

UN NOUVEAU REGARD SUR LA LEPTOSPIROSE HUMAINE

A NEW LOOK ON HUMAN LEPTOSPIROSIS

Par Edouard TUAILLON⁽¹⁾ et Syvie ZIDA⁽²⁾
(Communication présentée le 18 janvier 2018,
Manuscrit accepté le 8 mai 2019)

RÉSUMÉ

En 1918 Martin et Pettit démontraient la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades atteints de leptospirose. Un siècle plus tard, alors que la réaction d'agglutination-lyse reste la technique de référence pour la confirmation des cas, cette zoonose mériterait qu'on lui prête un regard plus attentif tant son impact demeure important dans le monde. La leptospirose est une infection dont les présentations cliniques constituent un continuum, allant des formes asymptomatiques aux formes les plus sévères conduisant au décès. L'incidence de la leptospirose dans les zones climatiques tropicales semi-arides comme en Afrique de l'Ouest semble sous-estimée mais les données disponibles sont rares. Une étude réalisée au Burkina Faso par le Centre Muraz montre que la leptospirose constitue une des causes d'ictère fébrile observées dans ce pays. Il est indispensable de mettre en place des programmes spécifiques de recherche et de prise en charge de cette zoonose négligée. Le réseau francophone sur les maladies tropicales négligées a retenu la leptospirose comme une des infections prioritaires dans une approche One Health pour les années 2019-2020.

Mots-clés : Leptospirose, diagnostic, Afrique.

ABSTRACT

In 1918 Martin and Pettit demonstrated the presence of agglutinating antibodies in the serum of patients with leptospirosis. A century later, while the agglutination-lysis reaction remains the gold standard for case confirmation, this zoonosis needs a renewed look tacking into account the burden of leptospirosis over the world. Leptospirosis severity constitutes a continuum ranging from asymptomatic forms to the most severe forms leading to the death. The incidence of leptospirosis in semi-arid tropical climates - such as in West Africa - seems significant even though scarce data are available. In a study conducted in Burkina Faso we observed that leptospirosis is one of the causes of febrile jaundice observed in this country. It is essential to set up specific research and management programs for this neglected zoonosis.

Key-Words: Leptospirosis, diagnostic, Africa.

INTRODUCTION

La leptospirose humaine est une des principales zoonoses dans le monde. En 1918 Martin et Pettit démontraient la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades par la mise en évidence de la réaction d'agglutination-lyse. En 2018 - soit exactement un siècle plus tard - cette méthode constitue toujours le test de confirmation de référence pour la leptospirose. Longtemps considérée comme une maladie sévère associée à des situations d'exposition en zones tropicales humides, il doit être tenu

compte de la prévalence importante de la leptospirose dans des zones climatiques semi-arides, de l'augmentation de l'incidence rapportée en zone tempérée depuis quelques années (Bourhy et al. 2017; ECDC, 2016), et du grand nombre de cas modérément symptomatiques entraînant une sous-estimation de l'incidence réelle de cette infection. Les leptospire, bactéries spiralées mobiles aérobies, appartiennent à l'ordre des *Spirochaetales*. Le genre *Leptospira* comprend des espèces saprophytes et des espèces

(1) Pathogenesis and control of chronic infections, UMR 1058 Université de Montpellier ; CHU de Montpellier, France.

Email : e-tuillon@chu-montpellier.fr

(2) Centre Muraz, Bobo Dioulasso, Burkina Faso.

