

Leptospirose

C.Strady, Reims

DESC pathologies infectieuses

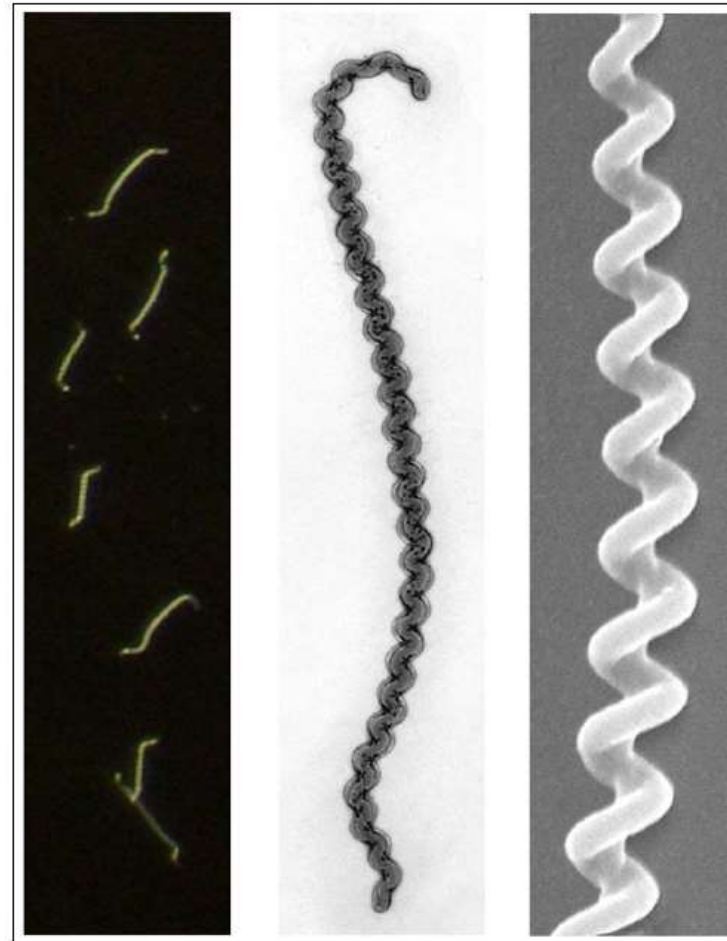
04/2018

Leptospires

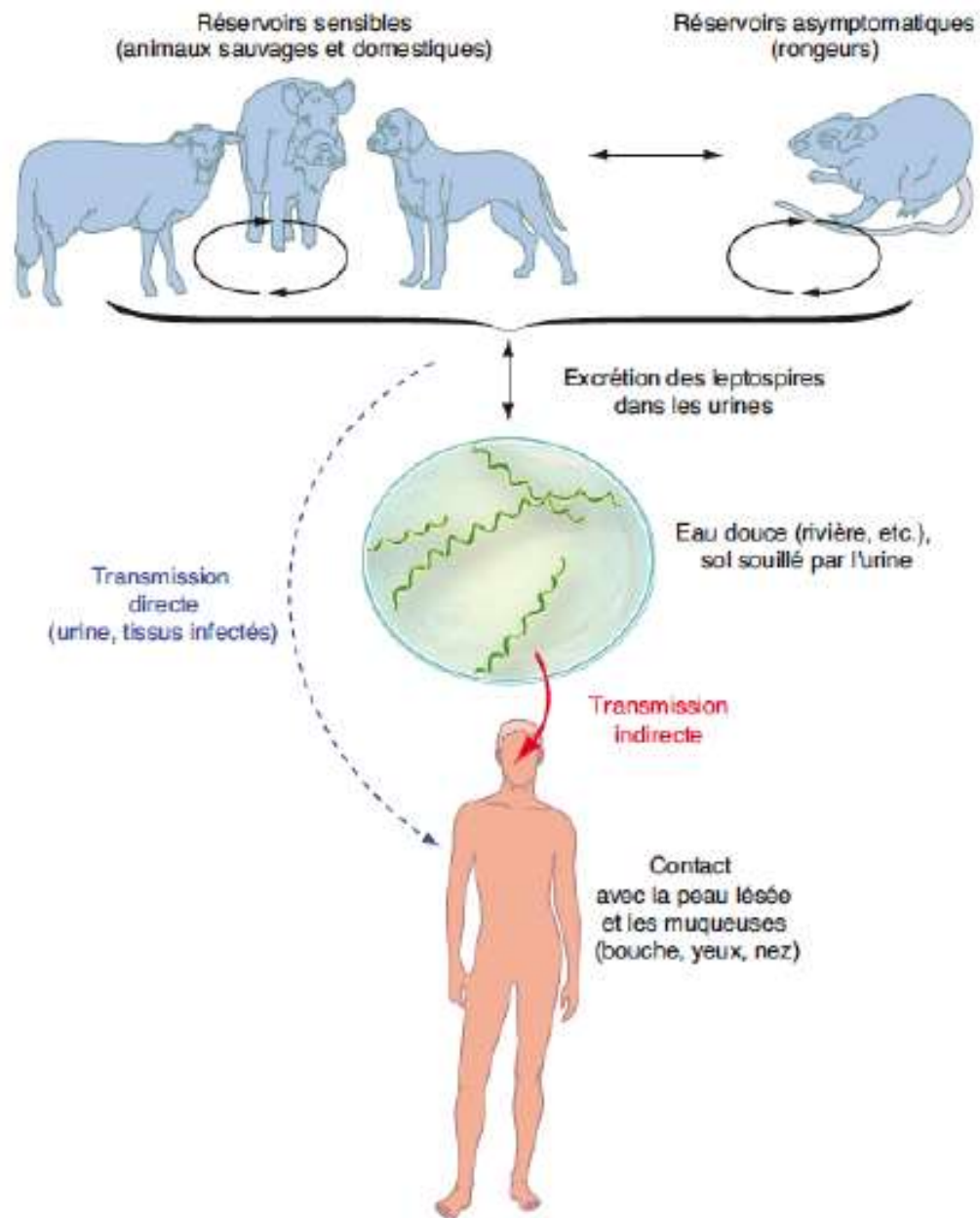
- Spirochètes
- 22 espèces (10 pathogènes)
- >300 sérovars (>250 pathogènes)

