



HAL
open science

Mise au point sur la leptospirose

P. Le Turnier, L. Epelboin

► **To cite this version:**

P. Le Turnier, L. Epelboin. Mise au point sur la leptospirose. La Revue de Médecine Interne, 2019, 40, pp.306 - 312. <10.1016/j.revmed.2018.12.003>. <hal-03486701>

HAL Id: hal-03486701

<https://hal.science/hal-03486701v1>

Submitted on 20 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Mise au point sur la leptospirose

Update on leptospirosis

P. Le Turnier¹, **L. Epelboin**^{2,3}

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et CIC 1413, INSERM, Nantes, France.

² Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane.

³ Equipe EA 3593, Ecosystèmes Amazoniens et Pathologie Tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, Guyane.

Auteur correspondant :

Dr Paul Le Turnier

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes,
Hôtel Dieu

Place Alexis Ricordeau

44093 Nantes Cedex

Mél : paul.leturnier@gmail.com

Résumé

La leptospirose est une spirochétose zoonotique ubiquitaire dont l'incidence globale et en France est grandissante et probablement sous-estimée. Longtemps maladie associée au contact professionnel avec les animaux (rats et bétail) la leptospirose est devenue dans les pays développés une pathologie plutôt liée aux activités récréatives avec exposition à l'eau douce (canoë/kayak, baignade, canyoning) et à un environnement contaminés par l'urine de rongeurs excréteurs de leptospires. La leptospirose doit faire partie des diagnostics différentiels à évoquer devant une fièvre au retour de voyage en zone tropicale, particulièrement d'Asie du Sud-Est, notamment en période de saison humide. La clinique notamment à la phase initiale est peu spécifique et se résume parfois à un syndrome grippal ou « dengue-like » rendant le diagnostic difficile. Il convient alors de chercher rigoureusement les arguments cliniques (douleurs musculaires, toux, atteinte conjonctivale, ictère) et biologiques (thrombopénie, cholestase, rhabdomyolyse, élévation franche de la CRP) qui permettront d'évoquer le diagnostic et d'envisager rapidement une antibiothérapie avant l'évolution vers une forme sévère ictérohémorragique (maladie de Weil) ou respiratoire associée à une mortalité importante. Le traitement repose principalement sur l'usage de bêta-lactamines injectables dans les formes sévères (céphalosporines) et sur l'amoxicilline, la doxycycline ou l'azithromycine dans les formes non sévères. Certaines formes atypiques ou tardives survenant dans la phase immunitaire de la pathologie sont à connaître (uvéïte, encéphalite). Des outils de diagnostic rapides sont à l'étude pour améliorer le diagnostic en contexte d'isolement et faciliter l'accès à un traitement précoce.

Mots-clés : leptospirose ; zoonose ; spirochètes.

Summary

Leptospirosis is a worldwide spirochetal zoonosis whose global incidence is increasing and is probably underestimated. Leptospirosis has long been associated with occupational contact with animals (rats and cattle) and has become in developed countries a pathology more related to recreational activities with exposure to fresh water (canoeing, swimming, canyoning) and to an environment contaminated by urine from leptospire excretory rodents. Leptospirosis should be one of the differential diagnoses to be considered when returning from travel to tropical areas, particularly Southeast Asia, and particularly during the rainy season. The clinical symptoms, particularly in the initial phase, are not specific and can limit to a flu-like syndrome or "dengue-like" making diagnosis often difficult. It is then necessary to look carefully for clinical (muscle pain, cough, conjunctival involvement, jaundice) and biological arguments (thrombocytopenia, cholestasis, rhabdomyolysis, frank elevation of CRP) that will help to diagnose leptospirosis and lead to quick antibiotic therapy before the progression to a severe icterohaemorrhagic (Weil's disease) or respiratory form associated with significant mortality. Treatment is based on injectable beta-lactams in severe forms (mainly cephalosporins) and amoxicillin, doxycycline or azithromycin in non-severe forms. Some atypical or delayed forms of leptospirosis occurring in the late immune phase of the disease are to know. Rapid diagnostic tools are currently being studied to improve diagnosis in remote areas and facilitate access to early treatment.

Keywords: leptospirosis; zoonosis; spirochetes.

1. Introduction

La leptospirose est une zoonose bactérienne de répartition mondiale. Elle a longtemps été désignée par plusieurs entités qui dessinent son spectre clinique : « fièvre des marécages », « fièvre d'automne », « fièvre des rats », « jaunisse hémorragique ». Sa première description clinique remonte à 1886 par Adolf Weil un médecin allemand qui a légué son nom à la forme sévère de la pathologie. Les travaux d'isolement de la bactérie responsable de la pathologie ont été publiés pour la première fois en 1915 au Japon par Inada et al. [1]. L'intérêt porté à la leptospirose est régulièrement stimulé par des épidémies survenant au cours d'événements sportifs [2], ou de catastrophes naturelles principalement inondations et cyclones [3,4]. A l'échelon mondial ainsi qu'en France son incidence est en augmentation ces dernières années [5,6]. Sa présentation est très variable en termes de signes cliniques et de gravité. Il existe de nombreux diagnostics différentiels qui peuvent, en l'absence d'exposition identifiée au risque de leptospirose, induire le clinicien en erreur et entraîner un retard thérapeutique potentiellement préjudiciable [7]. L'objectif de cette mise au point est de décrire brièvement l'épidémiologie, l'histoire naturelle, la physiopathologie, la présentation clinico-biologique, les méthodes diagnostiques, la prise en charge et les dernières avancées de la recherche dans le domaine.