pathogènes dont *L. interrogans*. L'homme est un hôte accidentel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques, rongeurs et surtout le rat, mais aussi animaux d'élevage, chiens, chevaux. Les leptospires pénètrent dans l'organisme *via* des plaies cutanées, ou lors d'exposition des muqueuses avec un environnement contaminé ou avec un animal porteur.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la leptospirose demeure incomplètement comprise. La pathogénicité résulte des effets directs de la bactérie et de l'immunopathogénicité secondaire. Les analyses par PCR du sang durant la phase bactériémique ont montré des niveaux de leptospirémie parfois supérieurs à un million par ml de sang (Agampodi *et al.* 2012). Les charges bactériennes $> 10^4$ bactéries/ml seraient de mauvais pronostic (Segura *et al.* 2005). Ces bactériémies très élevées sont également rapportées dans les fièvres récurrentes, autres infections à spirochètes. Un défaut de reconnaissance du lipopolysaccharide des spirochètes par les défenses innées de l'organisme, et en particulier par le Toll Like Receptor 4 (TLR4) chez l'humain serait impliqué dans la réponse insuffisante de l'hôte (Werts *et al.* 2001). Les leptospires ont un tropisme particulier pour le foie, les reins, l'endothélium vasculaire et les poumons (Sato & Coburn, 2017). L'infection induit alors une réponse inflammatoire particulièrement forte avec libération de grande quantité de cytokines pro-inflammatoires et une forte élévation de la protéine C réactive (CRP).

CLINIQUE

La durée de la phase d'incubation chez l'homme a été déterminée avec précision grâce aux cas d'infections groupées liées à des expositions simultanées lors de compétitions sportives en eau douce contaminée (Morgan *et al.* 2002 ; Sejvar *et al.* 2003). La durée de la phase d'incubation est en moyenne de 10 jours avec des extrêmes de 3 à 30 jours. La présentation clinique de la leptospirose symptomatique est classiquement décrite comme biphasique avec une première période caractérisée par un syndrome pseudo-grippal auquel fait suite une phase inconstante où peuvent survenir l'ictère, l'insuffisance rénale aiguë et l'atteinte pulmonaire, qui surviennent isolément ou de manière combinée. Dans la phase précoce, la fièvre et les frissons constituent des signes cliniques les plus fréquents; les céphalées et les myalgies diffuses sont évocatrices mais guères plus spécifiques. La phase secondaire est plus caractéristique avec possibles atteintes hépato-rénales et pulmonaires. Une hémorragie sous conjonctivale - assez spécifique mais rare - peut être observée. Le score de Faine est un score diagnostique de la leptospirose recommandé depuis 1982 par l'Organisation Mondiale de la Santé. La version actualisée du score de Faine combine des éléments cliniques, d'exposition et biologiques (Bandara *et al.* 2016). Le diagnostic avec le score de Faine est utile pour les études sur la leptospirose humaine mais présente des limites importantes en pratique clinique car il est souvent tardif alors que l'initiation thérapeutique rapide doit être basée sur des éléments précoces.

De même, la réalisation des analyses du diagnostic *in vitro* - PCR nécessitent d'évoquer précocement la leptospirose sur de simples éléments de suspicion.

L'âge au-delà de 40 ans et surtout au-delà de 60 ans constitue un facteur de risque de formes sévères et de mortalité (Haake & Levett, 2015). Parmi les autres facteurs associés à la mortalité, il faut particulièrement souligner la détresse respiratoire aiguë (Paganin *et al.* 2007). L'insuffisance rénale aiguë est également associée à la mortalité mais à condition d'un accès à l'épuration extra-rénale, la survie et la récupération de la fonction rénale sont la règle.