Réservoirs communs de certains sérovars:

Hôte réservoir	Sérovar(s)
cochons	Pomona, Tarassovi
bovins	Hardjo, Pomona
chevaux	Bratislava
chiens	Canicola
moutons	Hardjo
rats	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni
marsupiaux	Grippotyphosa
Chauves-souris	Cynopteri, Wolffi



Cycle de la leptospirose



La leptospirose dans le monde

- >1 million de cas sévères de leptospirose par an (OMS/LEERG)
- Taux de mortalité de 10%

- **une maladie négligée**
 - Touche les populations négligées et marginalisées
 - Peu de données épidémiologiques
 - Tests diagnostics peu efficaces
 - Pas de mesures de contrôle efficaces
 - Pas de vaccins universels

- **une maladie émergente**
 - Réchauffement climatique
 - Phénomènes climatiques extrêmes plus fréquents (inondations et cyclones)
 - Urbanisation grandissante (1 milliard de personnes dans les bidonvilles en périphérie des mégapoles)



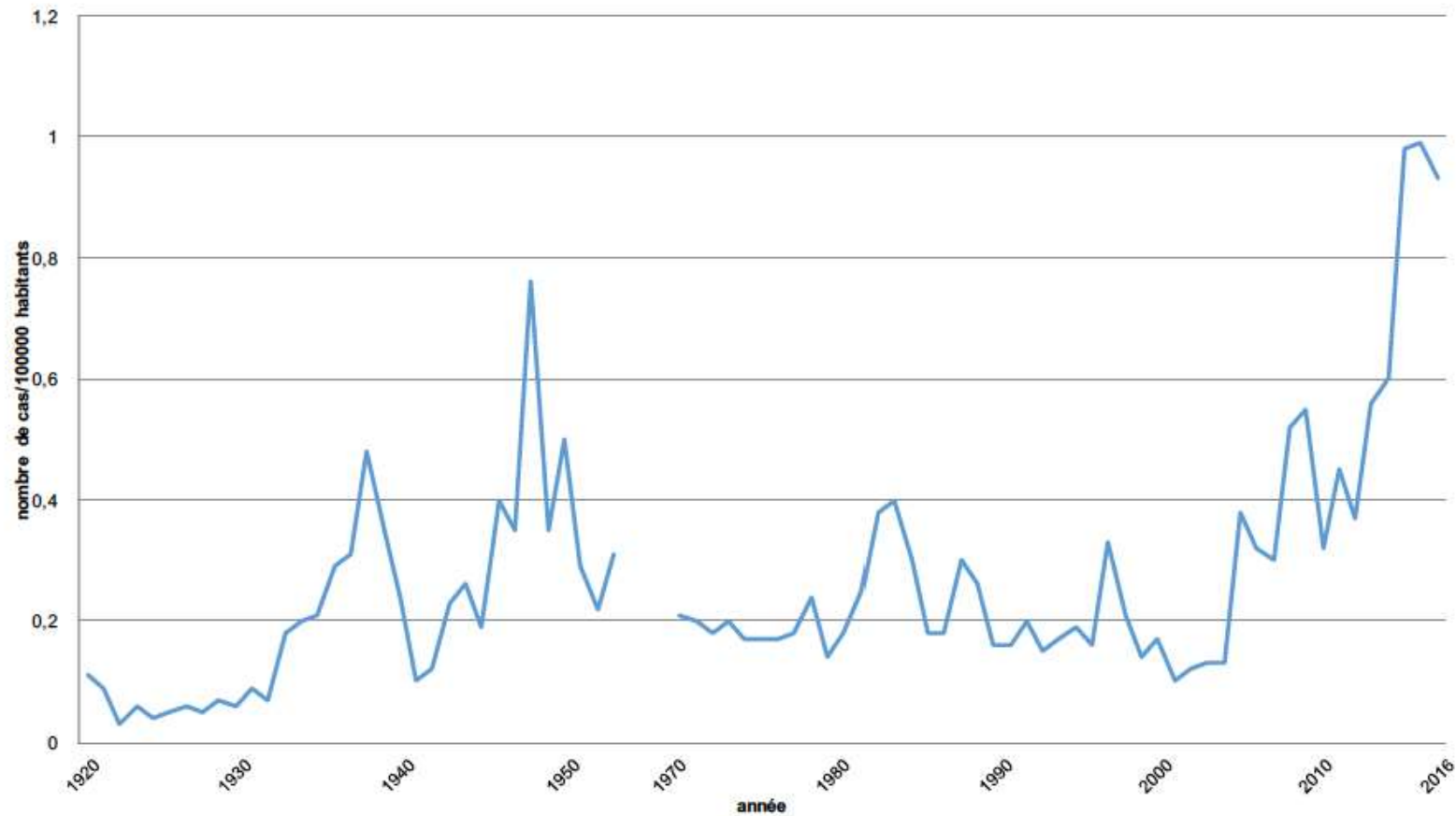
La leptospirose en France

- >350 cas par an en France métropolitaine
 - N'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1987
 - Reconnue comme maladie professionnelle
- Facteurs de risque:
- Contact avec les animaux
 - Baignades et activités de sports aquatiques (kayak, rafting, etc.)
 - Tourisme dans les pays tropicaux
- Outre Mer / métropole:
- Incidence x10 à x100 (Martinique, Guadeloupe, Mayotte, Polynésie Française, Nouvelle Calédonie)

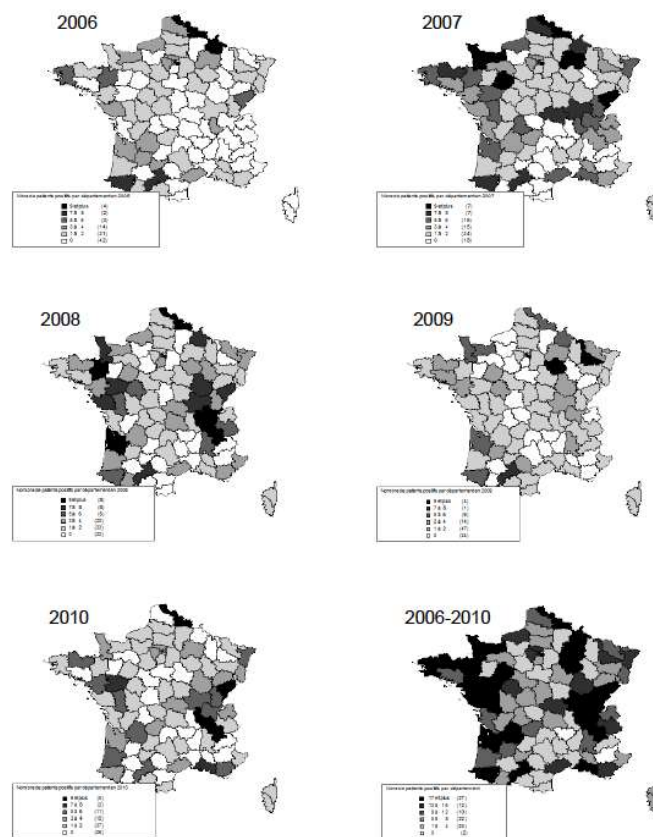


Incidence France métropole : Données CNR 2016

Incidence de la leptospirose en France métropolitaine, 1920-2016 (données Institut Pasteur)



Répartition des cas : France métropolitaine



0,3- 0,55 cas/100000 habitants

Régions les plus touchées:

Champagne-Ardenne

Aquitaine

Bretagne

Franche-Comté

Basse-Normandie

Régions les moins touchées:

Centre

Languedoc-Roussillon

Haute-Normandie

Picardie

Provence-Alpes-Côte d'Azur

Régions les plus touchées en 2016(>1,4/100000) : Franche-Comté, Champagne-Ardenne, Poitou-Charentes et Aquitaine