2. Histoire naturelle de l'infection par *Leptospira* spp.

2.1. Taxonomie

La leptospirose est une infection liée à une bactérie du genre *Leptospira* spp. appartenant à l'ordre des spirochètes. L'identification de l'espèce et la classification repose désormais sur une analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal. Parmi ces espèces certaines sont saprophytes et sont retrouvées uniquement dans l'environnement sans infecter d'hôte animal (ex. *L. biflexa*). D'autres espèces sont considérées comme pathogènes (ou intermédiaires) et peuvent infecter des animaux y compris l'homme (ex. *L. interrogans*, *L. borgpetersenii*, *L. kirschneri*). Il existe actuellement 22 espèces décrites mais la classification évolue au gré des découvertes de nouvelles espèces [8]. Il existe une classification traditionnelle différente, reposant sur les proximités antigéniques de surface, qui divise les leptospires en 23 sérogroupes eux-mêmes divisés en plus de 300 sérovars au total [9]. Ainsi des sérovars appartenant au même séro groupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces, et une même espèce peut comporter de nombreux sérogroupes. Certains auteurs rapportent la

présence d'une affinité particulière entre certains sérovars et certaines espèces animales (*Canicola* et chien, *Icterohaemorrhagiae* et rat, *Ballum* et souris, etc.) [10]. Le séro groupe le plus fréquemment impliqué en pathologie humaine est *Icterohaemorrhagiae*.

2.2. Réservoir

L'hôte le plus fréquemment décrit pour *Leptospira* spp. est le rat brun ou surmulot (*Rattus norvegicus*) [11]. Néanmoins la plupart des espèces de mammifères ont été rapportées comme hôte possible (bétail, porc, chien, etc.). Certains mammifères peuvent héberger de façon durable les leptospires sans retentissement clinique (rongeurs, marsupiaux). Ils sont capables d'excréter de manière prolongée les leptospires dans l'environnement et jouent alors un rôle majeur dans le cycle de transmission zoonotique. D'autres animaux sont plus sensibles aux leptospires et peuvent développer des formes mortelles de la maladie [12] ou entraînant des conséquences sur la reproduction [13]. Régulièrement sont rapportées des signes directs (culture ou PCR positives) ou indirects (sérologies positives) de la présence de *Leptospira* chez de nouvelles espèces. Ces données laissent à penser que ces animaux pourraient jouer un rôle dans la dissémination et la persistance du réservoir de *Leptospira* spp. au sein de l'environnement et/ou de sa transmission à l'homme.

2.3. Contamination humaine

La contamination humaine repose principalement sur un contact indirect avec l'hôte animal infecté. Ce dernier va être porteur de leptospires au niveau rénal, notamment au niveau de la bordure en brosse, et va contaminer l'environnement par son urine. La survie dans l'environnement est notamment conditionnée par la température et le pH de l'eau ou du sol. Les leptospires vont pénétrer dans l'organisme via une zone cutanée excoriée ou macérée, ou via une muqueuse (oculaire, aérienne ou digestive). Cela survient principalement au cours d'une immersion dans une zone où l'eau douce (rivière, lac, zones inondées) a été souillée par de l'urine provenant d'un animal excréteur (rongeur principalement) ou lors de la marche non protégée sur un terrain humide ou dans la boue (au cours de travaux extérieurs, jardinage, randonnée, inondations) [11]. Ainsi, au cours d'une épidémie de leptospirose chez des participants à une course en zone marécageuse en Floride le fait d'avoir bu la tasse était un facteur de risque de développer la maladie [2]. L'homme peut être également exposé

directement aux sécrétions (urine, salive) de l'animal porteur via un contact professionnel (agriculteur, vétérinaire [14,15], travail en abattoir [16]) ou plus rarement de loisir (chasse, visite de fermes, etc.) et parfois à l'occasion d'une morsure [17]. Plus rarement la contamination peut survenir à l'occasion d'une ingestion de nourriture contaminée [18], d'inhalation d'aérosol de matières provenant d'animaux porteurs ou de façon anecdotique par contact sexuel.

3. Physiopathologie

Après avoir pénétré l'organisme par les muqueuses ou la peau lésée, les bactéries interagissent avec l'hôte via de nombreuses adhésines [19] pour entraîner rapidement une bactériémie. L'échappement au système immunitaire repose notamment sur la capacité des leptospires à résister à l'action des cellules phagocytaires [19] et à la neutralisation de l'action du complément [20]. Après pénétration de la paroi vasculaire les leptospires diffusent de façon hématogène à l'ensemble de l'organisme et notamment dans certains organes de prédilection (foie, poumons, reins, système nerveux central) à l'origine des symptômes observés au cours de la maladie. La morphologie hélicoïdale et la présence de flagelles périplasmiques permettent une motilité dans les milieux visqueux ce qui participe également à la dissémination rapide dans les tissus.

Les dommages provoqués chez l'hôte infecté repose à la fois sur les facteurs de virulence des leptospires pathogènes et sur la réponse de l'hôte disproportionnée entraînant une activation de la cascade pro-inflammatoire Th1 [21].