LES FORMES PEU SYMPTOMATIQUES DE LEPTOSPIROSE : LA PART CACHÉE DE L'ÉPIDÉMIE

Il est difficile d'estimer la fréquence de survenue des complications viscérales parmi les cas de leptospirose, car de nombreuses infections passent inaperçues étant confondues avec d'autres infections tropicales de présentation similaire comme le paludisme, les arboviroses, la typhoïde. Quelle est la part de ces infections pauci-symptomatiques parmi les cas de leptospirose ? Des données de séroprévalence suggèrent que dans certaines zones tropicales humides une part importante de la population présente des anticorps dirigés contre les leptospires. Ainsi en Thaïlande près d'un tiers de la population des jeunes adultes masculins serait positif pour les IgG anti-leptospires (Gonwong *et al.* 2017). Une étude des IgG anti-leptospires chez des enfants vietnamiens âgés de 7 à 13 ans rapporte un taux de séropositivité de près de 10% sur une période de suivi de deux ans (Thai *et al.* 2008). Ces données soulignent les taux élevés de présence d'anticorps dirigés contre la bactérie alors que les mortalités et morbidités liées à la leptospirose demeurent en proportion relativement faibles (Costa *et al.* 2015). L'étude de cas groupés lors d'exposition collective met en évidence la rareté relative des complications viscérales. Lors d'une épidémie ayant touché 24 travailleurs saisonniers en Allemagne, il était noté une atteinte rénale dans un seul cas et un ictère pour trois cas (Desai *et al.* 2009). L'exploration des cas survenus lors des manifestations sportives en eau vive rapporte de manière très majoritaire des cas non compliqués où prédomine un syndrome pseudo grippal. À l'extrême du spectre de la physiopathologie de la leptospirose, la possibilité d'un portage chronique asymptomatique de la leptospirose chez l'homme est débattue, des études ont rapporté un portage urinaire asymptomatique chez des sujets fortement exposés à la leptospirose (Ganoza *et al.* 2010 ; Sivasankari *et al.* 2016).

LA LEPTOSPIROSE UNE INFECTION NÉGLIGÉE DANS LE MONDE ; UNE INFECTION IGNORÉE EN AFRIQUE.

Dans le monde, il est estimé qu'environ un million de cas symptomatiques de leptospirose humaine surviennent chaque

année, entraînant environ 60 000 décès (Costa *et al.* 2015). De rares données épidémiologiques existent en Afrique, en particulier en Afrique de l'Ouest. Des observations suggèrent que la leptospirose pourrait être beaucoup plus répandue dans cette zone du monde qu'on ne le pensait (De Vries *et al.* 2014 ; Allan *et al.* 2015). Des cas de leptospirose ont été rapportés dans diverses régions d'Afrique de l'Ouest, chez des rongeurs, le bétail et chez l'Homme (Hogerzeil *et al.* 1986; Onyemelukwe *et al.* 1993; Ngbede *et al.* 2012; Awosanya *et al.* 2013 ; Houemenou *et al.* 2013 ; Isa *et al.* 2014 ; Dobigny *et al.* 2015). Des enquêtes sont nécessaires y compris dans les zones semi-arides qui étaient considérées jusqu'à présent comme peu concernées par la leptospirose. Au Burkina Faso, le climat est caractérisé par l'alternance d'une saison des pluies entre mai et mi-octobre et une saison sèche de mi-octobre à avril. La durée de la saison des pluies n'est pas homogène à travers le pays, avec une période plus courte dans le nord et l'est que dans le sud-ouest. Dans une étude récente, nous avons évalué l'implication de la leptospirose comme pathogène impliqué dans les cas d'ictères fébriles au Burkina Faso (Zida *et al.* 2018). L'étude a été réalisée au Centre Muraz à Bobo Dioulasso, qui héberge le laboratoire de référence chargé de la surveillance nationale de la fièvre jaune. Dans le cadre d'une étude exhaustive de l'étiologie de la maladie ictérique fébrile d'origine inconnue, des échantillons provenant de patients adultes et d'enfants, collectés entre de janvier 2014 et juillet 2015, ont été testés rétrospectivement pour la leptospirose. Parmi 781 échantillons, 45 (5,6%) étaient positifs pour les IgM anti-leptospire par ELISA et parmi ces échantillons, 23 (2,9%) sérologies ont été confirmées par le test de microagglutination au seuil de 1/400 et ont par conséquent été considérées comme des cas de leptospiroses aiguës confirmées. Les sérogroupes réactifs prédominants étaient Ballum et Grippytyphosa. La leptospirose aiguë a été également confirmée par PCR dans quatre échantillons supplémentaires testés négatifs par ELISA. Les cas de leptospirose survenaient plus fréquemment pendant la saison des pluies que pendant la saison sèche. Les régions situées au sud-ouest du pays étaient les plus touchées. La leptospirose apparaît comme une cause significative de maladie fébrile ictérique, suggérant que cette maladie est probablement endémique au