Données CNR

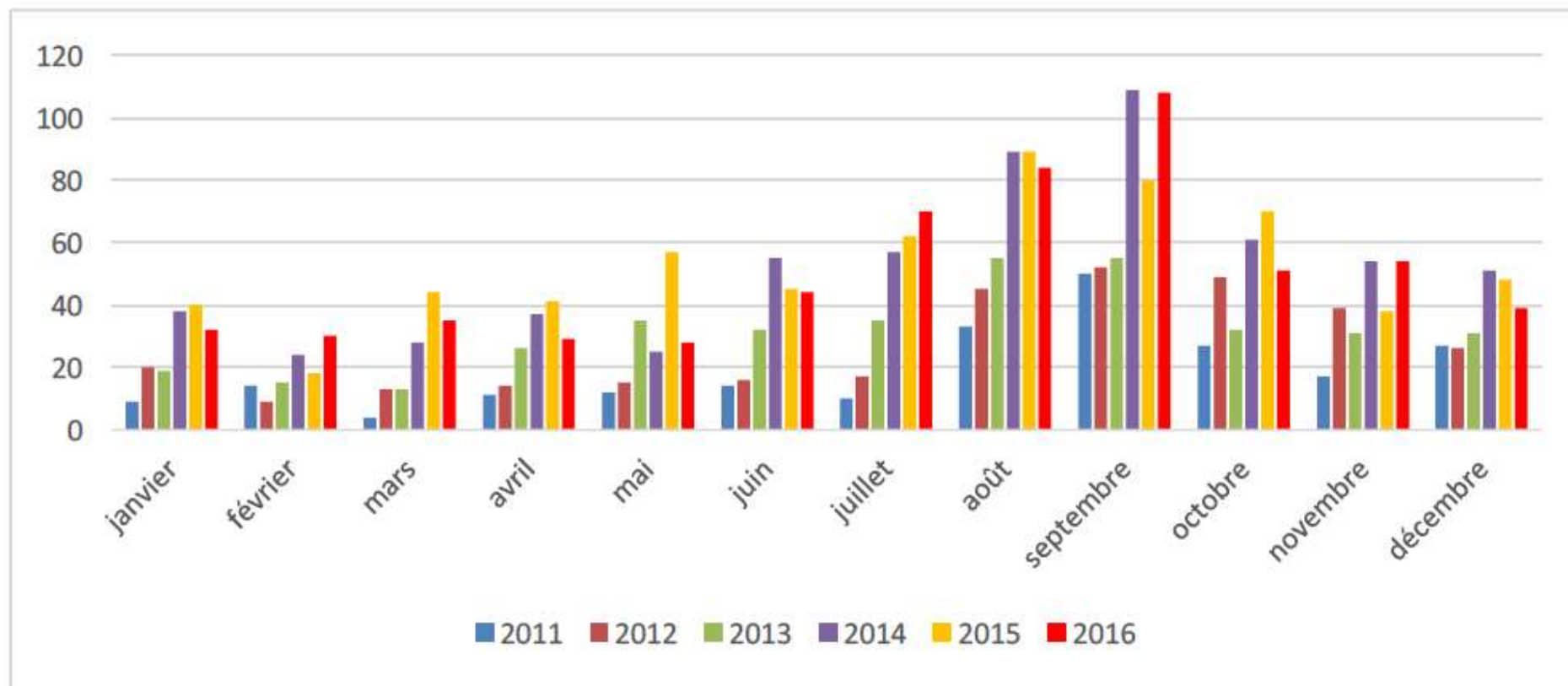
Répartition des cas en Outre-mer 2016

Régions	Nombre de cas *	Pop. en K hab.	Incidence / 100 000 hab.
Guadeloupe (971)	116 (103)	404	28,71
Martinique (972)	117 (85)	402	29,10
Guyane (973)	46 (67)	237	19,4
Ile de La Réunion (974)	45 (42)	828	5,43
Mayotte (976)	155 (90)	217	71,42
Polynésie française	111 (144)	274	40,51
Nouvelle-Calédonie	70 (56)	291	24,05
TOTAL OUTRE-MER	660 (618)		