L'une des principales caractéristiques de virulence des leptospires repose sur leur capacité à interagir et perturber les jonctions intercellulaires et les membranes endothéliales à l'origine de nombreuses lésions d'organe et d'une hyperperméabilité capillaire [22]. Au niveau rénal on observe principalement des lésions de la bordure en brosse entraînant une dysfonction tubulaire proximale responsable d'une perte potassique associée à une insuffisance rénale non anurique à la phase initiale [23]. Les lésions rénales sont également favorisées par des mécanismes non spécifiques d'hypoperfusion observés au cours des sepsis aigus (déshydratation, hypovolémie, etc.). L'atteinte hépatique repose sur une destruction des canalicules biliaires reposant en partie sur la perte d'expression de cadhérine-E [24]. Le syndrome hémorragique est lié à l'association entre l'activation du système de coagulation avec fibrinolyse [25] et une thrombopénie de mécanisme mixte avec consommation

périphérique associée à une possible part centrale en lien avec une hémophagocytose [26]. Au niveau pulmonaire il ne semble pas y avoir de lésion directe entraînant une nécrose de l'épithélium pulmonaire par les leptospires mais des perturbations des jonctions intercellulaires entraînant œdème et hémorragie [22] ainsi que des perturbations des échanges ioniques favorisant l'œdème alvéolaire [27]. L'atteinte musculaire spécifique observée au cours de la leptospirose repose sur une pathogénicité directe conduisant à une nécrose des myocytes et des infiltrats hémorragiques particulièrement à la phase précoce de la maladie [28] contrairement à d'autres organes tels que le poumon et le foie.

4. Epidémiologie

4.1. Mondiale

La leptospirose est présente dans toutes les régions du monde ce qui en fait la zoonose la plus répandue. Une publication récente rapporte des taux d'incidence annuelle de 1 million de cas (IC95% : 434 000-1 750 000) avec une mortalité estimée autour de 60 000 patients (IC95% : 23 800-95 900) par an dans le monde. En fonction des séries la mortalité est comprise entre 5% et 20% des cas. L'incidence est en augmentation partout au cours des dernières années et la maladie reste probablement largement sous-estimée [5].

La leptospirose existe à la fois à l'état endémique dans de nombreuses régions mais peut être également responsable de foyers épidémiques de petite taille au cours d'événements sportifs [2] ou de plus grande ampleur notamment en zone urbaine dans des contextes de promiscuité et de défaut d'hygiène [7] ou au cours de catastrophes naturelles comme les inondations [3,4]. La survenue des cas de leptospirose est également fortement corrélée à un niveau de précipitation ce d'autant que s'y associe des inondations [11]. L'augmentation de l'incidence mondiale est probablement liée au réchauffement climatique et à la multiplication des catastrophes naturelles qui favorisent l'exposition de l'homme aux leptospires. L'urbanisation grandissante, les déplacements de population générant des zones d'habitations aux conditions sanitaires insuffisantes où prolifèrent des rongeurs vecteurs de leptospirose, sont également des facteurs favorisants [5].

La leptospirose représente la 1^{ère} cause d'infection aiguë mettant en jeu le pronostic vital chez les voyageurs au retour d'Asie du Sud Est, devant la fièvre typhoïde et le paludisme [29]. Le profil est typiquement celui de jeunes touristes de sexe masculin.

4.2. Française

4.2.1. Métropole

Les données françaises du Centre National de Référence (CNR) des Leptospiroses révèlent une augmentation d'incidence annuelle avec un passage de 0,6/100 000 habitants jusqu'à 2013 à 1/100 000 habitants depuis 2014 [6]. Cette augmentation est mise en lien avec la pratique de plus en plus courante d'activités de loisir à risque (canyoning, trail, séjour en zone reculée) pratiquées dans des zones où les conditions climatiques et démographiques sont réunies pour favoriser la contamination [30]. A noter que plus de 85% des cas déclarés au CNR sont autochtones.

On observe classiquement dans les zones tempérées un pic d'incidence durant l'été et à l'automne également en lien avec la pratique d'activités récréatives à risque (pêche, baignade, canoë/kayak, canyoning, randonnée, camping) et un réchauffement des zones d'eau douce favorable à la prolifération des leptospires.

4.2.2. Territoires ultramarins

L'incidence dans les départements ultramarins est 10 à 50 fois supérieure à celle observée en métropole. Le nombre de cas survenant dans ces territoires est d'environ 700 par an avec des incidences disparates (par ordre décroissant) en Polynésie, aux Antilles, à la Réunion et en Guyane [6].

A Wallis et Futuna, a été observé le taux d'incidence annuel le plus élevé au monde avec 1 000 cas pour 100 000 habitants. La proximité animale (porcs, rongeurs) et la marche pieds nus sont des facteurs favorisants [31]. En Guyane une corrélation avec la saison des pluies est reconnue [32]. Récemment l'incidence a été réévaluée à la hausse de façon majeure aux Antilles lors d'une étude facilitant l'utilisation de la PCR comme méthode diagnostique [33].

5. Présentation

L'une des particularités de la leptospirose est le caractère protéiforme de sa présentation clinique qui fait toute la difficulté de son diagnostic notamment en zone tropicale où coexistent souvent de nombreux diagnostics différentiels. Face à une fièvre aiguë avec

douleurs diffuses évoquant un syndrome grippal sans signe focal évident, de nombreux diagnostics sont à évoquer principalement la dengue et le paludisme et dans une moindre mesure d'autres arboviroses, les rickettsioses, la tularémie, l'infection à Hanta Virus. Un interrogatoire complet sur les activités du patient (contact avec eau douce, voyages en zones à risque, contact avec des rongeurs, etc.) doit permettre d'évoquer le diagnostic.

5.1. Clinique

Le spectre de la présentation clinique de la leptospirose varie de l'infection asymptomatique à un tableau de défaillance multiviscérale gravissime associant des atteintes notamment rénales pulmonaires et hépatiques (maladie de Weil).

Après une incubation de 5 à 14 jours mais pouvant aller de 2 à 30 jours le patient présente généralement une fièvre élevée supérieure à 39°C de début brutal avec des symptômes peu spécifiques à la phase initiale tels que des céphalées bitemporales ou rétro-orbitaires et des myalgies diffuses intéressant particulièrement les mollets et la région lombaire.

