiroses, sont d'appréciation variable dans leur fréquence, leur aspect, leur signification et leur pathogénie.

L'atteinte cardiaque peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Sa fréquence est variable, de 10% à 38% [6].

L'état de choc au cours de la leptospirose peut être lié à 3 mécanismes différents : Infectieux, cardiogénique, ou hypovolémique. Ces mécanismes sont parfois associés et dont l'étude hémodynamique seule permet de faire la part respective.

Dans une série autopsique [76], malgré l'absence de manifestations cardiaques cliniques chez la majorité des cas étudiés, une atteinte cardiaque a été objectivée dans 93.2 % des cas (41 /44).

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

Une myocardite interstitielle avec des infiltrats à prédominance lymphocytaire, des hémorragies pétéchiales (particulièrement au niveau de l'épicarde), des infiltrats monocytaires de l'épicarde, épanchement péricardique, et une artérite coronaire sont fréquemment rapportés dans la littérature [7] (Voir figure 1).

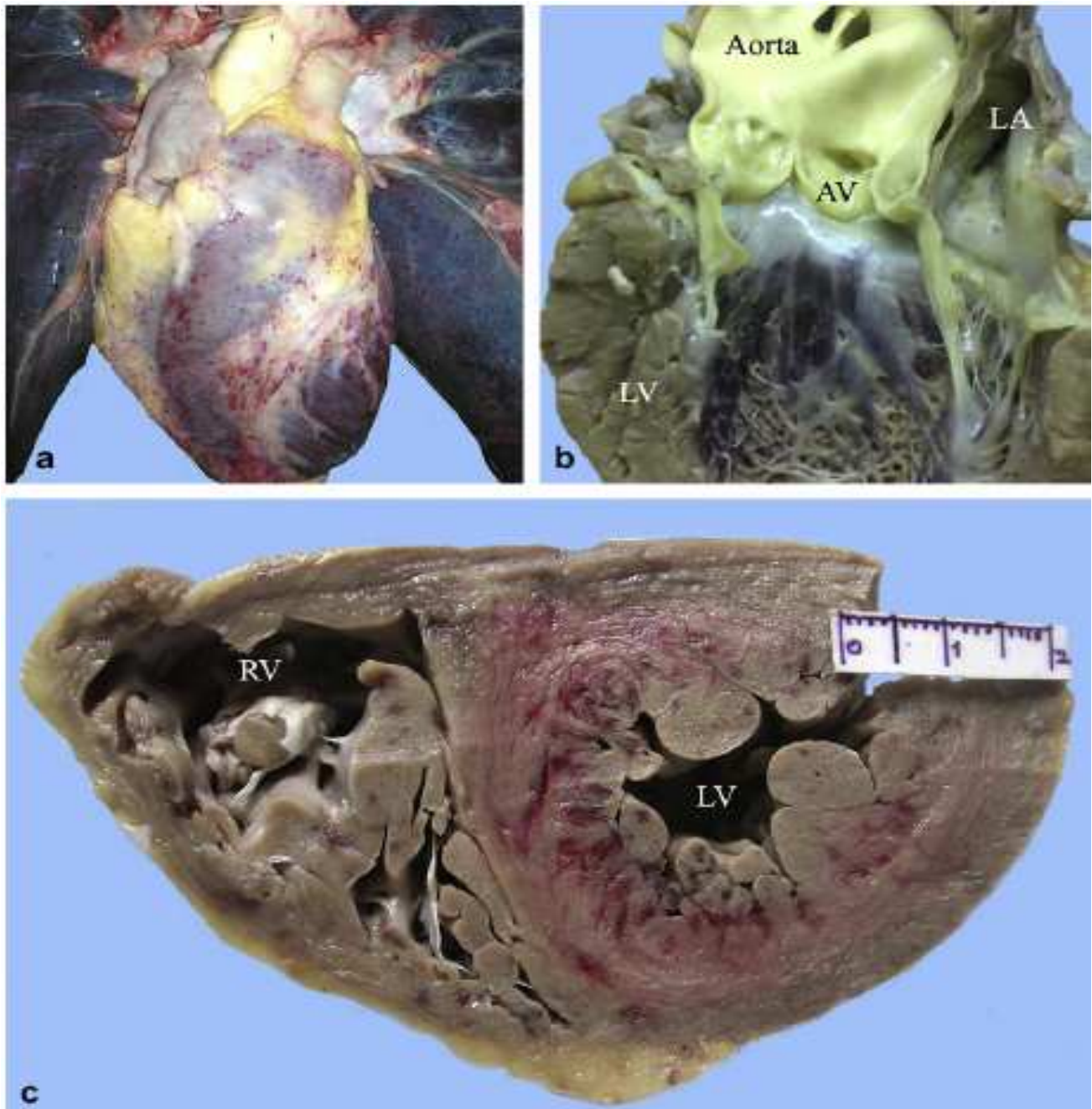


Figure 1 : aspect macroscopique des lésions cardiaques humaines au cours de la leptospirose [76]

Ainsi la fréquence de l'atteinte cardiaque serait sous estimées [7, 66, 76], et souvent masquée par la gravité de l'atteinte pulmonaire [76].

Dans notre série, une tachycardie a été retrouvée chez 22 malades (41.5% des cas), neuf malades (soit 13% des cas) ont présenté une hypotension artérielle, une myocardite aigüe a été observée chez 9 malades (soit 14% des cas). Deux cas d'hypertension artérielle ont été signalés (2.9% de l'ensemble des malades).

➤ Dans la série de D. Laurent et al. [38], l'atteinte cardiaque concernait deux malades, soit 18.2% des cas. Il s'agissait dans le premier cas d'une myocardite révélée par de simples modifications électrocardiographiques transitoires et dans le second, d'une myocardite associée à une péricardite, s'étant compliquées d'un oedème aigu du poumon (mise en évidence de modifications électriques et de l'épanchement péricardique).

➤ Dans la série de Ooteman et al. [64], 13.2% des cas avaient une atteinte cardiaque.

➤ Dans l'étude cas témoins menée en France A. Nardone et al. [3], Une atteinte cardiaque a été signalée dans seulement 7 dossiers (8 %).

➤ Dans la série de A. Covic et al. [72], l'hypotension artérielle a été rencontrée dans les deux tiers des cas. Elle est attribuée pour certains auteurs à l'existence d'une déshydratation, mais la myocardite semble être la cause la plus probable [92] . (Dans notre série 42.8% des patients hypotendus sont oligo-anurique).

➤ Dans la série de L. Raptis et al. [41], l'hypotension a été retrouvée chez 18% des malades, des modifications électrocardiographiques ont été signalées chez 18% des cas, mais aucune complication cardiaque n'est survenue.

En fait, dans l'analyse rétrospective de 56 cas atteints de leptospirose sur une période de 5 ans menée par Dupont et al. , les anomalies de l'ECG représentent un facteur de risque de mortalité, de même, pour Punaphut et al.[36] l'hypotension ou le collapsus cardio-vasculaire, reflet d'hypovolémie, d'une hyperperméabilité vasculaire, ou d'une fonction myocardique altérée, étaient associés au plus haut risque de mortalité dans leur étude [36]. Encore, dans une série brésilienne, les arythmies ont également été considérées comme facteur de mauvais pronostic [7].

g- Atteinte oculaire

Les manifestations oculaires de la leptospirose à la phase aiguë sont principalement conjonctivales (hyperhémie conjonctivale, chémosis). Ensuite et plus rarement, d'autres manifestations peuvent survenir (de deux jours à quatre ans après le contage) : uvéites, hypopion, papillite ou vascularite rétinienne [12, 4]. L'incidence d'une uvéite au cours d'une leptospirose systémique est variable (10 à 44 % des cas selon les séries européennes). Cependant, la leptospirose se révèle exceptionnellement par une uvéite isolée. Dans une série indienne ayant regroupé 73 cas consécutifs d'uvéites associées à une leptospirose, l'uvéite était autant unilatérale que bilatérale, et plus souvent une panuvéite non granulomateuse qu'une uvéite antérieure. Le pronostic visuel était bon, même en cas d'inflammation initiale sévère [4]. Cependant, des complications à type de cataracte, hypopion, entraînant une perte importante de l'acuité visuelle sont possibles. La panuvéite s'accompagne parfois d'une chorioretinite, d'hémorragies rétiniennes, de nodules cotonneux et de papillite [6].

Notons que l'uvéite apparaît au cours de la phase immune de réponse à l'agent infectieux [4, 66], suggérant un phénomène immunitaire sous jacent, cependant, l'agent pathogène a pu être mis en évidence dans l'humeur aqueuse [6].

Dans notre série, l'exploration à la recherche d'une atteinte oculaire n'a été pratiquée que chez une seule malade, avec constatation d'une hyperhémie papillaire (plus importante à l'œil gauche qu'à l'œil droit) au fond d'œil. Une baisse de l'acuité visuelle a été rapportée par un autre malade (1.4% des cas).

i – Signes divers

Des complications rares sont possibles au cours de la leptospirose, ainsi, des douleurs abdominales, poly-adénopathies (cervicales, axillaires, et médiastinales), une éruption maculaire, maculopapuleuse [13], purpurique ou urticarienne fugace peut être observée, en général au niveau du tronc ou en position pré tibiale, chez 10 % des patients. Hépatomégalie, splénomégalie et adénopathies diffuses [12, 13] ont été rapportées dans 10 % des cas [6]. Une sténose aortique, arthrite réactionnelle, épидидymite, hypogonadisme masculin, sont également décrits [7].

Certaines manifestations concernent plus particulièrement l'enfant : la survenue d'une hypertension artérielle, d'une cholécystite non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un rash suivi de desquamation cutanée, et d'un choc cardiogénique. Cette symptomatologie peut faire évoquer à tort, chez l'enfant, un syndrome de Kawasaki [6].

Tripler Army Medical Center à Hawaii, a publié une série de 10 cas, (dont 8 étaient des enfants), ayant une pancréatite dans le cadre de la leptospirose [12]. Les patients ont présenté des douleurs abdominales pendant 3 à 11 jours, puis se sont améliorés sans séquelles pancréatiques malgré le recours à la nutrition parentérale totale chez quelques patients [12]. De ce fait, l'existence de douleurs abdominales, nausée, vomissements, au cours d'une leptospirose doit faire penser à l'évaluation de la fonction pancréatique [12].

Un cas de leptospirose simulant une gastro-entérite aigüe a été rapporté par Alona Paz et al. [93]

Par ailleurs, N.Othman et al. [94], ont récemment rapporté un cas d'ichtyose observée au cours d'une leptospirose sévère chez un enfant de 8 ans en Malaisie.

Dans notre série, des douleurs abdominales diffuses ont été retrouvées chez 11 malades, une splénomégalie chez un malade, une distension abdominale chez 1 malade, une diarrhée liquidienne chez 1 malade, une ascite chez 3 malades, une splénomégalie chez 1 malade, un hoquet persistant chez 1 malade, et un herpès labial chez 1 malade, une parotidite, observée chez 1 seul malade dans notre série, reste une manifestation singulière au cours d'une leptospirose.

Il est à noter qu'aucune symptomatologie clinique n'est spécifique d'un sérotype, cependant, certaines manifestations peuvent être observées plus fréquemment avec certains sérotypes. Souvent le sérovar participe à déterminer quelques manifestations cliniques caractéristiques, mais n'importe quel sérovar peut entraîner le même signe de la maladie. Par exemple, l'ictère est observé chez 83% des patients ayant une infection à *L. icterohaemorrhagiae*, et 30% des patients infectés par *L. pomona*, un rash érythémateux pré tibial est notée chez les malades ayant une infection à *L. autumnalis*. De même, les signes généraux sont fréquents chez les patients infectés par *L. grippotyphosa* [13].

Un tel polymorphisme sémiologique, pose le problème de diagnostic différentiel avec un grand nombre de pathologie, ainsi, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, épidémiologiques, mais aussi biologiques [6]; en zone tempérée, c'est le contexte épidémiologique et le bilan biologique non spécifique (NFS, bilan inflammatoire) qui seront déterminants pour exclure l'hypothèse virale. En zone tropicale, les diagnostics différentiels d'une arbovirose (dengue ++) et du paludisme sont au premier plan [20].