* entre parenthèses les données 2015

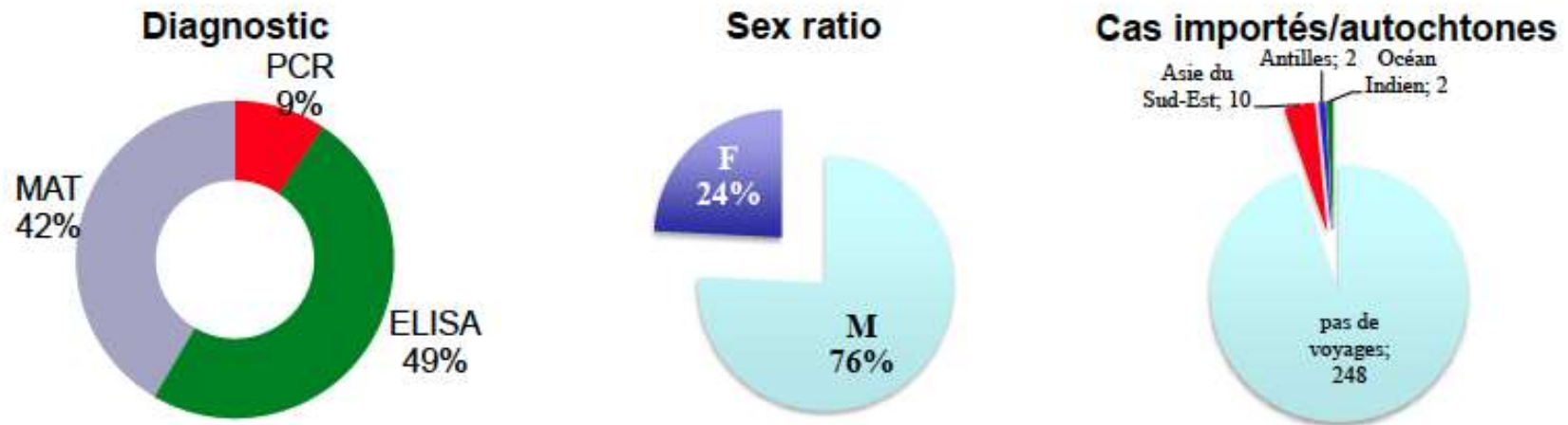
Leptospirose : répartition mensuelle

Figure 3 : Répartition dans l'année des cas de leptospirose en Métropole

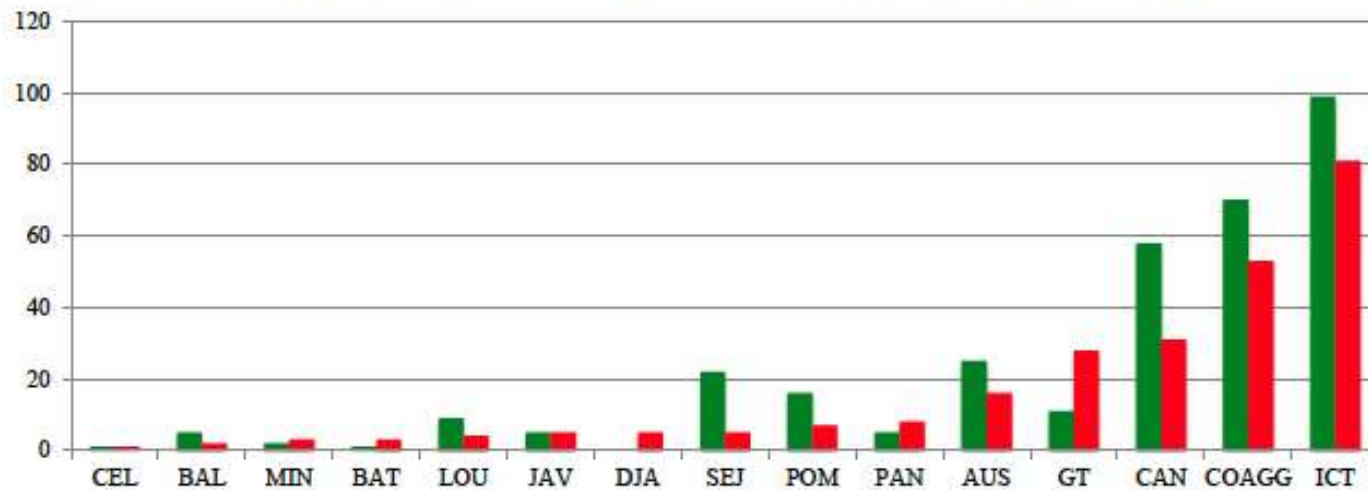


Pic estivo-automnal de 50%
Mais des cas toute l'année ++++

Cas de leptospirose en France métropolitaine en 2014

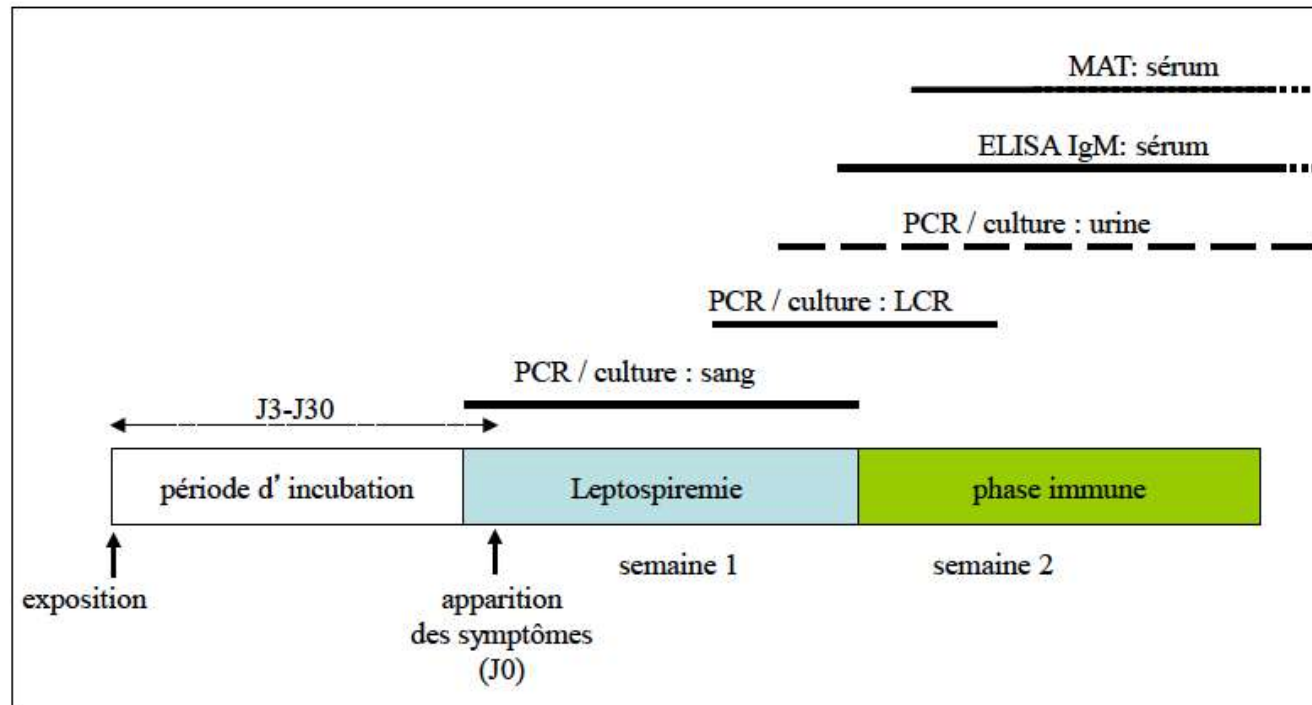


Répartition des principaux sérogroupes identifiés par MAT en 2013 et 2014



Diagnostic leptospirose

Les tests à effectuer en fonction du stade de la maladie



L'infection entraîne une bactériémie durant les premiers jours après exposition. Suite à l'augmentation du titre des anticorps agglutinants (phase immune), les leptospires sont éliminés de la circulation sanguine. Les leptospires sont aussi retrouvés dans le LCR et de manière transitoire dans les urines.

MAT, microscopic agglutination test ; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay ; PCR, polymerase chain reaction.