Burkina Faso. Une publication récente a estimé sur la base de modélisation que certains pays d'Afrique de l'Ouest, y compris dans les régions semi-arides, avait un taux d'invalidité (DALYs: Disability Adjusted Life Years) en raison de la leptospirose parmi les plus élevés (Torgerson *et al.* 2015). Des études menées au Ghana chez des patients présentant une maladie fébrile sans cause évidente de fièvre ont trouvé une fréquence de 3,2% de leptospirose confirmée chez les patients ictériques et de 7,8% des cas probables (De Vries *et al.* 2014). Des études menées au Sénégal et au Mali ont montré que les bovins, les porcs et les moutons sont fréquemment infectés (Niang *et al.* 1994 ; Riel *et al.* 2014). Une étude a montré que les rongeurs vivants dans les zones d'agricoles urbaines de Niamey, au Niger étaient fréquemment porteurs (Dobigny *et al.* 2015). Au Burkina Faso, les secteurs de l'agriculture et de l'élevage représentent 30% du produit intérieur brut (PIB) et constituent l'épine dorsale de l'économie avec environ 80% de la population active dépendant de ces activités (Ministry of Agriculture, Agri-Food and Forestry, 2015; Ministry of Animal Resources, 2010). Par conséquent, l'exposition humaine aux leptospires est probablement fréquente. Le groupe d'âge de 10 à 29 ans était le plus touché. Cette observation n'est pas inattendue car la population du Burkina Faso est jeune avec près des deux tiers de la population âgée de moins de 25 ans (National Institute of Statistics and Demography in Burkina Faso, 2006).

CONCLUSION

Des études sont nécessaires pour explorer les réservoirs animaux et les facteurs de risque associés à la leptospirose humaine dans les zones semi-arides. Une meilleure connaissance de la leptospirose par les cliniciens est indispensable pour en améliorer le diagnostic et la prise en charge tant dans les zones tempérées que dans les zones tropicales. Il est indispensable de mettre en place des programmes spécifiques de recherche et de prise en charge de cette zoonose négligée. Le réseau francophone sur les maladies tropicales négligées a retenu la leptospirose comme une des infections prioritaires comme thématique de travail dans une approche One Health pour les années 2019-2020.