A ce tableau peu spécifique s'associent parfois des symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), une hépatosplénomégalie, des troubles neurologiques avec parfois présence d'un authentique syndrome méningé ou d'une altération de la conscience, un exanthème cutané maculaire ou maculo-papuleux du tronc, une toux sèche accompagnée parfois d'anomalies auscultatoires. Dans certains cas le patient peut présenter des signes plus spécifiques pouvant alerter le clinicien avec la présence d'une conjonctivite voire d'hémorragies sous conjonctivales parfois associées à la présence d'un ictère conjonctival témoignant d'une atteinte avancée de la leptospirose [11]. La présentation clinique peut aussi dépendre de la sévérité de la pathologie, du délai de consultation du patient ou du sérovar impliqué (*Grippotyphosa* : syndrome grippal, *Icterohaemorrhagiae* : forme ictérique) [34]. Cette dernière notion repose sur certaines descriptions historiques débattues. Aucune phase de la maladie n'a une présentation clinique signant la leptospirose de façon certaine. Dès lors des investigations complémentaires à la recherche d'une infection bactérienne standard (intra-abdominale, pulmonaire), virale (hépatites, arboviroses) ou parasitaires (paludisme) doivent être menées, en fonction de la présentation et du contexte.

A noter que des formes cliniques particulières peuvent survenir à la phase aiguë ou tardive : atteintes digestives (pancréatite aiguë, cholécystite), hématologiques (anémie hémolytique ou

micro angiopathie thrombotique), nerveuses centrales (« Acute disseminated encephalomyelitis » ou ADEM, encéphalite) et périphériques (mononévrite ou multinévrite, syndrome de Guillain-Barré), cardiaques (arythmie ou myocardite) et enfin oculaire (uvéite) [42].

Les complications de la leptospirose survenant en cours de grossesse comprennent des complications maternelles (hémorragiques, septiques) et fœtales entraînant un risque de fausse couche significatif [35].

5.2. Biologique

Les examens biologiques permettent le plus souvent d'apporter des arguments en faveur ou en défaveur du diagnostic. Néanmoins à la phase initiale de la pathologie certains éléments spécifiques peuvent manquer. La présence de protéinurie, d'hématurie ou de polynucléaires dans l'ECBU avec une culture stérile est un argument indirect. Des anomalies à l'ECG évocatrices d'atteinte myocardique à type de troubles de repolarisation, d'arythmies peuvent également alerter le clinicien. Une leucocytose avec ascension des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie ainsi qu'une anémie multifactorielle (inflammation, saignement, hémolyse) et une thrombopénie plus ou moins profonde ont été associées à la leptospirose. D'autres marqueurs peuvent aiguiller le clinicien comme la présence d'une rhabdomyolyse avec élévation des créatine-phospho-kinase (CPK) ou plus rarement une ascension de la lipase signant une atteinte pancréatique parfois sévère [11]. Une élévation de la C-réactive protéine (CRP), souvent supérieure à 100 mg/L, après quelques jours d'évolution est à noter et pourrait aider à différencier la leptospirose d'autres pathogènes notamment les arboviroses [36].

Une hyponatrémie associée à une hypokaliémie et une insuffisance rénale à diurèse conservée initialement sont fréquemment observées [23]. Le bilan hépatique peut être normal mais une cholestase ictérique à bilirubine conjuguée est fréquente et parfois majeure, contrastant avec l'élévation souvent modérée (inférieure à 5 fois la normale) mais presque systématique des transaminases.

Il est important de savoir répéter les examens biologiques standards pour dépister les altérations qui feront suspecter le diagnostic de leptospirose.

6. Evolution - Formes sévères

6.1. Evolution

L'évolution a classiquement été décrite comme biphasique comportant une phase pseudo-grippale anictérique d'une semaine (bactériémique) résolutive ou évoluant après 2-3 jours sans symptômes vers une seconde phase symptomatique (immunologique) avec survenue de formes ictérique voire ictérohémorragique (10-15% des patients) ou parfois marquée par une ré-ascension fébrile avec reprise des céphalées et des manifestations immunitaires comme les méningites aseptiques et les uvéites. Toutefois la progression vers les formes sévères ictériques peut être plus rapide et présente d'emblée. La résolution de l'ensemble des anomalies peut mettre jusqu'à 12 semaines avec une normalisation lente des anomalies rénales et hépatiques notamment. Dans de rares cas la leptospirose conduit à des séquelles : migraines récurrentes, douleurs oculaires, uvéite, fatigue chronique, dépression et troubles de l'humeur, trouble obsessionnel-compulsif, parésie et paralysie, et encéphalomyélite post-infectieuse [37]. Quelques cas d'insuffisance rénale chronique séquellaires ont été également rapportés [38].

Après guérison complète de l'épisode, les anticorps produits dirigés contre le lipopolysaccharide (antigène dominant) ne protègent pas d'une nouvelle infection causée par d'autres sérogroupes de leptospires.

6.2. Formes sévères

La mortalité varie de moins de 5% à plus de 30% en fonction du contexte et des ressources thérapeutiques [39]. Les principaux facteurs de risque de mortalité décrits dans la littérature sont : une altération des facultés mentales, une atteinte rénale (oligurie, hyperkaliémie, créatininémie $>265 \mu\text{mol/L}$), une hypotension, un âge élevé (supérieur à 30-40 ans), une atteinte pulmonaire clinique ou radiographique [11,40]. Les formes sévères peuvent être provoquées par l'ensemble des sérogroupes mais le séro groupe *Icterohaemorrhagiae* semble être un facteur favorisant de même qu'un taux élevé de leptospires dans le sang mis en évidence par PCR quantitative [41].