Diagnostic : HAS 2011

- PCR temps réel :
 - Sensibilité :
 - 1 étude n=266 de 43 à 56%
 - 3 autres études n=368 patients de 96 à 100%
 - Spécificité de 90 à 100% (n=634 patients)
 - Reco : méthode la plus intéressante pour le diagnostic précoce

Diagnostic : HAS 2011

- Sérologie :
 - ELISA IgM
 - 7 études avec test après 7 jours
 - Sensibilité de 75 à 100%
 - Spécificité de 78 à 98%
 - Recos : non optimal mais intérêt après 7 jours et confirmation par MAT si +
- Test rapide unitaire à lecture visuelle
 - Sensibilité et spécificité médiocre pour utilisation en métropole
- **Donc :**
 - **1^{ère} semaine : PCR temps réel**
 - **6-10 ème jour PCR temps réel + ELISA**
 - **>10 jours : ELISA IgM**

Leptospirose :

- Incubation de 4 à 20 jours
- Phase aigue septicémique (3 à 7j) puis phase immune avec atteinte viscérale (hépato-rénale)
- Des formes non spécifiques avec fièvre, céphalées, myalgies ou autres algies...aux
- Formes graves :
 - Ictère
 - Insuffisance Rénale Aigue
 - Pneumopathies (hémorragies alvéolaires)
 - Méningites à liquide claire lymphocytaire
 - Hémorragies
 - Myocardite
 - myolyse

Clinical and Imaging Manifestations of Hemorrhagic Pulmonary Leptospirosis: A State-of-the-Art Review

Edson Marchiori · Sílvia Lourenço ·
Sérgio Setúbal · Gláucia Zanetti ·
Taisa Davaus Gasparetto · Bruno Hochhegger

Table 1 Clinical features of leptospirosis

Unspecific febrile disease	Anicteric. Headache, chills, abdominal pain, and conjunctival suffusion. Myalgias are remarkable. Normal CSF. May be self-limited or progress to the forms described below. Easily confounded with dengue fever, yellow fever, malaria, and other acute febrile diseases.
Meningitis	May follow the anterior form or appear unaccompanied. CSF pleocytosis. Benign, self-limited, and “aseptic” meningitis usually mistaken as viral.
Weil syndrome	Deep jaundice despite mild hepatic involvement. Severe renal dysfunction and usually minor hemorrhagic manifestations. Dialysis is the standard supportive therapy. High mortality rate (>10%).
Severe pulmonary form	Hemorrhagic pneumonitis. May occur in the absence of jaundice or as an element of Weil syndrome. Adult respiratory distress syndrome and sudden massive pulmonary hemorrhages result in high mortality (>50%) even when optimal treatment is provided. Must be distinguished from atypical pneumonias and hantavirus pulmonary syndrome.

CSF cerebral spinal fluid

Nephropathia epidemica and leptospirosis in Champagne-Ardenne, France: comparison of clinical, biological and epidemiological profiles

C. Strady • C. Penalba • S. Baumard • V. Brodard •
A. Wynckel • C. Auvray • R. Jaussaud • L. Andreoletti

- Un diagnostic différentiel dans le Nord Est
- Uniquement pour les formes non ictérique de leptospirose
- FHSR à virus puumala

Signes biologiques

Signes biologiques	m	Leptospirose	FHSR	p
Leucocytose maximale	10	10300 [3500-27300]	9000 [1900-55300]	0,5
Thrombopénie minimale	6	115000 [12000-202000]	89000 [17000-378000]	0,89
ASAT	0	2,5 [1-12]	1 [1-9]	0,006
ALAT	0	2,5 [1-14]	1,5 [1-7,5]	0,09
GGT	19	2 [1-8]	1 [1-8]	0,053
Bilirubinémie	24	1 [1-4]	1 [1-2]	0,22
TP	34	80 [62-114]	89 [45-109]	0,48
Créatininémie maximale	7	160 [72-1306]	311 [89-776]	0,009
Clairance de la créatinine	50	56 [10-104]	20 [8-106]	0,18
Protéinurie (g/24h)	19	0,678 [0,058-3]	0,857 [0-9]	0,13
CRP	5	189 [5-378]	79 [5-234]	<0,0001
CPK	57	425 [56-5060]	30 [5-355]	<0,0001

FHSR : creat et protéinurie max à J8, thrombopénie précoce

Pulmonary Leptospirosis With Diffuse Alveolar Hemorrhage: High-Resolution Computed Tomographic Findings in 16 Patients

Felipe Mussi von Ranke, MD, Gláucia Zanetti, MD, PhD,* Dante Luiz Escuissato, MD, PhD,†
Bruno Hochhegger, MD, PhD,*‡ and Edson Marchiori, MD, PhD**

TABLE 1. High-Resolution CT Findings in Patients With Leptospirosis

Finding	n (%)
Ground-glass opacities	12 (75)
Airspace nodules	12 (75)
Ground-glass nodules	9 (56.25)
Consolidations	7 (43.75)
Crazy-paving pattern	3 (18.75)
Interlobular septal thickening without ground-glass opacity	3 (18.75)
Bilateral pleural effusion	2 (12.5)