C– DISCUSSION DES DONNEES BIOLOGIQUES

1– Examens d'orientation

1.1– Hémogramme

L'hyperleucocytose et la thrombopénie sont des signes majeurs de l'infection par les leptospires, notamment, mais non exclusivement [95], au cours des formes ictériques [6], elles sont rapportées par plusieurs auteurs, ainsi :

➤ Dans l'étude cas témoins menée en France [3], une thrombopénie a été retrouvée dans 74% des cas, avec hyperleucocytose dans 44% des cas.

➤ Dans la série de Katz et Effler [67], une hyperleucocytose a été retrouvée dans 37% des cas ayant une leptospirose confirmée, une thrombopénie inférieure à $140\,000/\text{mm}^3$ a été observée chez 58% des patients.

➤ Dans la série de L.Raptis et al. [41], une thrombopénie a été retrouvée chez 77% des malades avec des extrêmes de $20\text{--}130\,000/\mu\text{L}$, et une hyperleucocytose ($12\text{--}26\,000\,10^9/\mu\text{L}$) dans 73% des cas.

➤ Dans la série de Panaphut et al. [36], les taux moyens de l'hyperleucocytose et de la thrombopénie observés étaient respectivement $13.2\,10^9/\text{L} \pm 5.5$, et $66.9\,10^9/\text{L} \pm 65.2$.

➤ Dans la série de G. Chakurkar et al. [76], une hyperleucocytose variant entre 15.1 et $34.6\,10^9/\text{L}$ a été retrouvée chez 21.4% des cas, et une thrombopénie variant entre 20 et $100\,10^9/\text{L}$ a été objectivée dans 78% des cas.

➤ Dans la série de [38], le taux moyen des plaquettes était de $82.70\,10^6/\text{L}$, avec des extrêmes de 16 et 209.

Dans notre série, une hyperleucocytose a été retrouvée chez 57/69 malades soit 82.6% des cas, Le taux moyen des globules blancs a été de l'ordre de $15\,924$ éléments/ mm^3 , avec des extrêmes de 4000 et $31\,600$ élément/ mm^3 .

La thrombopénie, notée chez 82.5% de nos malades (52/63), constitue le deuxième signe hématologique majeur dans notre série, avec un minimum de 7000/mm³.

L'hyperleucocytose est la manifestation hématologique la plus fréquente de la leptospirose [6], supérieure à $>12\,900\text{ mm}^{-3}$, elle est considérée comme un facteur de risque de mortalité impliquant un transfert des patients en réanimation [96].

Quant à elle, la thrombopénie représente le deuxième signe biologique majeur en faveur d'une leptospirose. Une thrombopénie profonde constitue un facteur de mauvais pronostic [6]. Toutefois, le taux des plaquettes peut être normal. L'association thrombocytopénie et insuffisance rénale est classique [95, 6], mais n'est pas forcément de mauvais pronostic [6]. Dans la série de [72], une thrombopénie est retrouvée chez 81% des patients ayant développé une insuffisance rénale au cours de la leptospirose.

L'existence d'une vascularite, la diminution de la production des plaquettes, l'excès de destruction périphérique (auto-anticorps antiplaquette [24]), et de consommation des plaquettes sont considérés être des causes potentielles de la thrombopénie [95].

1.2– La vitesse de sédimentation

Un syndrome inflammatoire biologique est observé de façon notable au cours de la leptospirose [66, 5], il existe dans plus de 50 % des cas, et il est souvent d'intensité modérée [6].

⇒ Dans la série de V. Lhomme et al. [53], la VS a été accélérée chez 56.3% des patients.

⇒ Dans la série de Yersin et al. [45], la VS a été augmentée dans 65.3% des cas, avec notamment une fréquence élevée de l'accélération de la VS parmi les cas confirmées de leptospirose que dans les cas non confirmées par sérologie.

⇒ Dans notre série, la vitesse de sédimentation a été accélérée chez 40/42 malades soit 95.2% des cas.

Il est à noter que le taux de la VS peut être accélérée également au cours des formes anictériques [95].

1.3- Taux sérique de créatine phosphokinase

La majorité des patients ayant une leptospirose accusent des myalgies, et font une rhabdomyolyse modérée. Des cas de rhabdomyolyses sévères sont rapportés [68] mais sont rares. L'augmentation des CPK chez les patients ayant un ictère avec élévation des transaminases doit évoquer le diagnostic de leptospirose plus que celui des hépatites virales [66]. Les mécanismes responsables de cette rhabdomyolyse sont encore à élucider, cependant quelques hypothèses avancées suggèrent le rôle d'exotoxines [68] libérées par les leptospires entraînant des lésions musculaires directes, avec possibilité d'envahissement du muscle par les leptospires aboutissant à une inflammation et une destruction [66].

➤ Dans la série de D.Laurent et al. [38], Des myalgies avec augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) étaient décrites dans sept cas, soit 63.6%. Cette augmentation, couplée à une myoglobulinurie, témoigne de l'existence d'une rhabdomyolyse [6, 48, 38].

➤ Dans la série de Nardone et al. [3], 45% des malades avaient une augmentation des CPK sériques.

➤ Dans la série de Covic et al. [72], 90%des malades (36/40) ayant des myalgies avaient un taux sérique de CPK augmenté.

➤ Dans la série de L. Raptis et al. [41], l'augmentation des CPK a été observée chez 82% des patients.

➤ Dans la série de panaphut et al. [36], on note l'absence de relation entre l'intensité de la rhabdomyolyse et la sévérité de l'insuffisance rénale, devinée par la similitude du taux des CPK chez les patients ayant nécessité ou non le recours à la dialyse, fait contradictoire à celui retrouvée par d'autres auteurs, ayant conclu que la rhabdomyolyse contribue au développement de l'insuffisance rénale [36].

➤ Dans notre série, faite uniquement chez quatre malades, cette enzyme a été augmentée dans tout les cas.

1.4– Bilan rénal

Le degré de l'insuffisance rénale doit être évalué chez tous les malades. L'élévation de l'urémie peut cependant être la conséquence d'une déshydratation [9]. La créatinine est ainsi un indice plus fiable de la fonction rénale [7, 9].

➤ Dans la série de Nardone et al. [3], une créatininémie augmentée a été retrouvée dans 56% des cas.

➤ Dans la série de Katz et Effler [67], une augmentation de la créatinine sanguine a été retrouvée chez 50% des cas.

➤ Dans la série de E. Libbrecht et al. [97], l'élévation de la créatininémie a été notée dans 60% des cas.

➤ Dans la série de A. Borel et al. [47], 45.4% des patients ont développé une augmentation de la créatinine sanguine.

➤ Dans la série de L.Raptis et al. [41], l'augmentation de la créatinine sérique a concerné 77% des malades.

De même, dans notre série une élévation de la créatinine sanguine a été observée chez 49 malades soit 76.5% des cas.

L'exploration des malades à la recherche d'hématurie n'a été faite que chez quatre malades dont deux avaient une hématurie, avec des cylindres urinaires chez un seul malade.

Dans la série de Covic et al. [72], la plus large des séries européennes analysant 58 cas d'insuffisance rénale aiguë post leptospirose, une hématurie a été retrouvée chez 20.7% des malades, avec protéinurie chez 17.2 % des cas.

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

L'oligurie prolongée va de paire avec une perturbation des fonctions rénales excrétrices et les résidus du métabolisme s'accumulent dans l'organisme. Les anomalies urinaires ne sont pas nécessairement proportionnelles à la gravité des lésions rénales et une insuffisance rénale peut évoluer vers la mort avec un minimum de troubles urinaires. Elle peut parfois se manifester alors que l'excrétion urinaire est restée normale (insuffisance rénale non oligurique) [9].

1.5- Bilan hépatique

Au cours des formes ictériques de la leptospirose, la fonction hépatique est marquée par une augmentation significative du taux de la bilirubine, l'élévation du taux des transaminases est moins importante, l'augmentation des phosphatases alcaline reste moins significative [7].

Dans notre série, l'atteinte hépatique était constante, avec perturbation du bilan hépatique chez 65/66 malades soit 98.5% des cas. Il s'agissait d'une augmentation des transaminases hépatiques notée chez 50 malades soit 75.7% des cas, et une hyper bilirubinémie chez 60/61 malades soit 98.4% des cas.

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

➤ Dans la série de Katz et effler [67], 98% des malades avaient une hyperbilirubinémie.

➤ Dans la série de Nardone et al. [3], une augmentation des ASAT et ALAT a été retrouvée dans 91% des cas.

➤ Pour la série de Covic et al. [72], l'augmentation des transaminases a concerné 93% des patients.

➤ Dans la série de Raptis et al. [41], la bilirubinémie a été élevée dans 95% des cas, et 45% des malades avaient une augmentation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT).

➤ Dans la série de Laurent et al. [38], une atteinte hépatique a été constamment retrouvée : cytolysé hépatique modérée (taux de transaminases entre deux et sept fois la normale) chez l'ensemble des malades, hyperbilirubinémie dans 18.2% des cas.

1.6- Etude du liquide céphalo-rachidien

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

La ponction lombaire, réalisée après évaluation du risque hémorragique lié à la profondeur de la thrombopénie, ramène habituellement un LCR de pression normale ou légèrement élevée, elle peut servir de moyen pour réduire l'intensité des céphalées. L'examen du LCR peut montrer initialement une hypercellularité à prédominance lymphocytaire ou polymorphe, mais un examen tardif montre

presque invariablement une prédominance lymphocytaire. La protéinorachie peut être normale ou augmentée, alors que la glycorachie est habituellement normale. Chez les patients ayant un ictère sévère une xanthochromie peut survenir. Les anomalies du LCR sont fréquentes à la deuxième semaine de la maladie, et la pléocytose rachidienne peut persister pendant plusieurs semaines [7, 66]. En fait, Les leptospires peuvent être isolés du LCR durant la deuxième semaine de la maladie ; 0,5 mL de LCR sont nécessaires pour la mise en culture [98, 6].

➤ Dans la série de Nardone et al. [3], des anomalies du LCR ont été observées chez 42% des malades.

➤ Dans la série de Laurent et al. [38], aucun syndrome méningé franc n'a été observé, pour autant, une cellularité anormale du LCR (supérieure ou égale à cinq) a pu être mise en évidence dans 50 % des cas. La recherche des leptospires a été effectuée par culture à partir de 3 prélèvements de liquide céphalorachidien (LCR) dont deux présentaient une cellularité supérieure à 5/mm³ et s'est avérée positive dans l'un de ces deux derniers cas.

➤ Dans la série de Covic et al. [72], un méningisme a été observé 16 patients (36.4%), dont l'étude du LCR révèle une pléocytose aseptique, normo glycorachique avec une protéinorachie à 50 mg/dl.

➤ Un des patients de la série d' Agésilas et al. [28], avait en même temps une PCR effectuée à partir d'un prélèvement sanguin négative, et une PCR pratiquée sur le LCR positive, affirmant ainsi le diagnostic.

➤ Dans la série de Raptis et al. [41], une ponction lombaire a été réalisée chez les patients ayant des signes évocateurs d'une atteinte du système nerveux central ; la pression du LCR était normale chez l'ensemble des patients et une pléocytose à polynucléaires a été notée. Les cultures à partir du LCR étaient négatives.

➤ Dans une autre série [99], les leucocytes au niveau du LCR variaient entre 4 et 89% lymphocytes et entre 2 et 93% neutrophiles, illustrant ainsi la variabilité de la réponse immune de l'hôte contre leptospira.

➤ Dans notre série, une raideur de la nuque a été notée chez 8 malades (11.6% des cas), toutefois, la ponction lombaire a été pratiquée chez quatre malades seulement (5.8% des cas), dont deux (2.9% des cas) ont bénéficié d'un examen direct qui est revenu négatif. La cytologie a été normale chez l'ensemble de ces malades. La protéinorachie, faite chez trois malades (4.3% des cas), a été également normale. La culture n'a été faite chez aucun malade.