6.2.1. Maladie de Weil

La classique triade formant la maladie de Weil associe : un ictère à bilirubine conjuguée parfois majeur, des manifestations hémorragiques avec hémoptysies et saignements digestifs

mettant en jeu le pronostic vital et une insuffisance rénale pouvant être sévère. Elle peut survenir lors de la deuxième semaine d'évolution ou plus précocement. Elle concerne 10% à 15% des patients. Son taux de mortalité dépend des mesures de réanimation disponibles mais dépasse habituellement les 10% [40].

6.2.2. Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhage syndrome (SPHS)

Ce syndrome de défaillance respiratoire initialement décrit en Asie peut s'intégrer dans la continuité de la forme sévère ictérohémorragique (maladie de Weil) ou survenir de façon indépendante. Son pronostic est dramatique avec une mortalité jusqu'à 75% dans certaines séries brésiliennes où il est responsable de plus de la moitié des décès au cours des leptospiroses [42].

7. Diagnostic biologique

7.1. Direct

La mise en évidence des spirochètes dans le sang, le liquide céphalorachidien (LCR) ou l'urine du patient nécessite un examen direct au microscope à fond noir ou à contraste de phase, rarement effectué en pratique courante. Les leptospires sont des bactéries aérobies strictes de croissance lente dont la température de croissance idéale est de 30°C. Il est nécessaire d'attendre plusieurs semaines pour obtenir une culture positive [9]. En pratique la culture n'est plus d'actualité en diagnostic de routine, du fait de sa fastidiosité. Elle est supplantée par des techniques plus rapides, notamment la PCR en temps réel (quantitative ou non). Les techniques de PCR utilisées en routine ne permettent pas d'évaluer le sérotype responsable de l'infection. La réalisation au niveau des urines est bien validée et a démontré des performances proches de celles du sérum dans une étude récente [43]. Les données dans le LCR sont encore limitées dans la littérature mais son usage permet parfois de poser le diagnostic dans certaines formes avec méningite.

7.2. Indirect

La sérologie garde encore un intérêt dans de nombreuses situations notamment en cas de consultation en phase tardive de la maladie. L'apparition d'anticorps de type IgM est visible

dès la fin de la première semaine d'évolution 6^e-8^e jour et est détectable par ELISA (Sérion®, Panbio®) (détection d'antigène non spécifique de sérotype). Les limites de ce test sont son manque de spécificité en zone d'endémie et l'absence de standardisation des antigènes utilisés. Ses avantages sont sa disponibilité, le rendu rapide des résultats et la présence de kits commercialisés. Le test de confirmation repose sur le test de micro-agglutination (MAT) effectué presque exclusivement au centre national de référence à l'Institut Pasteur et qui permet de déterminer le sérotype infectant. Il se positive plus tardivement que l'ELISA [44]. A noter que le test MAT n'est plus inscrit au tableau des actes remboursés depuis 2015. Le diagnostic sérologique nécessite souvent de répéter les prélèvements pour observer une élévation significative du titre d'anticorps ($\times 4$) ou une séroconversion avec un titre supérieur à 100, résultat considéré comme suffisamment élevé en zone non endémique (i.e. France métropolitaine).

7.3. Recommandations

Des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2011 replacent l'utilité de chacun des tests et leur indication en fonction du délai après le début de la fièvre : PCR temps réel sanguine jusqu'au 10^e jour, sérologie IgM ELISA à partir du 6^e jour (résultat à confirmer systématiquement par test MAT), PCR et ELISA à réaliser entre le 6^e et le 10^e jour [34]. La PCR dans les urines et dans le LCS est moins validée dans ces recommandations déjà anciennes.

A noter que dans certains cas une antibiothérapie précoce peut faire avorter la réponse immunitaire et empêcher une séroconversion ainsi que négativer (rarement) la PCR sanguine du fait d'une grande sensibilité des leptospires aux antibiotiques ce qui justifie de réaliser la PCR avant l'antibiothérapie dans la mesure du possible.

7.4. Tests de diagnostic rapide et nouveaux tests

Certains tests unitaires de détection rapide visant notamment à détecter des anticorps (i.e. LEPTO Dipstick®) pourraient avoir une utilité dans les régions endémiques dont l'éloignement des plateaux techniques ne permet pas de poser le diagnostic par sérologie classique ou PCR. Néanmoins leurs performances semblent inférieures aux tests de référence [44]. De plus l'utilité de ces tests varie selon le moment de leur utilisation dans l'histoire

naturelle de la maladie, du contexte d'utilisation (ressources limités ou non) et de l'indication (stratégie « test and treat » ou visée épidémiologique). De nouvelles techniques se basant sur la détection d'antigènes urinaires à la phase précoce sont prometteuses et semblent performantes face à la PCR dans l'optique d'un traitement précoce [45].

8. Prise en charge

8.1. Traitement antibiotique

De façon surprenante, une méta-analyse précise que le traitement antibiotique n'a pas fait sa preuve dans la diminution de la mortalité au cours de la leptospirose [46]. Néanmoins certains auteurs ont retrouvé qu'un délai augmenté avant l'antibiothérapie était un facteur de risque de mortalité suggérant que l'antibiothérapie au cours de la leptospirose était d'autant plus bénéfique qu'elle était administrée précocement [47,48].

Les études *in vitro* suggèrent une grande sensibilité de leptospires à de nombreux antibiotiques (bêtalactamines, tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones) sans description de résistance [49]. Les études comparant les antibiotiques n'ont pas montré de supériorité d'un traitement par rapport à un autre.