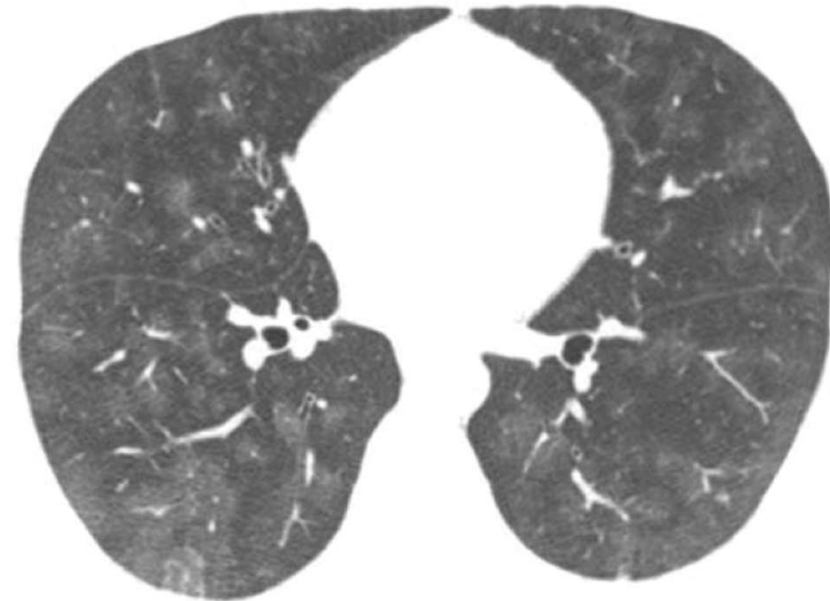


FIGURE 1. A 22-year-old man with leptospirosis. High-resolution CT at the level of the lower lung fields shows bilateral ground-glass opacities.



FIGURE 2. A 48-year-old man with leptospirosis. Computed tomography shows bilateral ground-glass opacities involving mainly the peripheral regions of both lungs.

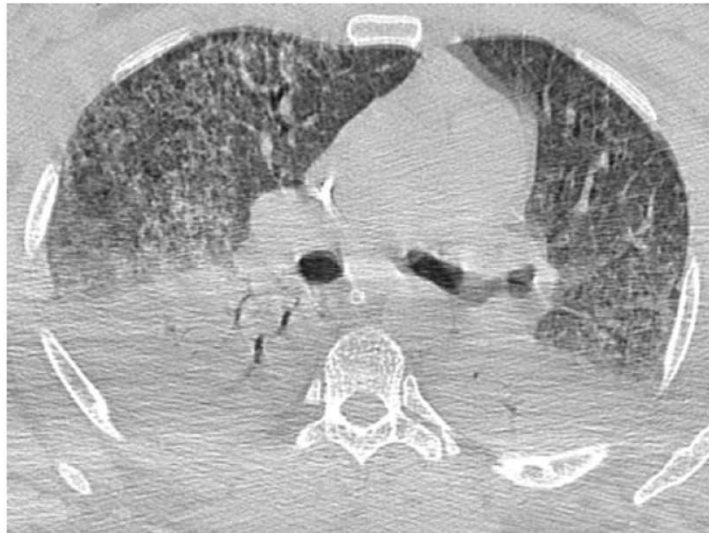


FIGURE 5. A 35-year-old man with leptospirosis. Computed tomography shows bilateral areas of consolidation in the lower lobes, with air bronchogram. Note also ground-glass opacities in both lungs.