2– Examens de certitude

Le diagnostic de certitude peut être bactériologique, (consiste en l'isolement des leptospires à partir des prélèvements des urines, sang, ou LCR), sérologique, ou moléculaire par PCR objectivant l'ADN des leptospires.

En effet, il s'agit d'une recherche particulière, suivant la chronologie suivante: culture et/ou amplification génique (PCR) dès la prise en charge du patient puis sérologie (à partir du 8^{ème} jour pour le premier test). Ces trois approches sont complémentaires pour le diagnostic biologique de la leptospirose.

2.1 – Diagnostic bactériologique

En fait, une leptospirémie survient durant la première phase de la maladie, débutant avant la déclaration des symptômes cliniques, et disparaissant habituellement avant la fin de la première semaine de la phase aiguë de la maladie [11].

Ainsi, les leptospires peuvent être isolés à partir du sang, LCR durant les premiers 7–10 jours de la maladie, et à partir des urines pendant la deuxième et

la troisième semaine de la maladie [66, 7]. En fait, les hémocultures effectuées au-delà du 10^{ème} jour n'ont pas de valeur, puisque les leptospires sont presque disparus du sang, et les anticorps seront détectables permettant ainsi le sérodiagnostic [5]. La culture est difficile, elle demande quelques semaines d'incubation (jusqu'à 2 mois [2]), a une sensibilité diminuée, nécessite des milieux complexes comme le milieu EMJH (Ellinghausen– McCollough modifié par Johnson et Harris) [98], qui n'est disponible que dans quelques laboratoires cliniques [66]. Les prélèvements sanguins, faits dans des conditions d'asepsie, doivent êtreensemencés, de préférence au lit du malade, dans des flacons contenant 5 ml du milieu spécial de culture des leptospires. Seules quelques gouttes de sang doivent être ajoutées aux flacons, un large inoculum inhibant la croissance des leptospires [5].

➤ Dans la série de Katz et Effler [67], 81/276 (29% des patients) ont été diagnostiqués par isolement des leptospires à partir des du sang (66) urines (6), LCR (2), sang + urine (1), sang + LCR (1), 5 non spécifiés.

Dans notre série, une hémoculture a été réalisée chez deux malades uniquement, elle a été négative chez les deux.

En fait, l'identification précise de l'espèce, du sérotype et du sérovar a un intérêt épidémiologique fondamental. Il relève d'un laboratoire de référence avec des méthodes sérologiques complexes et/ou moléculaires (sondes, électrophorèse en champ pulsé). Aucune étude de sérovar n'a été faite dans notre série.

2.2– Diagnostic sérologique

Celui-ci est réservé à quelques laboratoires avec la mise en oeuvre de plusieurs techniques (ci-dessous). Il se positive vers le 8–10^{ème} jour après le

début de la maladie. Les anticorps décroissent sur 3 à 6 mois, peuvent persister à des taux résiduels plusieurs années.

La cinétique des anticorps est indispensable (2 tests à 2 semaines d'intervalle) et son interprétation intègre les données chronologiques et cliniques [20]. En fait, la sérologie est utile quelle que soit l'expression clinique de cette zoonose, après la première semaine suivant l'exposition aux leptospires. Plusieurs techniques sérologiques ont été décrites : micro agglutination sur lame (MAT), réaction de fixation du complément, inhibition de l'hémagglutination, IFI [100, 101] et les tests sur bandelette [52, 102, 103]. Cependant, à côté de la réaction de référence (MAT), seul l'Elisa a un intérêt pour le diagnostic sérologique ; les autres réactions manquent de spécificité et de sensibilité [100].

a – ELISA

Ce test, qui utilise un antigène extrait de la souche *L. biflexa* serovar Patoc, est considérée comme une technique de dépistage. Il permet d'obtenir un résultat un peu plus précoce que le MAT (à partir du 6^{ème} jour). Très sensible et spécifique, ce test présente l'avantage de pouvoir différencier une leptospirose évolutive d'une infection guérie dans la mesure où les anticorps séquellaires des infections ou des immunisations antérieures ne sont pas décelés [2]. L'Elisa permet de mettre en évidence des IgM, le titre seuil est fixé à 400. Pour certains sérogroupes (*Grippotyphosa*, *Australis*), l'Elisa IgM reste négatif [100, 20].

b – Test de micro agglutination

Le test de microagglutination (MAT) demeure la technique de référence [11]; il dérive de l'ancienne réaction d'agglutination–lyse (RAL) mise au point par Martin et Pettit en 1918. Ce test est utilisé pour la mise en évidence et le titrage des

anticorps sériques mais aussi pour l'identification et le serotypage des souches isolées [2].

Il consiste en l'évaluation au microscope à fond noir du degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du malade. Il nécessite une batterie d'antigènes [2, 20]: souches représentatives des principaux sérogroupes (20-23 antigènes). C'est une Technique complexe réservée aux laboratoires de référence [20]. L'obtention en MAT d'un titre au 1/100 vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes constitue une réaction positive au seuil [5, 2, 20] mais ne permet en aucun cas d'affirmer qu'il s'agit d'une leptospirose sérologiquement confirmée. L'examen d'un second sérum 8 à 10 jours plus tard est nécessaire pour mettre en évidence une ascension sérologique avec un titre supérieur ou égal d'au moins deux dilutions en cas de leptospirose évolutive. De même, une séroconversion sur deux prélèvements séquentiels peut être observée à partir d'un premier sérum précoce négatif en MAT. Enfin, il faut signaler le rôle des antibiothérapies précoces qui ont été décrites comme pouvant minimiser voire décapiter la réponse humorale [2]. Le test MAT devient négatif après six mois d'évolution [100].

➤ Dans notre série, le diagnostic sérologique s'est basé sur le test de micro agglutination (sérologie de Martin et Pettit) qui a été faite chez 23 malades soit 33.3% des cas.

Le diagnostic de leptospirose a été ainsi confirmé par une sérologie positive chez 16 malades soit 23.1% de l'ensemble des cas.

Nous ne disposons pas au CHU Hassan II de moyens permettant l'identification des différents sérotypes bactériens.

➤ Dans la série de Ooteman [64], 47/125 des patients (soit 37.6% des cas) étaient confirmés par MAT.

➤ Dans la série de Berlioz et al. [44], la leptospirose a été confirmée chez 26% des patients : 4.9 % des malades étaient confirmés par PCR, et 21.3% par MAT.

c – Diagnostic moléculaire (PCR)

Le diagnostic moléculaire par PCR peut être positif du deuxième au douzième jour de la maladie. La recherche s'effectue à partir du sérum, LCR, urines, humeur aqueuse, et même des prélèvements tissulaires (anté ou post mortem) [5].

Les limites sont les faux négatifs (facteurs inhibiteurs de l'hôte contenus dans le prélèvement, charge bactérienne faible) [5]. Sa contribution est déterminante pour une évaluation fiable du niveau réel de l'endémie dans une géographie donnée [20].

L'amplification couplée à l'hybridation par une sonde complémentaire donne une sensibilité accrue [27, 20, 5]. La séquence cible (331 pb du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S) est spécifique du genre *Leptospira*, donc commune à toutes les souches de leptospires [20].

D– Autres examens complémentaires

1– Signes radiologiques

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

fréquente se fait spontanément vers la régression sans séquelles fonctionnelles en 6 à 10 jours [87].

Les signes radiologiques accompagnent habituellement les symptômes pulmonaires, néanmoins, ils peuvent être isolés. Ils s'observent fréquemment dans les 3 à 9 jours suivant le début des symptômes. Parfois ils sont plus précoces (24 heures après début des symptômes) [71].

L'existence d'un infiltrat radiologique est un facteur de mauvais pronostic [6, 57].

Dans la série de Tattevin et al. [91], 17.6% des cas (6/34), avaient des signes radiologiques.

Dans notre série, 37.7% des cas (N=20/53), avaient des anomalies radiologiques pulmonaires. Les principales anomalies retrouvées étaient à type d'un syndrome alvéolaire dans 30% des cas (6/20), un épanchement pleural liquidien dans 25% des cas (5/20), un syndrome alvéolo-interstitiel dans 20% des cas (4/20), un syndrome interstitiel dans 15% des cas (3/20), et une opacité parenchymateuse dans 10% des cas (2/20).

2-Echographie abdominale

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

Dans la série de J.Guarner et al. [104], la leptospirose s'est manifestée par une cholécystite aigue non lithiasique chez deux patients.

De même, V.H. Chong et al. [105], ont rapporté un cas de leptospirose se révélant par une cholécystite non lithiasique avec pancréatite.

Dans notre série, une cholécystite alithiasique a été objectivée chez 4 malades (5.9% des cas).

3-ECG

L'atteinte cardiaque au cours de la leptospirose, peut se traduire par un collapsus isolé, une arythmie cardiaque et/ou des modifications de l'ECG. Les modifications électriques les plus fréquemment rencontrées sont : microvoltages des complexes QRS, élévation de l'onde T, sus décalage de ST. La bradycardie est le trouble du rythme le plus fréquemment observé. Des troubles du rythme supraventriculaires (fibrillation auriculaire, *flutter*) et ventriculaires (extrasystoles ventriculaires, tachycardie, voire fibrillation ventriculaire) ont été décrits, ainsi que des blocs de branche, traduisant une souffrance myocardique [6]. Ceci peut être aussi une conséquence des perturbations électrolytiques liées à l'insuffisance rénale [76, 35]. La présence de signes électrocardiographiques est considérée comme un facteur de mauvais pronostic [7].

Dans la série de Raptis et al. [41], un ECG a été réalisé chez tous les patients (N=22) quotidiennement. Des anomalies électriques ont été observées chez quatre malades (18% des cas).

➤ Dans la série de Covic et al. [72], des anomalies de l'ECG ont été enregistrées chez 24.1% des cas.

Dans notre série, un examen électrocardiographique a été réalisé chez 29 malades (soit 42% des cas). Différentes modifications électriques ont été notées dans 27.6% des cas (N=8/29) dont une ACFA paroxystique chez 10.3% des cas (N=3/29).

La présence de troubles de rythme, et/ou de repolarisation à l'ECG est considérée comme un facteur de mauvais pronostic [7].

Dans notre série, 50% des malades (4/8) ayant présenté des modifications à l'ECG ont guéris, 37.5% des malades (3/8) ont gardé des séquelles cardiaques et 12.5% des malades (1/8) sont décédés.

E– Modalités thérapeutiques

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

1–Traitement étiologique

1. 1– Traitement antibiotique

a– Choix des antibiotiques

Depuis plusieurs décennies, une controverse demeure au sujet du traitement des leptospiroses par antibiotiques du fait du peu d'études cas contrôles disponibles [2].

Les études résumées dans le tableau n 19 [31] montrent que la pénicilline est l'antibiotique majeur utilisé dans le traitement de la leptospirose à sa phase tardive. Des études récentes encouragent l'utilisation des céphalosporines de troisième génération, habituellement la céftriaxone mais aussi la céfotaxime. Un cas de leptospirose traité par la ceftazidime a été également rapporté [106]. L'ampicilline et piperacilline sont également supportées. Les aminosides ont été historiquement considérés [31] mais l'induction potentielle de néphrotoxicité exclut leur utilisation dans la leptospirose. L'administration de la ciprofloxacine (avec Doxycycline) chez un patient ayant une leptospirose est également rapportée [31].

Tableau 19 : Etudes cliniques de l'antibiothérapie dans la leptospirose. (OMS)

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

Aussi, une étude récente menée en Inde [107], a montrée l'intérêt de l'azithromycine comme traitement antibiotique de la leptospirose ; en fait 72%

des patients (491/682) ont répondu à l'azithromycine, avec une régression complète des symptômes cliniques. Chez 14.95% (102) des patients il eut uniquement une légère amélioration clinique, alors que 89 patients (13.05%) n'ont pas répondu au traitement.