Le traitement habituellement recommandé en cas de forme sévère est la pénicilline G. Néanmoins, d'un point de vue pratique il est difficile d'envisager d'utiliser la pénicilline G au vu de l'étroitesse de son spectre alors que le diagnostic est souvent difficile à différencier d'autres infections bactériennes aiguës qui requièrent une antibiothérapie au spectre plus large (infection hépatobiliaire, pneumonie, fièvre typhoïde, etc.). Dans les formes sévères la ceftriaxone [50] et le céfotaxime [51] devraient donc être privilégiés. En cas de forme non sévère un traitement oral par doxycycline 100 mg ×2 par jour est préconisé au vu de son efficacité sur la réduction de la durée de la symptomatologie et de l'excrétion urinaire. Les macrolides, notamment l'azithromycine, l'amoxicilline ou la ciprofloxacine sont des alternatives possibles bien que les données cliniques concernant les fluoroquinolones soient encore très limitées. La durée préconisée par l'OMS est de 5-7 jours sans distinction entre forme sévère ou non, mais certaines études suggèrent qu'un traitement de 3 jours pourrait suffire notamment en cas d'évolution rapidement favorable [52,53].

Comme toute infection liée à un spirochète, la leptospirose peut conduire au développement d'un syndrome de Jarisch-Herxheimer (JH) lors de l'initiation du traitement antibiotique. Ce

syndrome, dont la définition n'est pas consensuelle, associe une élévation thermique, des frissons intenses et une majoration des lésions cutanées éventuelles et parfois accompagné d'hypotension artérielle avec tableau de choc pseudo-septique. Son incidence varie de 7% à 20% au cours de la leptospirose [54]. Certains auteurs ont suggéré que l'utilisation d'antibiotiques bactéricides comme les bêtalactamines et notamment la pénicilline pourraient favoriser la survenue de réaction de JH. L'impact de la réaction de JH sur le pronostic n'est pas encore clairement défini et il est parfois difficile de faire la différence entre une aggravation soudaine de la pathologie et une réaction de JH. Une attention particulière devrait être portée au patient dans les heures qui suivent l'initiation de l'antibiothérapie pour prendre en charge rapidement l'éventuelle survenue de défaillances [55].

8.2. Mesures d'accompagnement

Une ventilation protectrice similaire à celle utilisée en cas de syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) est généralement recommandée dans la prise en charge des formes requérant une ventilation mécanique [56]. Il a également été montré qu'une dialyse en continue instaurée précocement après l'admission du patient impactait favorablement la survie [57].

Concernant la corticothérapie, la seule étude randomisée n'a pas retrouvé de bénéfice et il n'existe pas de données suffisantes à ce jour pour recommander son usage au cours de la leptospirose [58].

Il n'apparaît pas non plus nécessaire de traiter a posteriori un patient par antibiotique lorsque l'évolution a été spontanément favorable.

8.3. Mesures prophylactiques

Outre l'information des populations à risque et des médecins, les précautions environnementales nécessaires pour diminuer le risque de leptospirose (contrôle sanitaire des eaux usées, des animaux, hygiène, etc.), il existe deux stratégies de prévention dont l'utilité est discutée : la prévention vaccinale et l'antibioprophylaxie. Les mesures de protection physique sont également recommandées en cas de situation à risque d'exposition (port de bottes, gants et lunettes).

8.3.1. Prévention vaccinale

Le vaccin actuellement disponible SPIROLEPT® est indiqué pour les professions à risque. Il s'agit d'un vaccin inactivé non remboursé par la sécurité sociale. Les principales limites de ce vaccin sont une efficacité globale limitée, son inefficacité sur d'autres sérogroupes qu'*Icterohaemorrhagiae* et sa faible immunogénicité rendant nécessaire un rappel tous les 2 ans. De nombreux travaux de recherche sont actuellement en cours pour élaborer un nouveau vaccin plus performant.

8.3.2. Antibio prophylaxie

Une méta analyse de 3 études comparant l'efficacité de l'antibio prophylaxie hebdomadaire par doxycycline a révélé des défauts méthodologiques importants. Les auteurs de la méta-analyse concluent qu'une prophylaxie en préexposition lors d'activités à haut risque d'exposition notamment chez le voyageur ou le militaire sur une courte période pourrait être utile mais que son bénéfice apparaît moins clair dans les populations vivant en zone d'endémie au cours d'épidémies avec une exposition prolongée [59]. La prise prophylactique de doxycycline à visée antipaludéenne dans certaines zones pourrait également protéger du risque d'autres pathologies tropicales parmi lesquelles la leptospirose ou les rickettsioses. A titre d'exemple malgré la présence forte de militaires en forêt de Guyane Française, la stratégie de prophylaxie antipaludique par doxycycline pourrait expliquer leur faible représentation chez les patients identifiés avec un diagnostic de leptospirose pendant la période 2007-2014 sur ce territoire (3/72, 4,2%) [32].

9. Conclusion

La leptospirose est une zoonose ubiquitaire d'importance croissante dans le monde entier dont la France et est responsable d'une morbi-mortalité qui reste majeure dans certaines zones notamment tropicales. Il est donc primordial de savoir évoquer le diagnostic en cherchant les arguments d'exposition chez un patient présentant un syndrome fébrile aigu avec douleurs diffuses que ce soit en France métropolitaine ou au retour de voyage hors métropole (arguments résumés dans le tableau 1). Les découvertes récentes dans la physiopathologie de l'infection devraient permettre d'élaborer de nouveaux candidats vaccinaux plus performants

et permettre de déterminer des outils de diagnostic rapide plus efficient dans l'objectif d'initier un traitement antibiotique sans délai. Ces deux éléments combinés au renforcement de l'information des populations à risque et des mesures sanitaires de contrôle des vecteurs de transmission pourraient permettre de diminuer l'impact mondial de la leptospirose.

Conflits d'intérêt : aucun.