BIBLIOGRAPHIE

- Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1249–1255.
- Allan KJ, Biggs HM, Halliday JE, Kazwala RR, Maro VP, Cleaveland S, *et al.* Epidemiology of Leptospirosis in Africa: A Systematic Review of a Neglected Zoonosis and a Paradigm for 'One Health' in Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015 Sep 14;9(9):e0003899. Erratum in: *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 10(3):e0004552
- Awosanya EJ, Nguku P, Oyemakinde A, Omobowale O. Factors associated with probable cluster of leptospirosis among kennel workers in Abuja. *Nigeria Pan Afr Med J* 2013;16: 144.
- Bandara K, Weerasekera MM, Gunasekara C, Ranasinghe N, Marasinghe C, Fernando N. Utility of modified Faine's criteria in diagnosis of leptospirosis. *BMC Infect Dis*. 2016 ;16: 446.
- Bourhy P, Septfons A, Picardeau M. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(8-9):131-7.
- Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0003898.
- De Vries SG, Visser BJ, Nagel IM, Goris MG, Hartskeerl RA, Grobusch MP. Leptospirosis in Sub-Saharan Africa: a systematic review. *Int J Infect Dis*. 2014; 28:47–64.
- Desai S, van Treeck U, Lierz M, Espelage W, Zota L, Sarbu A, *et al.* Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007. *Clin Infect Dis*. 2009;48: 691-7.
- Dobigny G, Garba M, Tatard C, Loiseau A, Galan M, Kadaouré I, *et al.* Urban market gardening and rodent-borne pathogenic *Leptospira* in arid zones: a case study in Niamey, Niger. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9:e0004097.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Leptospirosis. Stockholm: ECDC 2016. Disponible à : https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/leptospirosis_0.pdf. Consulté le 09/05/2019.
- Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Cespedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM. Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4: e612
- Gonwong S, Chuenchitra T, Khantapura P, Islam D, Ruamsap N, Swierczewski BE, *et al.* Nationwide Seroprevalence of Leptospirosis among Young Thai Men, 2007-2008. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97:1682-1685.
- Haake DA & Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387: 65-97.
- Hogerzeil HV, De Geus A, Terpstra WJ, Korver H, Ligthart GS. Leptospirosis in rural Ghana: Part 2, current leptospirosis. *Trop Geogr Med* 1986; 38:408–14.
- Houemenou G, Ahmed A, Libois R, Hartskeerl RA. *Leptospira spp.* prevalence in small mammal populations in Cotonou, Benin. *ISRN Epidemiology* 2013; 2013:8.
- Isa SE, Onyedibe KI, Okolo MO, Abiba AE, Mafuka JS, Simji GS, *et al.* A 21-year old student with fever and profound jaundice. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; 8:e2534.
- Ministry of Agriculture, Agri-Food and Forestry - Agricultural policies across the World. Fiche pays - Burkina Faso; 2015 [cited 14 Jul 2016]. Disponible à : http://agriculture.gouv.fr/sites/minagri/files/fichepays2014-burkina-faso_cle499519.pdf Consulté le 09/05/2019.
- Ministry of Animal Resources. National Policy for Sustainable Livestock Development in Burkina Faso. 2010-2025. September 2010. Disponible à : <http://www.legiburkina.bf/Les%20politiques%20sectorielles/POLITIQUE%20DE%20DEVELOPPEMENT%20DURABLE.pdf>
- Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, *et al.* Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:1593–1599.
- National Institute of Statistics and Demography in Burkina Faso. Census of Population and Housing. 2006. [Cited Jul 2008]. Disponible à : http://www.insd.bf/documents/publications/insd/publications/resultats_enquetes/autres%20eng/Resultats_definitifs_RGPH_2006.pdf Consulté le 09/05/2019.
- Ngbede EO, Raji MA, Kwanashie CN, Okolocha EC, Momoh AH, Adole EB, *et al.* Risk practices and awareness of leptospirosis in an abattoir in northwestern Nigeria. *Sci J Vet Adv* 2012; 1:65–9.
- Niang M, Will LA, Kane M, Diallo AA, Hussain M. Seroprevalence of leptospiral antibodies among dairy-cattle kept in communal corrals in periurban areas of Bamako, Mali, West Africa. *Prev Vet Med* 1994; 18:259-65.
- Onyemelukwe NE. A serological survey for leptospirosis in the Enugu area of eastern Nigeria among people at occupational risk. *J Trop Med Hyg* 1993; 96:301–4.
- Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G, *et al.* Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med*. 2007; 33:1959-66.
- Riel J, Baylet R, Rioche M. Seroepidemiological surveys on leptospirosis of livestock in Senegal. *Villes Journ Med Dakar* February 1973. Reference in *Int J Infect Dis*. 2014; 28:47–64.
- Sato H & Coburn J. *Leptospira interrogans* causes quantitative and morphological disturbances in adherens junctions and other biological groups of proteins in human endothelial cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017; 11:e0005830.
- Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, *et al.* Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:343–351.
- Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, Bettinger J, Bajani M, Bragg S, *et al.* Leptospirosis in “eco-challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9:702–707.
- Sivasankari K, Shanmughapriya S, Natarajaseenivasan K. Leptospiral renal colonization status in asymptomatic rural population of Tiruchirapalli district, Tamilnadu, India. *Pathog Glob Health*. 2016; 110:209-15.
- Thai KT, Nga TT, Phuong HL, Giao PT, Hung le Q, Binh TQ, *et al.* Seroepidemiology and serological follow-up of anti-leptospiral IgG in children in Southern Vietnam. *Acta Trop*. 2008;106:128-31.
- Torgerson PR, Hagan JE, Costa F, Calcagno J, Kane M, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global burden of leptospirosis: estimated in terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9: e0004122.
- Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang T-H, Kravchenko V, Saint Girons I, *et al.* Leptospiral endotoxin activates cells via a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*. 2001; 2:346–352.
- Zida S, Kania D, Sotto A, Brun M, Picardeau M, Castéra J, *et al.* Leptospirosis as cause of febrile icteric illness, Burkina Faso. *Emerg Infect Dis*. 2018 : 24:1569-1572.