La sensibilité des leptospires vis-à-vis de certaines autres molécules a été démontrée sur des modèles animaux. Il s'agit notamment de la moxalactam, erythromycine, clarythromycine, télithromycine, clindamycine, quinolones particulièrement ciprofloxacine et moxifloxacine, la streptomycine, Céfepime, imipénème, aztreonam, cefdinir, et chloramphenicol [11, 31].

Généralement, en l'absence d'antécédent allergique, le traitement de première intention doit faire intervenir la pénicilline G [6], administrée le plus précocement possible, par voie intraveineuse, une fois les prélèvements effectués. La posologie recommandée est de 6 millions unités répartis en trois prises par 24 heures. La durée du traitement sera de 7 à 8 jours, mais pourra être prolongée selon la gravité de la maladie. Les pénicillines A (ampicilline, amoxicilline) sont également efficaces. Les céphalosporines de troisième génération, d'efficacité variable, ne sont pas recommandées en raison du manque de données cliniques [6].

Chez l'homme, le bénéfice procuré par le traitement antibiotique de la leptospirose a été démontré, en termes de durée d'hospitalisation, de durée du syndrome fébrile, d'élévation des taux de créatinine sérique et de prévention. Une étude réalisée sur 42 patients randomisés en double aveugle, pénicilline versus placebo, confirmait l'utilité de l'antibiothérapie, même lorsqu'elle était mise en route tardivement. En cas d'allergie à la pénicilline, le traitement de choix est la Doxycycline, administrée par voie orale à la posologie de 200 mg par jour répartis en deux prises. Débutée dans les 4 jours qui suivent l'apparition des symptômes, elle réduit significativement la sévérité et la durée d'évolution de la maladie chez

les patients présentant une forme de gravité modérée. En revanche, elle ne semble pas influencer sur la mortalité, dans laquelle les facteurs liés à l'hôte jouent un rôle sans doute prépondérant. Les macrolides constituent également une alternative thérapeutique en cas de contre-indication des autres traitements [6].

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

Ainsi, dans notre série, la Pénicilline G a été administrée chez 68 malades soit 98.5% des cas. Un malade a reçu une antibiothérapie à base de l'amoxicilline protégée seule.

Le relais oral a été préconisé chez 59 malades (85.5% des cas), par cyclines dans la majorité des cas (N=56/59, 94.9%), Pénicilline V dans deux cas (3.4%), amoxicilline dans un cas (1.7%), et par ciprofloxacine puis cycline dans un cas (1.7%). Une monothérapie à la Pénicilline G a été administrée chez 9 malades (13% des cas).

➤ Dans la série de Laurent et al. [38], tous les patients ont bénéficié d'une antibiothérapie. 63.6% (7/11) ont été traités d'emblée par pénicilline G après évocation clinique du diagnostic. 18.2% des cas (2/11), ont reçu une monothérapie à base de pénicilline G.

36.4% (4/11) des patients ont bénéficié d'un relais oral quatre à cinq jours : par pénicilline V dans deux cas (18.2%), par amoxicilline dans un cas (9.1%) et par doxycycline dans un cas (9.1%).

Dans un cas, l'aggravation progressive de l'atteinte respiratoire a conduit à modifier l'antibiothérapie pour l'association pipéracilline tazobactam + ofloxacine. L'antibiothérapie a alors été poursuivie pendant dix jours en moyenne dans 63.6%.

Dans 27.3% des cas (3/11), l'atteinte pulmonaire initiale a conduit d'emblée à prescrire une association bêtalactamine + fluoroquinolone et la pénicilline G seule n'a été prescrite en relais que lorsque le diagnostic a pu être affirmé.

Dans le dernier cas (1/11 soit 9.1%), le patient a été très rapidement transféré en réanimation et a bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre.

➤ Dans la série de Borel et al [47], une antibiothérapie a été administrée chez 77.3% des malades ; à noter que 22.8% (cinq patients) ont guéri sans traitement antibiotique.

➤ Dans la série de Libbrecht et al [97], tous les patients (N=6) ont reçu une antibiothérapie, les antibiotiques administrés étant la Péni G seule dans 50% des cas, Péni G et Rovamycine dans 16.7% des cas, l'amoxicilline+acide clavulanique dans 16.7% des cas, et l'amoxicilline seule dans 16.7% des cas également.

Par ailleurs, plusieurs cas de réaction de type Jarisch–Herxheimer, (éruption cutanée liée à la lyse des leptospires) ont été décrites à l'introduction du traitement par pénicilline, ceci pouvant faire discuter l'indication d'une antibiothérapie dans les formes bénignes [87].

b- Posologie

➤ Dans la série de Panaphut et al. [36], la posologie de la Péni G utilisée était de 1.5million unités par voie intraveineuse toutes les 6 heures, relayée par l'amoxicilline 500 mg trois fois par jour par voie orale. La doxycycline est administrée à la dose de 200 mg répartis en deux prises quotidiennes.

➤ Pour J. Clarissou et coll. [87], l'antibiothérapie doit être administrée très tôt pour une efficacité certaine, la posologie de la Péni G est de 6 millions UI/jour, aminopénicilline 1g toutes les 6heures, la doxycycline 200mg /j répartis en deux

prises. Au stade immunologique, un traitement par pénicilline G 100 000 UI/kg/j pendant 7 jours est proposé.

➤ Pour A. Stefos et al [108], la Péni G a été administrée à la dose de 4 M UI toutes les 6heures (16MUI/j).

➤ Dans notre série, la Péni G a été administrée chez 53 malades soit 76.8% des cas, à la dose 12 millions unités par jour en quatre prises par voie intraveineuse directe. Le relais oral par cyclines a été administré chez 81.1% des malades (N= 56/69) à la dose de 200mg/j.

c- Durée de traitement

➤ Pour Houpikian et ses collègues [6], la durée préconisée de traitement par la Péni G est de 7 à 8 jours, mais pourra être prolongée selon la gravité de la maladie.

➤ L'antibiothérapie à base de la Péni G a été poursuivie pendant dix jours en moyenne dans la série de Laurent et al [38].

➤ Pour la série de Covic et al. [72], la durée de traitement chez les patients ayant une insuffisance rénale aigue est de 9 jours en moyenne avec des extrêmes de 1 et 22 jours.

➤ Dans notre série, la durée moyenne du traitement par Péni G est de 6.68 jours (extrêmes de 1 à 15jours).

1.2-Traitement immunologique

Dans les leptospiroses sévères, notamment lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire et rénale, le recours à des thérapeutiques immunologiques a pu être proposé, en raison du rôle important que semblent jouer les médiateurs du système immunitaire (cytokines) dans la physiopathologie de ces manifestations. Ainsi les corticostéroïdes, les plasmaphérèses, ont été utilisés [6]. Les inhibiteurs

du *tumor necrosis factor* (TNF) sont également proposés par certains auteurs [6], cependant un model expérimental récent note des lésions résiduelles plus sévères chez le groupe de souris ayant un déficit en récepteur du TNF alpha, indiquant ainsi le rôle important de cette cytokine dans la prévention précoce de la dissémination de l'infection et de l'apparition de lésions rénales sévères [109].

En ce qui concerne la corticothérapie, son efficacité au cours de leptospiroses graves n'avait été rapportée jusqu'à récemment que ponctuellement. Les posologies utilisées sont élevées, immunosuppressives, allant de 500 mg (en bolus unique) à 1 g de méthylprednisolone pendant quatre jours [24]. En 2001, Trivedi et al. [110] observent, parmi 13 patients, que les corticoïdes diminuent la mortalité en cas d'atteinte respiratoire et ce d'autant plus qu'ils sont administrés précocement. En 2006, Shenoy et al. [111] rapportent les résultats d'une première étude prospective qui confirment l'efficacité de la corticothérapie en cas d'atteinte respiratoire. Trente patients ont été inclus au cours d'une même épidémie : les 13 premiers n'ont pas reçu de corticothérapie alors que les 17 suivants ont reçu 1 g de méthylprednisolone pendant trois jours. Dans le groupe ayant reçu une corticothérapie, la mortalité était fortement diminuée (17,7 % versus 61,5 %), y compris chez les patients les plus graves (33 % contre 86 %). Bien qu'il ne s'agisse pas d'une étude contrôlée et randomisée, il semble que l'efficacité de la corticothérapie pourrait être rapprochée de celle observée au cours de pneumocystoses hypoxémiantes chez les patients infectés par le VIH [24].

2– Traitement symptomatique

Le traitement de la leptospirose diffère selon la sévérité et la durée des symptômes. Les malades ayant des symptômes modérés ou bien une forme pseudo grippale requièrent uniquement un traitement symptomatique, mais doivent être sensibilisés et avertis pour reconsulter en cas d'apparition d'ictère, afin d'adapter le traitement. Les patients présentant une leptospirose anictérique sévère, doivent être mis sous observation en milieu hospitalier avec surveillance rapprochée. La prise en charge des formes ictériques de la maladie nécessite l'hospitalisation [7].

En fait, le traitement symptomatique est propre à chaque complication. L'insuffisance rénale régresse le plus souvent spontanément, mais certains cas justifieront une hémodialyse ou une dialyse péritonéale temporaire. L'hémodialyse a également permis d'améliorer le pronostic des rhabdomyolyses sévères. Les hémorragies massives, en particulier les hémorragies gastro-intestinales, peuvent être létales. Elles requièrent une prise en charge urgente en unité de soins intensifs. L'administration de vitamine K peut faire remonter le taux de prothrombine. Les thrombopénies sévères pourront être corrigées soit par transfusions plaquettaires, soit par veinoglobulines à fortes doses. Certains auteurs ont rapporté l'efficacité des corticostéroïdes en adjonction à l'antibiothérapie, notamment lors des thrombopénies sévères avec hémorragies. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte relève d'une ventilation mécanique en unité de soins intensifs. L'intérêt d'un bolus unique de 500 mg de méthylprednisolone par voie intraveineuse en cas d'hémorragie intra-alvéolaire diffuse est rapporté. L'atteinte respiratoire reste cependant un facteur de pronostic défavorable qui double le taux de létalité de la maladie [6]. En effet, les

cas avec hémorragie pulmonaire présentent une difficulté particulière au traitement, ils ont souvent une hypoxémie résistante à la ventilation artificielle [90]. Les principes thérapeutiques de l'hémorragie pulmonaire au cours de la leptospirose sont peu élucidés, une étude menée par Pea et al, rapportent d'excellents résultats avec l'usage de la desmopressine [112, 57], alors que d'autres auteurs suggèrent la corticothérapie ou l'inhalation de l'oxyde nitrique comme moyens bénéfiques de traitement [31]. Le succès de l'oxygénation membranaire extra corporelle (ECMO) dans la prise en charge d'une hémorragie pulmonaire a été rapporté par D. Arokianathan et al [90]. L'hémofiltration est utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les échanges plasmatiques sont utiles en cas d'ictère sévère et prolongé [31].

Pour Michot et al. [4], le traitement est uniquement symptomatique en cas d'uvéite antérieure « isolée » révélatrice d'une leptospirose. En revanche, en cas de signes généraux ou d'atteinte viscérale associée (rénale, hépatique ou cardio-pulmonaire), un traitement antibiotique précoce systémique est requis par Doxycycline, céfotaxime ou pénicilline G [4]. Enfin, le traitement symptomatique des douleurs nécessite parfois le recours aux antalgiques majeurs [6].

L'équilibration hydro électrolytique des patients est capitale [5, 7, 15], en faisant attention toutefois à ne pas surcharger la circulation en présence d'une oligurie.

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

Tableau 20 : Traitements symptomatiques administrés dans certaines séries

LA SERIE	traitement symptomatique
Sarkar [16]	Dialyse
Agésilas [28]	Transfusion sanguine.
Batjom [57]	Rééquilibration hydro électrolytique.
Panaphut [36]	Réhydratation intraveineuse, transfusion sanguine, vasopresseurs, dialyse, apport médicamenteux selon le besoin.
Laurent [38]	Epuration extra rénale.
Notre série	Rééquilibration hydro électrolytique, transfusion sanguine, oxygénothérapie, méchage, traitement médicamenteux selon le besoin.