Références

- [1] Inada R, Ido Y, Hoki R, Kaneko R, Ito H. The etiology, mode of infection, and specific therapy of Weil's disease (spirochaetosis icterohaemorrhagica). *J Exp Med* 1916;23:377–402.
- [2] Stern EJ, Galloway R, Shadomy SV, Wannemuehler K, Atrubin D, Blackmore C, et al. Outbreak of leptospirosis among Adventure Race participants in Florida, 2005. *Clin Infect Dis* 2010;50:843–9.
- [3] Liverpool J, Francis S, Liverpool CE, Dean GT, Mendez DD. Leptospirosis: case reports of an outbreak in Guyana. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;102:239–45.
- [4] Sehgal SC, Sugunan AP, Vijayachari P. Outbreak of leptospirosis after the cyclone in Orissa. *Natl Med J India* 2002;15:22–3.
- [5] 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.
- [6] Bourhy P, Septfons A, Picardeau M. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2017:131–7.
- [7] Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet* 1999;354:820–5.
- [8] Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic *Leptospira* species isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol* 2014.
- [9] Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect* 2013;43:1–9.
- [10] Ko AI, Goarant C, Picardeau M. *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009;7:736–47.
- [11] Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol* 2015;387:65–97.
- [12] Hatem ME, Samir A. The first recorded epidemic of leptospirosis in sheep in Egypt. *Int Epizoot* 2014;33:889–92.
- [13] Lilenbaum W, Martins G. Leptospirosis in cattle: a challenging scenario for the understanding of the epidemiology. *Transbound Emerg Dis* 2014;61 Suppl 1:63–8.
- [14] Suwanpakdee S, Kaewkungwal J, White LJ, Asensio N, Ratanakorn P, Singhasivanon P, et al. Spatio-temporal patterns of leptospirosis in Thailand: is flooding a risk factor? *Epidemiol Infect* 2015:1–10.
- [15] Garcia-Ramirez LM, Giraldo-Pulgarin JY, Agudelo-Marin N, Holguin-Rivera YA, Gomez-Sierra S, Ortiz-Revelo PV, et al. Geographical and occupational aspects of leptospirosis in the coffee-triangle region of Colombia, 2007-2011. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov* 2015;10:42–50.

- [16] Dreyfus A, Wilson P, Collins-Emerson J, Benschop J, Moore S, Heuer C. Risk factors for new infection with *Leptospira* in meat workers in New Zealand. *Occup Environ Med* 2015;72:219–25.
- [17] Gollop JH, Katz AR, Rudoy RC, Sasaki DM. Rat-bite leptospirosis. *West J Med* 1993;159:76–7.
- [18] Silverman MS, Aronson L, Eccles M, Eisenstat J, Gottesman M, Rowsell R, et al. Leptospirosis in febrile men ingesting Agouti paca in South America. *Ann Trop Med Parasitol* 2004;98:851–9.
- [19] Adler B. Pathogenesis of leptospirosis: cellular and molecular aspects. *Vet Microbiol* 2014;172:353–8.
- [20] Fraga TR, Courrol DDS, Castiblanco-Valencia MM, Hirata IY, Vasconcellos SA, Juliano L, et al. Immune evasion by pathogenic *Leptospira* strains: the secretion of proteases that directly cleave complement proteins. *J Infect Dis* 2014;209:876–86.
- [21] Reis EAG, Hagan JE, Ribeiro GS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Montgomery RR, et al. Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 2013;7.
- [22] De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2018;60:e23.
- [23] Daher EDF, Abreu KLS de, Junior S, Da GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Braz J Nephrol* 2010;32:408–15.
- [24] Miyahara S, Saito M, Kanemaru T, Villanueva SYAM, Gloriani NG, Yoshida S. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease. *Int J Exp Pathol* 2014;95:271–81.
- [25] Wagenaar JFP, Goris MGA, Partiningrum DL, Isbandrio B, Hartskeerl RA, Brandjes DPM, et al. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Trop Med Int Health* 2010;15:152–9.
- [26] Issa N, Guisset O, Mourissoux G, Gabinski C, Camou F. [Leptospirosis and thrombocytopenia]. *Rev Med Interne* 2015;36:558–60.
- [27] De Brito T, Aiello VD, da Silva LFF, Gonçalves da Silva AM, Ferreira da Silva WL, Castelli JB, et al. Human hemorrhagic pulmonary leptospirosis: pathological findings and pathophysiological correlations. *PLoS ONE* 2013;8:e71743.
- [28] Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in Leptospirosis (Weil's Disease). *J Infect Dis* 1987;156:692–3.
- [29] Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, Schwartz E, Parola P, Castelli F, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers--a GeoSentinel multicenter study, 1996-2011. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:397–404.
- [30] Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010;8:33–9.

- [31] Massenet D, Yvon J-F, Couteaux C, Goarant C. An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data. *PLoS ONE* 2015;10:e0142063.
- [32] Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Bourhy P, Jolivet A, Cropet C, et al. Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana (2007–2014): A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg* 2018;99:590–6.
- [33] Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, et al. Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004668.
- [34] Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la leptospirose - rapport d'évaluation 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_rapport_devaluation_2011-08-05_12-35-31_268.pdf. Accessed (19th november 2018)
- [35] Carles G, Montoya E, Joly F, Peneau C. [Leptospirosis and pregnancy. Eleven cases in French Guyana]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995;24:418–21.
- [36] Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, Blanchet D, Jolivet A, Demar M, et al. Leptospirose versus dengue : et si la CRP suffisait pour guider l'antibiothérapie devant une fièvre au retour ou en zone d'endémie ? Une étude cas-témoin appariée. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2018;48:S18.
- [37] Izurieta R, Galwankar S, Clem A. Leptospirosis: The “mysterious” mimic. *J Emerg Trauma Shock* 2008;1:21–33.
- [38] Herath NJ, Kularatne SA, Weerakoon KG, Wazil A, Subasinghe N, Ratnatunga NV. Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Research Notes* 2014;7:398.
- [39] World Health Organization ILS. Human leptospirosis guidance for diagnosis, surveillance and control. [Geneva]: World Health Organization; 2003. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf. Accessed (19th november 2018)
- [40] McBride AJA, Athanzio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:376–86.
- [41] Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerging Infect Dis* 2015;21:2221–4.
- [42] Gouveia EL, Metcalfe J, de Carvalho ALF, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queirroz A, et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2008;14:505–8.
- [43] Woods K, Nic-Fhogartaigh C, Arnold C, Boutthasavong L, Phuklia W, Lim C, et al. A comparison of two molecular methods for diagnosing leptospirosis from three different sample types in patients presenting with fever in Laos. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:1017.e1-1017.e7.