F– EVOLUTION

Dans la majorité des cas, l'évolution de la leptospirose est favorable. Cependant, des formes sévères, conduisant au décès, sont rapportées dans la littérature. Le taux de mortalité varie de moins 5% à 40% des cas [38, 48, 5]. Des séquelles sont possibles. Ces dernières incluent fatigue chronique, manifestations neuropsychiatriques type céphalées, parésie, paralysie, troubles de l'humeur et dépression. Dans certains cas, une uvéite et iridocyclite peuvent se révéler tardivement ; ces manifestations oculaires sont probablement attribuables à la persistance des leptospires au niveau de l'œil, où elles sont à l'abri de la réponse immunitaire de l'hôte. La pathogénie de ces séquelles n'est pas encore élucidée [5].

➤ Dans notre série, 56 malades (84.8% des cas) ont évolués favorablement, alors que 4 malades, (6% des cas) sont décédés, soit dans un tableau de détresse respiratoire par alvéolite hémorragique, soit d'hémorragie pulmonaire, soit

d'aggravation de la fonction rénale. L'évolution a été marquée par la persistance de séquelles chez 6 malades (9% des cas) sous forme d'une hémoptysie chez un malade, paralysie faciale chez une malade, HTA chez un patient et suivi en cardiologie pour ACFA paroxystique chez 3 malades. 4.3% des cas (3/69) ont été perdus de vue.

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

Tableau 21: Taux de mortalité liée à la leptospirose dans certaines séries.

Série	taux de mortalité	Nbre total des malades	Principale cause de décès
Fairuz et al. [40]	10.2%	1060	insuffisance respiratoire
Sarkar et al. [16]	2%	101	–
Borel et al. [47]	4.5%	22	Défaillance poly-viscérale
Taseva et al.[58]	11.6%	43	–
Vieira et al. [39]	27.4%	1024	–
Laurent et al[38]	9.1%	11	Insuffisance hépatocellulaire
Covic et al. [72]	26%	58	Insuffisance rénale Défaillance poly-viscérale
Dans notre série	6%	69	Hémorragie pulmonaire Insuffisance rénale

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

En fait, la mortalité au cours de la leptospirose dépend de plusieurs facteurs; elle est doublée en cas d'atteinte pulmonaire, et dépasse les 60 % en cas de SDRA [48, 57], elle dépend des moyens de réanimation disponibles, mais elle est également liée à plusieurs facteurs de risque de mortalité rapportés dans la littérature.

Pour l'étude cohorte menée par Panaphut et coll. [36], l'oligurie, l'hyperkaliémie, la présence de râles pulmonaires et d'hypotension chez des patients ayant une leptospirose, indiquent un haut risque de mortalité.

Les autres facteurs de pronostic défavorable relevés sont : l'âge avancé, la présence de troubles de conscience [36], la dyspnée, l'existence de troubles de la repolarisation sur l'ECG, l'existence de signes radiologiques [6, 87], une hyperleucocytose supérieure à 13000/mm³ [6] ou à 12900/mm³ [87], un taux élevé de TNF α circulant, une thrombopénie profonde, une augmentation de la créatinémie, et des taux de transaminases supérieurs à 100 UI/L [6].

Dans notre série, on note la présence d'une atteinte pulmonaire, d'un syndrome hémorragique et d'une hyperleucocytose supérieure à 13000éléments/mm³ chez l'ensemble de nos décès. L'âge des patients est l'un des facteurs pronostiques souvent associés à des formes sévères de la maladie avec des taux élevés de mortalité [69]. Cependant, les décès enregistrés dans notre série, étaient d'un âge jeune à part un seul malade qui avait 62 ans. Toutefois, 47.4% (n=9/19) des patients âgés de plus de 50 ans ont séjourné en Réanimation, suggérant une certaine gravité des formes cliniques développées par ces malades.

G-La prophylaxie

1- Mesures collectives

La vaccination du bétail et des animaux domestiques (chiens) permet de diminuer le réservoir de la leptospirose, bien que certains animaux puissent continuer à excréter des leptospires dans leurs urines après administration du vaccin. L'efficacité de celui-ci dépend en effet du nombre de sérovars inclus dans la préparation. L'aménagement des lieux de travail pour limiter les chutes et les frottements, le drainage et l'assèchement des collections d'eau, la déshumidification par aération des lieux clos, et la dératisation, sont des mesures dont l'efficacité a été démontrée. La désinfection par lavage chloré est rarement applicable [6].

2- Mesures individuelles

Ce sont les plus efficaces. La chimioprophylaxie par doxycycline orale à la dose de 200 mg par semaine s'est avérée efficace à 95 % [6]. En fait, elle ne prévient pas la survenue de l'infection, mais elle fournit une protection adaptée réduisant significativement la morbidité et la mortalité durant les épidémies [113].

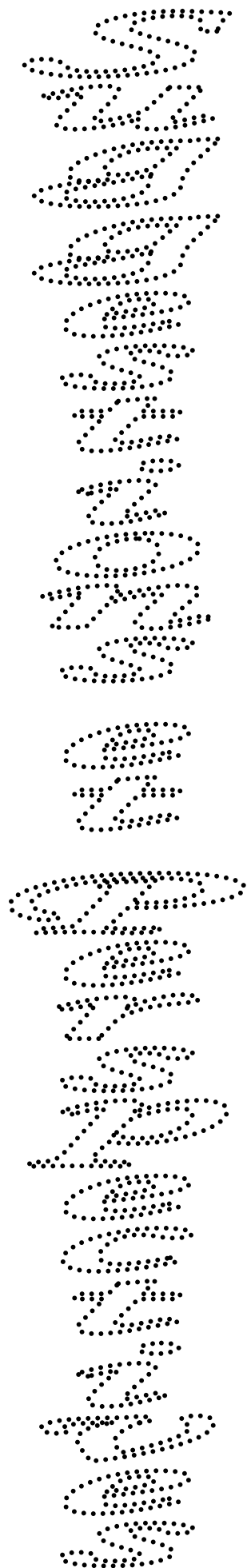
La vaccination humaine, employée depuis longtemps à l'étranger au sein de groupes professionnels exposés [114], fournit une protection efficace. Cependant, son développement s'est trouvé depuis quelques années, compromis du fait d'un nombre insuffisant de sérovars pris en compte, et de la diminution du taux de protection qui en découle. En France, un vaccin antileptospirose du groupe *Icterohaemorrhagiae* (Spirolept®) est proposé aux travailleurs exposés (égoutiers, éboueurs). Le calendrier est le suivant : primo vaccination par deux injections à 15 jours d'intervalle, rappel 6 mois plus tard (avec contrôle sérologique éventuel 3 semaines après), rappels ultérieurs tous les 2 ans. L'efficacité est attestée par les

contrôles sérologiques et l'absence de leptospirose chez les sujets vaccinés [6]. Dans le même sens, l'essai de I. Rodriguez-Gonzalez et al. [62], permis de mettre en évidence l'importance de la réponse anticorps dans la protection contre la leptospirose, puisque l'administration unique 24 heures avant l'épreuve virulente de sérum de sujets vaccinés (Spirolept®) permet d'induire une protection contre l'évolution létale d'une leptospirose expérimentale chez les rongeurs de laboratoire [62].

Cependant, l'existence de spécificités des serovars limite l'efficacité du vaccin. Ainsi, les antigènes induisant une immunité protectrice croisée sont considérés être de nouveaux substrats vaccinaux. Le séquençage de l'ensemble du génome de deux souches *Leptospira* a été récemment publié, avec utilisation des techniques de la "reverse vaccinologie" pour l'identification, à partir des gènes sélectionnés, de protéines susceptibles d'induire une réponse immune (réagissant avec le sérum de patients ayant une leptospirose) [115, 116].

Dans ce sens, l'Unité des spirochètes de l'Institut Pasteur (Mathieu Picardeau), avec la Fondation Oswaldo-Cruz (Brésil), a fait la découverte d'un gène de virulence un siècle après celle de la bactérie (Arthur Stimson, 1907). Il s'agit de Loa22: les mutants porteurs de ce gène inactivé perdent leur pouvoir infectieux, et sa réintroduction restitue ce pouvoir pathogène. Loa22 code une protéine de la membrane bactérienne externe. Un vaccin plus performant est attendu, l'Institut Pasteur y travaille [117].

Enfin, la protection des individus exposés par port de gants, lunettes et vêtements imperméables est une mesure importante. En cas d'écorchure chez un sujet exposé, il est recommandé de mettre en place un pansement étanche ou de s'abstenir de travailler en zone à risque [6].



SUGGESTIONS ET PERSPECTIVES

La leptospirose sévit à l'état endémique au niveau de la région de Fès Boulmane. Ainsi des actions locales s'imposent afin de réduire l'ampleur du problème. Certaines ne peuvent avoir un effet qu'à moyen et à long terme (amélioration des conditions d'hygiène et de propreté, du niveau socio-économique et culturel de la communauté), d'autres peuvent donner des résultats immédiats et sont alors à privilégier.

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

-Au niveau curatif, améliorer la prise en charge des malades par :

- ✓ La nécessité de renforcer la vigilance par les médecins traitants et les médecins de travail qui doivent évoquer le diagnostic de la leptospirose dès les premiers symptômes.
- ✓ L'amélioration du circuit de cheminement des malades entre les différents niveaux de soins (ambulatoire, hospitalier, public, privé..) afin de réduire le délai de consultation, d'hospitalisation et de traitement.
- ✓ La création d'un pôle d'excellence pour l'hospitalisation des malades ayant une suspicion de leptospirose.
- ✓ L'amélioration des conditions d'accueil des patients et de la communication avec leur entourage.
- ✓ Le développement des moyens de diagnostic bactériologiques et sérologiques et l'assurance de leur disponibilité au niveau du laboratoire pour pouvoir identifier le sérogroupe.
- ✓ L'élargissement de la gamme des examens para cliniques pour améliorer le diagnostic et le suivi des malades.

- ✓ Le renforcement du service hospitalier par les équipements et les médicaments nécessaires à une prise en charge adéquate.
- ✓ Une réflexion sur une conduite à tenir standard pour tous les malades suspects de leptospirose.
- ✓ Le renforcement des compétences du personnel de santé (public et privé) en organisant des séances de formation continue.

– Au niveau préventif, développer la prévention collective et individuelle par :

- ✓ La planification d'une stratégie de lutte contre les rongeurs particulièrement dans les zones où la fréquence est élevée, en collaboration avec les autorités locales, communes et les bureaux municipaux d'hygiène (BMH).
- ✓ Le renforcement des moyens de prévention collective en entreprenant des actions ciblées de dératisation et de désinfection en collaboration avec les bureaux municipaux et communaux d'hygiène.
- ✓ L'insistance sur l'intérêt de la prévention individuelle chez les professionnels à risque (port de gants, de bottes, de vêtements protecteurs.. etc.)
- ✓ La discussion de l'éventualité de vacciner les professionnels à risque.
- ✓ Informer la population sur les activités de loisir aquatiques comportant des risques de contamination.
- ✓ La sensibilisation des praticiens pour déclarer de façon systématique cette maladie.
- ✓ La sensibilisation des services qui interviennent dans l'hygiène, l'assainissement, l'agriculture, l'élevage... sur la gravité de cette maladie et l'importance d'utiliser les moyens de protection.

–Au niveau de la population, sensibiliser et impliquer la population à risque dans la lutte contre cette maladie :

✓ Informer et sensibiliser la population à risque sur les signes de gravité de la leptospirose, l'utilité d'une consultation précoce et les mesures préventives d'hygiène à adopter.

– Développer la recherche scientifique autour de cette maladie :

✓ Réaliser une étude épidémiologique analytique pour démontrer la relation causale entre certains facteurs de risque et la maladie.

✓ Mener une étude qualitative auprès de la population à risque afin de préciser les facteurs relatifs au retard diagnostic, de consultation...

✓ Faire une étude de prévalence à l'échelle nationale pour mieux apprécier la fréquence de la maladie et la cartographie des sérotypes.

✓ Mener des études prospectives pour mieux analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, et paracliniques de la maladie.

✓ Réaliser des études prospectives dans le but d'analyser l'intérêt du traitement antibiotique, comparer l'efficacité de quelques schémas thérapeutiques (les plus utilisés dans le service) selon les molécules utilisées et le moment de début de l'antibiothérapie.

CONCLUSION

CONCLUSION

La leptospirose est une anthrope zoonose réémérgente souvent sous diagnostiquée, de répartition mondiale. Elle présente un large spectre de manifestations cliniques, variable d'un simple syndrome pseudo grippal, forme de loin la plus fréquente et de bon pronostic, à l'atteinte pluri viscérale dont la forme clinique typique est le syndrome de Weil associant fièvre, ictère, insuffisance rénale et signes hémorragiques diffus. L'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire. Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose. Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. Ampicilline, Doxycycline et macrolides constituent des alternatives possibles. La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique, mais des mesures prophylactiques individuelles, vaccination et chimio prophylaxie doivent être entreprises au Maroc pour un meilleur contrôle de la maladie, et une étude des sérovars les plus fréquents au Maroc s'impose.

R

E

S

V

M

E

S

RESUMES

RESUME

La leptospirose ictéro-hémorragique est une affection qui se caractérise par un polymorphisme clinique, avec un tropisme hépatique, rénal et méningé.

Au Maroc cette maladie est mal connue et très peu d'études l'ont abordée.

Notre étude rétrospective a concerné une série de 69 observations colligées au service d'Hépatogastro-entérologie du C.H.U Hassan II de Fès. Nous avons analysé, à travers ces dossiers, les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de la leptospirose.

En effet, des facteurs de risque et une période de haute transmission ont pu être identifiés :

- La tranche d'âge la plus touchée se situait entre 15 et 25 ans.
- Le sexe masculin a été quasiment prédominant : 62 hommes pour 7 femmes.
- L'affection sévissait surtout pendant la période estivo- automnale.
- La contamination professionnelle a été représentée par diverses professions notamment les ouvriers et les agriculteurs, qui présentaient 29.5% (N=18/61) et 19.6% (N=12/61) respectivement.

Sur le plan clinique : la fièvre a été notée dans 97% des cas (67/69), les myalgies dans 87.5% des cas (42/48) et les céphalées dans 54 % des cas (27/50). Les quatre syndromes représentatifs de l'affection ont été retrouvés en proportions variables. Ainsi l'ictère est apparu comme étant un élément constant chez l'ensemble des malades. Le syndrome méningé a été observé dans 11.6% des cas (8/69), le syndrome hémorragique a été signalé chez 73.9% des malades (51/69) et l'insuffisance rénale chez 76.6% des malades (49/64). Une atteinte pulmonaire a été présente dans 47.8% des cas (33/69).

Le sérodiagnostic de Martin et Pettit a été réalisé chez 23 malades, soit 33.4% des cas. Il était positif dans 23.1% des cas.

79.7% des malades (N=55/69) ont bénéficié d'une antibiothérapie à base de Pénicilline G avec relais oral par les cyclines.

L'évolution a été favorable dans la majorité des cas (56 malades, soit 84.8% des cas). La persistance de séquelles a été observée chez 6 patients (9.1% des cas). Quatre décès ont été enregistrés, soit 6.1% des cas.

ملخص

داء البريميات اليرقاني النزيفي هو داء يتميز بتنوع الأعراض السريرية و انتشاء كبدي و كلوي و سحائي. في المغرب هذا المرض غير معروف بشكل كاف، حيث لم يتم التطرق إليه إلا في دراسات معدودة. دراستنا الاسترجاعية شملت عينة مكونة من 69 حالة سجلت بمصلحة أمراض الكبد والجهاز الهضمي التابعة لمستشفى الحسن الثاني بفاس. من خلال تحليل الخصائص الإحصائية، السريرية، البيولوجية و العلاجية لدى المرضى توصلنا إلى مجموعة من النتائج:

- فئة أعمار المرضى الأكثر إصابة تتراوح بين 15 - 25 سنة.
- الذكور أكثر إصابة بالمرض من الإناث: 62 رجلا مقابل 7 نساء.
- هذا الداء ينتشر بكثرة خلال فصل الصيف و الخريف.
- الإصابة بهذا المرض في ظروف العمل تتخلل مجموعة من المهن، خاصة منها العامل اليدوي و الفلاح اللذان يعتبران الأكثر عرضة لهذا الداء (29.5 % و 19.6 % على التوالي).
- على المستوى السريري، سجلت الحمى في 97% من الحالات (69/67)، الآلام العضلية عند 87.5% من الحالات (48/42)، و آلام الرأس عند 54% من الحالات (50/27). المتلازمات الأربع التي تمثل بكثرة هذا الداء سجلت بنسب متفاوتة، و هكذا فان اليرقان قد لوحظ في جميع الحالات، و المتلازمة السحائية عند 11.6% من الحالات (69/8)، المتلازمة النزيفية موجودة عند 73.9% من المرضى (69/51) ، و العجز الكلوي عند 76.5% من الحالات (64/49)، و الأصابة الرئوية عند 41.6% من المرضى (69/33).
- تم إجراء اختبار المصل لمارتن و بوتلي عند 23 مريض أي 33.4% من الحالات، حيث كان ايجابيا عند 23.1% من الحالات.
- 79.7% من المرضى (69/55) عولجوا بالمضادات الحيوية و ذلك باستعمال البنسيلين "ج"، تليها السيكلين متناولة عن طريق الفم.
- معظم الحالات المدروسة تماثلت للشفاء (84.8% من مجموع المرضى)، سجلت أربع وفيات، (أي ما يعادل 6.1% من الحالات)، مع ملاحظة بقاء بعض العلامات المرضية لدى ست مرضى (9.1% من الحالات).

Abstract

Leptospirosis is an affection which is characterized by a clinical polymorphism, with hepatic, renal and meningeal tropism.

In Morocco this disease is little known, and very few studies approached it.

Our retrospective study concerned a series of 69 observations for hospitalised patients at the service of Hepato-Gastro-enterology of the C.H.U Hassan II of Fez. We analyzed through these files epidemiologic, clinical, biological and therapeutic characteristics of leptospirosis.

Indeed, risk factors and a period of high transmission could be identified:

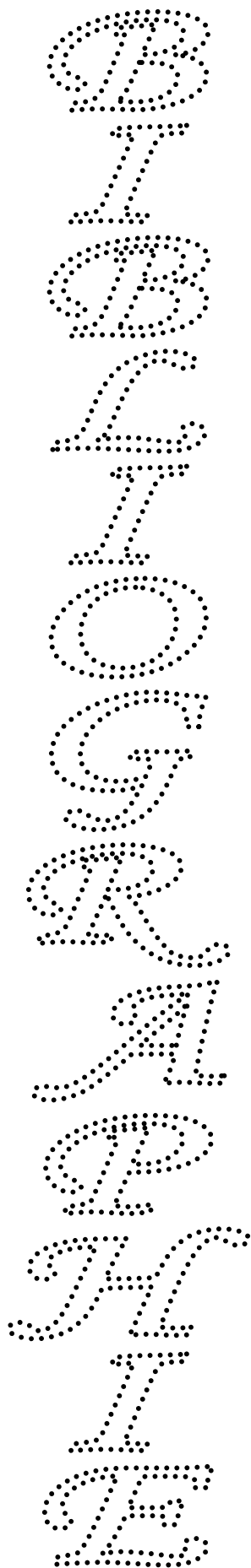
- The most touched age bracket ranges between 15 and 25 years.
- The male sex is almost prevalent: 62 men for 7 women.
- The affection prevails especially for the summer and autumnal period.
- The professional contamination is represented by various professions in particular the occupation of farmer who remains most exposed (19.6 %).

On the clinical level: fever is noted in 97% of the cases (67/69), myalgias in 87.5% of cases (42/48), and headaches in 54% of cases (27/50). The four syndromes representative of the affection are found in variable proportions. Thus the jaundice appeared a constant element, meningeal syndrome is observed at 11.6 % of cases (8/69), hemorrhagic syndrome was present in 73.9% of cases (51/69), and renal insufficiency at 76.5% of the patients (49/64). A pulmonary attack presents in 41.6% of the cases (33/69).

The serological diagnosis by Martin and Pettit test is carried out among 23 patients, i.e. 33.4% of cases. It is positive in 23.1% of cases.

79.7% of patients (55/69) profited from an anti biotherapy containing Penicillin G followed by oral cyclin.

The evolution was favorable in the majority of the cases (84.8% of the patients). Sequelaes was observed in six cases (9.1%). Four deaths, i.e. 6% of the patients, were recorded.



BIBLIOGRAPHIE

Références et bibliographie

1. Vijayachari P, Sugunan AP, Sharma S, Roy S, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Leptospirosis in the Andaman Islands. India. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 2008; 102: 117–122.
2. Merien F, Berlioz-Arthaud A. La leptospirose: une zoonose sous surveillance en nouvelle-caledonie et dans le pacifique. Revue Francophone des Laboratoires 2005; 374: 45–50.
3. Nardone A, Campèse C, Capek I. Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine Une étude cas-témoin. Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français 2000 ; 54p.
4. Michot JM, Lidove O, Boutboul D, Aguilar C, Merle H, Olindo S, Cabre P, Papo T. La leptospirose : une cause inhabituelle d'uvéite antérieure. La Revue de médecine interne 2007 ; doi: 10.1016/j.revmed.2007.03.008.
5. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control 2003; 122p.
6. Houpijian P, Perolat P, Baranton G, Brouqui P. Leptospiroses. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies infectieuses, 8-039-Q-10, 2002, 14 p.
7. Paul N. Levett T. Leptospirosis. Clinical Microbiology Reviews 2000; 14: 296–326.
8. Terpstra WJ. Historical perspectives in leptospirosis. Indian J Med Microbiol 2006; 24:316–320.
9. Rais H. la leptospirose à propos de 38 cas. Thèse de médecine, Rabat, 1997; n° 127, 97p.
10. Levillain A. La leptospirose aux Antilles. Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique, France, 2001; 49p.
11. Paul N. Levett T. Leptospirosis: A forgotten zoonosis? Clinical and Applied Immunology Reviews 2004; 4: 435–448.

12. Hickey PW, Demers D. Leptospirosis, e-medicineWeb MD, 2006; 9p. Accessible sur www.emedecine.com/ped/topic1298.htm.
13. McKenzie JG, Shoff WH. Leptospirosis in Humans, WebMD, 2006; Accessible sur www.emedecine.com/emerg/topic856.htm.
14. Gompf SG, Diaz JD. Leptospirosis, Web MD, 2006; Accessible sur www.emedecine.com/med/topic1283.htm.
15. Plank R., Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infection* 2000; 2: 1265–1276.
16. Sarkar U. et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66: 605–610.
17. Baranton G, Postic D. Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10: 162—170.
18. Centre Nationale de leptospirose. Leptospirose. Données de Institut Pasteur 2007 ; 2p.
19. Catalina P. Leptospirose et entreprises. Conduite à tenir 2004 ; 5p.
20. PEROLAT P. *Leptospira* 2003 ; 9p.
21. Brown PD, Carrington DG, Gravekamp C, Van de Kemp H, Edwards CN, Jones SR, Prussia PR, Garriques S, Terpstra WJ, Levett PN. Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. *Research in Microbiology* 2003; 154: 581–586.
22. Palaniappan RU, Ramanujam S, Chang YF. Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 284–292.
23. McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 376–386.
24. Meaudre É, Asencio Y, Montcriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, Goutorbe P. Immunomodulation au cours d'un cas de leptospirose grave avec défaillance multi viscérale : échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2007 ; Article in Press, Corrected Proof.