- [44] Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: current tools and emerging technologies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2014;78:1–8.
- [45] Toma C, Koizumi N, Kakita T, Yamaguchi T, Hermawan I, Higa N, et al. Leptospiral 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase as an early urinary biomarker of leptospirosis. *Heliyon* 2018;4:e00616.
- [46] Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD008264.
- [47] Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TLV, Ribo MR, Dimaano EM, et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2017;111:531–9.
- [48] Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e1991.
- [49] Ressler RA, Griffith ME, Beckius ML, Pimentel G, Miller RS, Mende K, et al. Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2750–4.
- [50] Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1507–13.
- [51] Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpai boon R, Chierakul W, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1417–24.
- [52] Faucher J-F, Chirouze C, Hoen B, Leroy J, Hustache-Mathieu L, Estavoyer J-M. Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: A retrospective study in a single center in Eastern France. *J Infect Chemother* 2014.
- [53] Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, Chareonwat S, Losuwanaluk K, Chueasuwanchai S, et al. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3259–63.
- [54] Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D’Ortenzio E. Jarisch-Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. *Am J Trop Med Hyg* 2017;96:791–4.
- [55] Connor-Schuler R, Khan A, Goyal N, Zimny E. Pressor support during a Jarisch Herxheimer reaction after initiation of treatment for Weil’s disease. *Am J Emerg Med* 2017;35:1211.e3-1211.e4.
- [56] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–54.

- [57] Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:739–44.
- [58] Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014;108:743–50.
- [59] Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007342.
- [60] Centre National de Référence de la Leptospirose. Rapport annuel d'activité - Année d'exercice 2016. 2017. https://www.pasteur.fr/sites/default/files/rubrique_pro_sante_publicue/les_cnr/leptospirose/cnr-leptospirose-2016-short.pdf. Accessed (19th november 2018)

Tableau 1. Arguments en faveur du diagnostic de leptospirose devant une fièvre aiguë en l'absence de voyage ou chez le voyageur (hors France métropolitaine).

Profil du patient	Autochtone, France métropolitaine	Voyageur (hors Europe)
Caractéristiques	Sexe masculin Age entre 30 et 50 ans	
Zones géographiques d'exposition	Régions* Franche-Comté, Champagne-Ardenne, Poitou-Charentes et Aquitaine sont les plus à risques	Au retour de toutes zones tropicales notamment Sud-est Asiatique, Inde, Antilles, Amérique latine, Océanie**, Afrique
Activités à risque	Professions exposées (agriculteur, vétérinaire, égoutier, travail en extérieur) Loisirs (baignade en eau douce, pratique de canoë/kayak, camping) Exposition à un animal ou à son environnement (rats)	Contact animal (rats, bétail, faune sauvage) ou contact avec l'eau douce sur muqueuse ou peau lésée ou macérée et (trails, canyoning, simple baignade) notamment en contexte de catastrophe naturelle (inondations)
Période à risque	Été et automne (août et septembre les plus à risque), parfois notion de cas groupés	Saison des pluies, mousson (surtout si inondations), catastrophe naturelle (épidémies)
Présentation clinique	Fièvre aiguë et élevée, céphalées, myalgies (des mollets, zone lombaire), nausées/vomissements, diarrhées liquidiennes, douleurs abdominales, hépatosplénomégalie, toux, râles auscultatoires, exanthème du tronc, conjonctivite, hémorragie conjonctivale, ictère, syndrome hémorragique (digestif, hémoptysie)	
Présentation biologique	Polynucléose, anémie, thrombopénie, hypertransaminasémie modérée, cholestase ± ictérique, hypokaliémie, élévation de la créatininémie, de la CRP (souvent >100 mg/L), des CPK, de la lipase	
Diagnostics différentiels à évoquer en fonction des particularités cliniques et biologiques		
Formes non sévères	Pneumopathie aiguë communautaire, tularémie, rickettsioses, méningite aiguë, infection intraabdominale aiguë (cholécystite, angiocholite)	Idem autochtone + paludisme, arboviroses (dengue), infections intra-abdominales bactériennes (fièvre typhoïde), rickettsioses, fièvre Q aiguë, etc. Diagnostics à adapter à la zone visitée.
Formes sévères (maladie de Weil ou SPHS)	Sepsis d'origine diverse compliqué de défaillances viscérales, SDRA d'étiologie infectieuse, infection à Hantavirus, tularémie	Idem autochtone + paludisme grave (co-infection possible), fièvre typhoïde, dengue hémorragique, autres fièvres hémorragiques virales (fièvre jaune, Hantavirus)

Légendes. * d'après le rapport du Centre national de Référence de la Leptospirose pour l'année 2016 utilisant les anciennes délimitations régionales [60] ; ** l'Océanie inclue la Nouvelle-Calédonie et la Polynésie Française ; CPK : créatine-phospho-kinase ; CRP : C-réactive protéine ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire de l'adulte ; SPHS : leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhage syndrome.