25. Pereira MM, Da Silva JJ, Pinto MA, Da Silva MF, Machado MP, Lenzi HL. Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. Am J Trop Med Hyg 2005; 72: 13-20.
26. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, Spinosa C, da Silva MV. Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response, Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2002; 44: 79-83.
27. Claudia de Abreu Fonseca, Marta Maria Geraldine Teixeira, Eliete Calo Romero, Fatima Mitiko Tengand, Marcos Vinicius da Silva, Maria Aparecida Shikanai-Yasuda. Leptospira DNA detection for the diagnosis of human leptospirosis. Journal of Infection (2006) 52, 15-22.
28. Agésilas F, Gey F, Monbrunt A, Combes JC, Llanas B, Schlossmacher P, Gaüzère BA. Leptospiroses de l'enfant à l'île-de-la-Réunion : à propos de 16 cas. Archives de pédiatrie 2005; 12: 1344-1348.
29. Mohan Rao A. Preventive measures for leptospirosis: Rodent control. Indian J Med Microbiol 2006; 24: 325-328.
30. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1999, 74 : 237-244.
31. G Pappas, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections International Journal of Antimicrobial Agents 2006; 28: 491-496.
32. Pappas G et al. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. International Journal of Infectious Diseases. Article in Press, Corrected Proof. 2007.
33. Cachay ER, Vinetz JM. A global research agenda for leptospirosis. J Postgrad Med 2005; 51:174-178.
34. Données de l'Observatoire Régional d'Epidémiologie de la Région Fès-Boulmane.
35. Mazzar Z, Bijjou A, Maniar S. Profil épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique de la leptospirose. A propos de 32 cas hospitalisés au niveau de l'hôpital Al Ghassani de Fès 2001; 25p.

36. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 52–59.
37. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory–confirmed cases, *Am J Trop. Med Hyg.* 2002; 66: 61–70.
38. Laurent D, Chirouze C, Galois AC, Lion C, May T, Rabaud C. La leptospirose : étude clinique et microbiologique à propos de 11 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: 42–47
39. Vieira ML, Gama–Simoes MJ, Collares–PereiraM. Human leptospirosis in Portugal: a retrospective study of eighteen years. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10: 378—386.
40. Fairuz A, Abdul Rani B, Ayu M, Hishamshah I. Epidemiology of human leptospirosis in Malaysia. 17th ECCMID / 25th ICC, (Kuala Lumpur, MY). Posters, 2005.
41. Raptis L., Pappas G., Akritidis N. Use of ceftriaxone in patients with severe leptospirosis. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006; 28: 259–261.
42. Berlioz–Arthaud A, Mérien F, Baranton G. 2007. Bilan de 5 années de surveillance biologique de la Leptospirose humaine en Nouvelle–Calédonie (2001–2005). *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2007; In press.
43. Yanagihara Y, Villanueva SYM, Yoshida S, Okamoto Y, Masuzawa T. Current status of leptospirosis in Japan and Philippines. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 2007; 30: 399–413.
44. Berlioz–Arthaud A, Kiedrzyński T, Singh N, Yvon JF, Roualen G, Coudert C, Uluiviti V. Multicentre survey of incidence and public health impact of leptospirosis in the Western Pacific. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 101: 714–721.
45. Yersin C, Bovet P, Me´Rien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): A population–based study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59: 933–940.

46. Sharma S, Vijayachari P, Sugunan AP, Natarajaseenivasan K, Sehgal SC. Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006; 74: 278–283.
47. Borel A, Nicolas X, Ansarf S, Le Berre R, Narbonne V, Pennec YL, Garré M. Particularités clinico-épidémiologiques de la leptospirose dans le Finistère. Analyse rétrospective de 22 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130–S169
48. Sekkach Y, Qaçif H, Jira M, El qatni M, El omri N, Ghafir D. Détresse respiratoire aiguë révélatrice d'une leptospirose pulmonaire sévère. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 48–51.
49. Kupek E, de Sousa Santos Faversoni MC, de Souza Philippi JM. The relationship between rainfall and human leptospirosis in Florianopolis, Brazil, 1991–1996. *Br J Infect Dis* 2000; 4: 131–134.
50. Bharadwaj R, Bal AM, Joshi SA, Kagal A, Pol SS, Garad G, *et al* . An urban outbreak of leptospirosis in Mumbai, India. *Jpn J Infect Dis* 2002; 55: 194–6.
51. Park SY *et al*. Brief Report: Leptospirosis after Flooding of a University Campus – Hawaii, 2004. *MMWR.* 2006; 55: 125–127.
52. Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Abdoel T, Smits HL. Evaluation of the clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42: 221–225.
53. Lhomme V, Grolier-Bois L, Jouannelle J, Elisabeth L. Leptospirose en Martinique de 1987 à 1992, bilan d'une étude épidémiologique, clinique et biologique. *Méd Mal Infect.* 1996; 26 : 94–98.
54. Ribeiro MA, Cliquet MG, Santos MGS. Leptospirosis: a problem for transfusion medicine? Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease 1997; 8: 185–189.
55. Hasnain SE, Ahmed N. Reflection & Reaction. Leptospirosis. *Infectious Diseases* 2004; 4.
56. Branda AP, Camargo ED, Da Silva ED, Silva MV, Abrao RV. Macroscopic Agglutination Test for Rapid Diagnosis of Human Leptospirosis. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3138–3142.

57. Batjom E, Koulmann P, Grasser L, Rousseau J-M. Une étiologie rare de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte : la leptospirose. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2005; 24: 637-639.
58. Taseva E, Christova I, Gladnishka T. Epidemiological, clinical and serological features of human leptospirosis in Bulgaria in 2005(Sofia, BG).
59. Patel BK, Gandhi SJ, Desai DC. Clinico-epidemiological aspect of leptospirosis in South Gujarat. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 322-325.
60. Swapna RN, Tuteja U, Nair L, Sudarsana J. Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 349-352.
61. Slack AT, Dohnt MF, Symonds ML, Smythe LD. The epidemiology of leptospirosis and the emergence of *Leptospira borgpetersenii* serovar Arborea in Queensland, Australia, 1998-2004, *Epidemiol. Infect* 2006; 11: 1-9.
62. Rodriguez-Gonzalez I, Fillonneau C, Blanchet B, Suard I, Catilina Pb, Andre-Fontaine G. Étude de l'efficacité du vaccin Spirolept® contre la leptospirose par la protection passive de rongeurs de laboratoire. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: 196-200.
63. Thornley TC, Baker M, Weinstein P, Maas E. Changing epidemiology of human leptospirosis in New Zealand, *Epidemiol. Infect* 2002; 128: 29-36.
64. Costa Ooteman M, Ravara Vago A, Cota Koury M. Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis. *Journal of Microbiological Methods* 2006; 65: 247-257.
65. Ganoza CA, Matthias MA, Collins-Richards D, Brouwer KC, Cunningham CB, et al. Determining Risk for Severe Leptospirosis by Molecular Analysis of Environmental Surface Waters for Pathogenic *Leptospira*. *PLoS Med* 2006; 3: e308.
66. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig. Eduardo Gotuzzo, and Joseph M Vinetz, Leptospirosis: a zoonotic disease of global Importance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 757-71.
67. Katz AR, Effler PV. "Probable" Versus "Confirmed" Leptospirosis: An Epidemiologic and Clinical Comparison Utilizing a Surveillance Case Classification. *Ann Epidemiol* 2003; 13:196-203.

68. Turhana V, Atasoyu EM, Kucukardali Y, Polat E, Cesur T, Cavuslu S. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage *Journal of Infection* 2006; 52: e1–e2
69. Richecoeur M, Klotz F, Nicand E. Ictères et maladies infectieuses. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Maladies infectieuses, 8–003–A–80, 2001, 9 p.
70. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1834–41.
71. Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis Presenting as Diffuse Alveolar Hemorrhage: Case Report and Literature Review. *Chest* 2003; 123: 639–643.
72. Covic A, Goldsmith DJA, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M. A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1128–1134.
73. Khosravi M, Bastani B. Acute Renal Failure Due to Leptospirosis in a Renal Transplant Recipient: A Brief Review of the Literature. *Transplantation Proceedings*, 2007; 39: 1263–1266.
74. Andrade L, Rodrigues AC, Talita Jr, Sanches RC, Souza RB, Seguro AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F586–F592.
75. Bishara J, Amitay E, Barnea A, et al: Epidemiological and clinical features of leptospirosis in Israel. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:50.
76. Chakurkar G, Vaideeswar P, Pandit SP, Divate SA. Cardiovascular lesions in leptospirosis: An autopsy study. *Journal of Infection*. The British Infection Society 2007; Article in Press, Corrected Proof.
77. Tramoni G, Clément HJ, Lopez F, Viale JP. Une cause inhabituelle d'hémorragie de la délivrance : la leptospirose An unusual case of post partum haemorrhage: leptospirosis infection. *Revue Francophone des Laboratoires* 2007 ; 2007 : 17.

78. Turhan V, Guney Senol M, Sonmez G, Oncul O, Cavuslu S, Tanridag O. Cerebral venous thrombosis as a complication of leptospirosis. *Journal of Infection* 2006; 53: e247ee249.
79. Bharucha NE, Bharucha EP. Infections of nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al, editors. *Neurology in clinical practice*. Boston: ButterworthHeinemann; 2000. p. 1074e5.
80. Panicker JN, Mammachan R, Jayakumar RV. Primary neuroleptospirosis. *Post Grad Med J* 2001; 77: 589 e 90.
81. Grossi O, Bouteille D, Raffi E. UNE CAUSE RARE DE POLYRADICULONEVRITE AIGUE. *Médecine et maladies infectieuses* 2004 ; 34: S130–S169.
82. Maldonado F, Portier H, Kisterman JP. Bilateral facial palsy in a case of leptospirosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36: 386—388.
83. Sharma OP, Eltahir N, Roy M. Facial palsy in a patient with leptospirosis: causal or accidental. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16: 104–106.
84. Souza AL, Sztajnbok J, Spichler A, Carvalho SM, Penalva de Oliveira AC, Seguro AC. Peripheral nerve palsy in a case of leptospirosis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2006; 100: 701—703.
85. Finsterer J, Stöllberger C, Sehnal E, Stanek G. Mild leptospirosis with three-year persistence of IgG- and IgM-antibodies, initially manifesting as carpal tunnel syndrome. *Journal of Infection* 2005;51: E67–E70
86. Semiz UB, Turhan V, Basoglu C, Oner O, Ebring S, Cetin M. Leptospirosis presenting with mania and psychosis: four consecutive cases seen in a military hospital in Turkey. *The International Journal of Psychiatry in Medicine* 2005; 35: 299 – 305.
87. Clarissou J, Le Calvez J-F, Desbouchages L, Ayoub N, Troche G, Priolet B, Bruneel F, Guézennec P, Petitpretz P, Bedos J-P. Leptospirose ictéro-hémorragique «post traumatique» compliquée d'insuffisance respiratoire aiguë. *Rev Mal Respir* 2003 ; 20 : 609–13.
88. Wagenaar JFP, Vries PJ, Hartskeerl RA. Leptospirosis with Pulmonary Hemorrhage, Caused by a New Strain of Serovar Lai: Langkawi. *J Travel Med.* 2005; 11: 379–382.

89. Márquez–Martín E, Valera–Bestard B, Luque–Márquez R, Alarcón–González A. Lung Involvement in Leptospirosis. *Arch Bronconeumol.* 2006; 42: 202–204.
90. Arokianathana D, Trowera K, Poobonib S, Sosnowskib A, Mossa P, Thakera H. Leptospirosis: a case report of a patient with pulmonary haemorrhage successfully managed with extra corporeal membrane oxygenation. *Journal of Infection* 2005; 50: 158–162.
91. Tattevin P, Jauréguiberry S, Dupont M, léveiller G, Flicoteaux R, Arvieux C, Michelet C. Leptospirose avec atteinte respiratoire: Etude Retrospective de 9 patients. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34: S130–S169.
92. Singh SS, Vijajachari P, Sinha A et al. Clinico–epidemiological study of hospitalised cases of severe leptospirosis. *Indian J Med Res* 1999; 109: 94–99.
93. Paz A , Krimerman S, Potasman I. Leptospirosis masquerading as infectious enteritis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2004; 2: 89–91.
94. Othman N, Intan HI, Yip CW, Alias M, Amran F. Severe Leptospirosis with Unusual Manifestation. *Journal of Tropical Pediatrics* 2007; 53: 55–58.
95. Erdinc FS, Koruk ST, Hatipoglu CA, Kinikli S, Demiroz AP. Three cases of anicteric leptospirosis from Turkey: Mild to severe complications. *Journal of Infection* 2006; 52: e45–e48.
96. Dupont H, Dupont–Perdrizet D, Perie JL, Zehner–Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality, *Clin Infect Dis* 1997; 25: 720–724.
97. Libbrecht E, Simon G, Soto B, Croix JC, Roger M, Fur A. CAS GROUPES DE LEPTOSPIROSE DANS L'AUBE RETOUR SUR UN ETE CANICULAIRE. *Médecine et maladies infectieuses* 2004 ; 34: S130–S169.
98. Maas E, Jones M. Leptospirosis in New Zealand: Epidemiology and Diagnosis. *Lab link* 2000; 8.
99. Marotto PC, Marotto MS, Santos DL, Souza TN, Seguro AC, Outcome of leptospirosis in children, *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1997; 56: 307–310.
100. Taoudi ND, Maslin J, Dubrous P, Garnotel E. Apports et limites des sérologies bactériennes en pathologie infectieuse. *Revue Française des Laboratoires* 2004 ; N ° 366.

101. Agudelo-Flórez P, Restrepo M, Lotero MA. Evaluation of indirect immunofluorescence assay for diagnosis of human leptospirosis. *Biomedica*. 2006; 26: 216–23.
102. Smits HL, Eapen CK, Sugathan S, Kuriakose M, Hussein Gasem M, Yersin C, Sasaki D, Pujiato B, Vestering M, Abdoel TH, Gussenhoven GC. Lateral-Flow Assay for Rapid Serodiagnosis of Human Leptospirosis. *Clin Diagn Lab Imm* 2001; 43: 166–169.
103. Kerr C, Venter A. Simple leptospirosis test. *Trends in microbiology* 2001; 9: 313.
104. Guarner J, Shieh W, Morgan J, Bragg SL, Bajani MD, Tappero JW, Zaki SR. Leptospirosis mimicking acute cholecystitis among athletes participating in a triathlon. *Human Pathology* 2001; 32 : 750–752.
105. Chong VH, Goh SK. Leptospirosis Presenting as Acute Acalculous Cholecystitis and Pancreatitis. *Annals Academy of Medicine* 2007; 36: 3.
106. Anselmo M, De Leo P, Calcagno G, Donelli E, Tirotta A, Menardo G. Ceftazidime in the treatment of Weil's disease. *Infez Med* 2000; 8: 106–9 [in Italian].
107. Ghouse M, Maulana AB, Mohamed Ali MG, Sarasa VD. A two-year study of the efficacy of azithromycin in the treatment of leptospirosis in humans. *Indian J Med Microbiol* 2006; 24: 345–346
108. Aggelos Stefos, Sarah P. Georgiadou, Chrisoula Gioti, Argirios Loukopoulos, Maria Ioannou, Spyros Pournaras, Georgios N. Dalekos. Leptospirosis and pancytopenia: two case reports and review of the literature. *Journal of Infection* 2005; 51: e277–e280.
109. Daniel A. Athanazio, Cleiton S. Santos, Andréia C. Santos, Flàvia W.C. McBride, Mitermayer G. Reis. Experimental infection in tumor necrosis factor alpha receptor, interferon gamma and interleukin 4 deficient mice by pathogenic *Leptospira interrogans* *Acta Tropica* 2008; 105: 95–98.
110. Trivedi SV, Chavda RK, Wadia PZ, Sheth V, Bhagade PN, Trivedi SP et al. The role of glucocorticoid pulse therapy in pulmonary involvement in leptospirosis. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 901–903.

111. Shenoy VV, Nagar VS, Chowdhury AA, Bhalgat PS, Juvele NI. Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone, *Postgrad Med J* 2006; 82: 602–606.
112. Pea L, Roda L, Boussaud V, Lonjon B. Desmopressin therapy for massive hemoptysis associated with severe leptospirosis. *Am. J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 726–8.
113. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000; 13: 249–255.
114. Direction générale de la santé Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. Édition 2006.
115. Koizumi N, Watanabe H. Leptospirosis vaccines: Past, present, and future. *J Postgrad Med* 2005; 51:210–4.
116. Chang Y, Chen C-S, Palaniappan RUM, He H, McDonough SP, Barr SC. Yan W, Faisal SM, Pan M, Chang C-F. Immunogenicity of the recombinant leptospiral putative outer membrane proteins as vaccine candidates *Vaccine* 2007; 25: 8190–8197
117. Revue Francophone des Laboratoires. The OmpA-like protein Lea22 is essential for leptospiral virulence. *PLoS Pathogens* 2007. 2007 ; N°396# 1 7.

A

N

N

E

X

E

67

ANNEXE

Leptospirose ictéro-hémorragique : à propos de 69 cas.

I- Identité :

NE : NO :

Nom et prénom :

Age :

Sexe : ☐ M ☐ F

Profession :

Origine :

Adresse :

Milieu : ☐ U ☐ R

Province :

Date d'hospitalisation :

Date de sortie :

Tel :

Référé : Non

Si OUI : ☐ Centre de santé
☐ Autre hôpital
☐ Privé
☐ Réanimation

➤ Milieu professionnel

➤ Au foyer

➤ Bain maure

➤ Autre lieu :

2- Notion de contact avec une eau pouvant être contaminée.

Oui Non ND

Si oui :

↳ Nature de cette eau

1-eau stagnante

2-Oued et ses bords

3-Irrigation 4-eaux usées

5-Autres.....

↳ Circonstances de cette exposition

➤ Travail de terre

Oui Non ND

➤ Autres (sports nautiques, professionnelle)

.....

3- Blessure ou écorchure dans le mois précédant la maladie.

Oui Non ND

4-Notion de déplacement/ rassemblement collectif :

↳ Voyage Oui Non ND

Si oui, ->date :

->Lieu :

5-Mode d'approvisionnement en eau au foyer :

➤ Branché au réseau

➤ Puits

➤ Oued

➤ Source

➤ ND

II- Facteurs de risque :

1-Notion de contact/exposition direct avec un animal :

Oui Non ND

↳ Si oui de quel animal s'agit-il ?

Rats Chiens Bovins

Ovins Caprins Autres

↳ Importance de cette exposition :

➤ Manipulation d'un animal

Vivant : Oui Non ND

Après abattage Oui Non ND

➤ Contact avec les urines

d'animaux

Oui Non ND

➤ Autre.....

↳ Lieu de cette exposition :

➤ Exploitation agricole

➤ Elevage

6-Fréquentation de bains maures :

Oui Non ND

Si oui : Fréquence par semaine...

II- ANTECEDENTS :

☞ Insuffisance hépatique/cirrhose

Oui Non ND

☞ Insuffisance rénale

Oui Non ND

☞ Diabète Oui Non ND

☞ Hémopathie Oui Non ND

☞ Cancer Oui Non ND

☞ Maladie auto-immune

Oui Non ND

☞ Déficit immunitaire

Oui Non ND

☞ Vaccination contre la leptospirose

Oui Non ND

➤ Si oui, Date de 1^{ere} vaccination

Rappel :

Autres.....

III- Données cliniques :

☞ Délai de consultation

☞ Diagnostic à l'admission :

☞ Durée de séjour :.....

☞ Saison d'admission :

Eté printemps

Hiver automne

☞ Début brutal Oui Non ND

IV- Manifestations cliniques :

1-Signes généraux :

☞ Fièvre Oui Non ND

Si oui, T° ≥ 39: Oui Non ND

☞ Céphalées Oui Non ND

☞ Myalgies Oui Non ND

☞ Suffusion conjonctivale bilatérale

Oui Non ND

☞ Eruption cutanée Oui Non ND

☞ Prostration Oui Non ND

☞ Autres.....

2-Atteinte rénale :

☞ Oligo-anurie Oui Non ND

☞ Polyurie Oui Non ND

☞ Hématurie Oui Non ND

☞ Autres :.....

3-Atteinte hépatique :

☞ Ictère Oui Non ND

☞ Hépatomégalie Oui Non ND

☞ Autres.....

4-atteinte neurologique :

☞ Raideur de la nuque

Oui Non ND

☞ Photophobie Oui Non ND

☞ Vomissements Oui Non ND

☞ Troubles de conscience

Oui Non ND

☞ Convulsion Oui Non ND

☞ Autres.....

5-Signes hémorragiques :

☞ Digestifs Oui Non ND

☞ Purpura Oui Non ND

☞ Epistaxis Oui Non ND

☞ Gingivorragie

Oui Non ND

☞ Autres

6-Atteinte Pulmonaire :

☞ Toux Oui Non ND

☞ Hémoptysie Oui Non ND

☞ Dyspnée Oui Non ND

☞ Signes radiologiques

Oui Non ND

☞ Autres

7-Atteinte cardio-vasculaire :

☞ Pouls :

☞ Insuffisance cardiaque

Oui Non ND

☞ Collapsus /hypoTA

Oui Non ND

☞ Signes ECG

Oui Non ND

☞ Myocardite aiguë

Oui Non ND

☞ Autres

8-Atteinte oculaire :

☞ Uvéite Oui Non ND

Si oui: uni ou bilatérale

☞ Conjonctivite Oui Non ND

V- Bilan biologique :

☞ Type de prélèvement

Sang

➤ Hyperleucocytose Oui Non ND

➤ Taux de GB :.....

PNN :.....

➤ Thrombopénie Oui Non ND

Si oui, taux Plq.....

➤ VS accélérée Oui Non ND

➤ CPK augmentées Oui Non ND

➤ Cytolyse hépatique

(transaminases $\geq 2 \times N$) Oui Non ND

Si oui : GOT.....*N

GPT.....*N

➤ Bilirubine c,gGT

Oui Non ND

➤ Créatinine sanguine augmentée

Oui Non ND

➤ Sérologie (Martin et petit)

→ Faite → Non faite

Si oui : positive Négative

➤ Hémoculture Oui Non ND

➤ Autres (sérologie HVB).....

Urines

➤ Hématurie Oui Non ND

➤ Protéinurie Oui Non ND

➤ Cylindres Oui Non ND

➤ Autres.....

LCR

➤ PL faite Oui Non ND

Si oui :

➤ hypercellularité Oui Non ND

➤ Hyperalbuminorachie
Oui Non ND

➤ Examen direct

Si oui : positif Négatif

➤ Culture

Si oui : positive Négative

➤ Autres.....

VI- Traitement :

☞ Antibiothérapie

Oui Non

Si oui: Date de début de traitement..

Nature.....

Posologie.....

Durée

☞ Traitement immunologique

(corticothérapie, anti-TNF)

Oui Non ND

☞ Symptomatique (Transfusion,
dialyse..)

Oui Non ND

.....

☞ Autres.....

VII- Evolution:

↳ Guérison.

↳ Séquelles :

↳ Décès.

Si oui, préciser la cause :

.....

جامعة سيدي محمد بن عبد الله
كلية الطب و الصيدلة بفاس



أطروحة رقم 08/061

سنة 2008

داء البريميات اليرقاني النزيفي
بخصوص 69 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2008/04/17

من طرف

الآنسة لمراني علوي غيثة
المزداة في 1982/07/02 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

داء البريميات - يرقان - متلازمة نزيفية - علاج بالمضادات الحيوية

الجنة

الرئيس	السيد شكيب النجاري
	أستاذ في
المشرف	السيد سيدي عادل الإبراهيمي
	أستاذ في
أعضاء	السيد محمد العبقرى
	أستاذ في
	السيد محمد ختوف
	أستاذ مبرز في الإنعاش الطبي