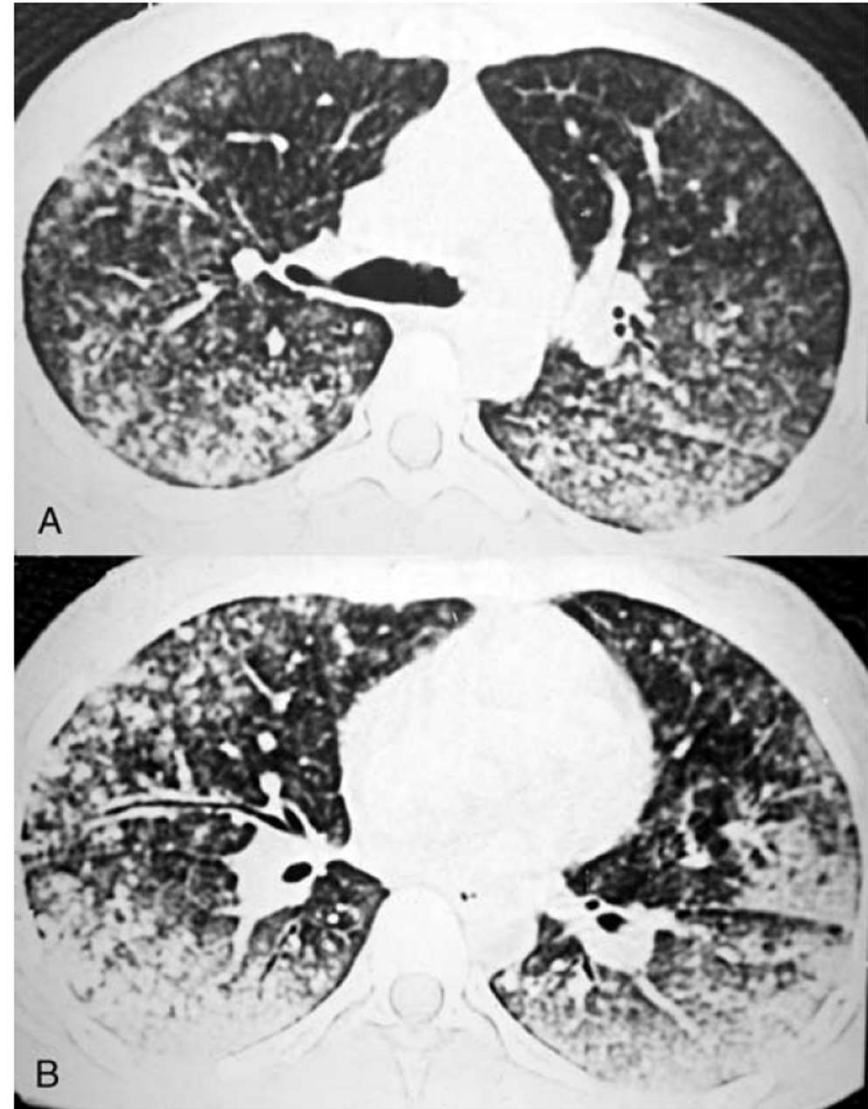
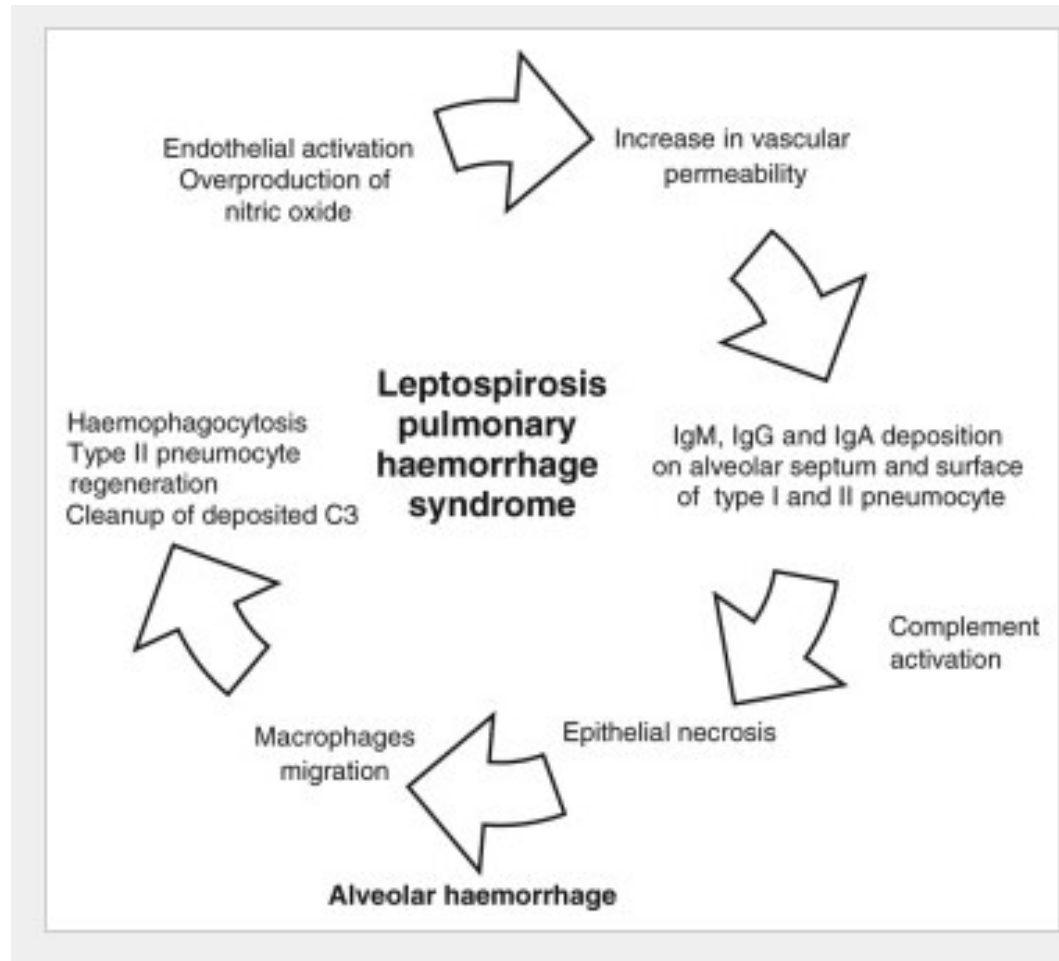


FIGURE 3. A 31-year-old man with leptospirosis. Computed tomography shows bilateral airspace nodules and airspace consolidation involving mainly the subpleural regions.

Proposed pathogenic mechanism involved in LPHS



Croda and al. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome, CMI 2009

Table 2 Key features for diagnosis of pulmonary leptospirosis

Epidemiology	History of exposure to infected animals or their urine, especially in the context of urban floods or other immersion in contaminated water.
Clinical findings	Dyspnea, chest pain, and coughing with hemoptysis.
Laboratory	Positive cultures or serological tests, preferably a microscopic agglutination test (MAT). The diagnosis should be confirmed by either recent seroconversion or a fourfold increase in MAT value.
Chest X-ray	Small nodular opacities that may progress into larger coalescent areas of consolidation.
HRCT	Bilateral ground-glass opacities, areas of consolidation, air-space nodules, and small pleural effusions.
Pathology	The lung gross pathology generally reveals extensive pulmonary hemorrhage, with numerous bleeding foci of different sizes. Histological sections usually demonstrate pulmonary congestion, pulmonary edema, and several foci of interstitial and intra-alveolar bleeding, with varying degrees of severity.

Insuffisance rénale aiguë

- 205 patients, seulement 10 patients avec maladie Weil
- 88,7% avec IRA (KDIGO)
- 16,1% KDIGO1, 17,6% KDIGO2, 55,1% KDIGO3
- Corrélation IRA, hyperbilirubinémie et Hyperleucocytose
- Corrélation KDIGO3, ventilation mécanique et mortalité

SHORT REPORT

Open Access

Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka

Nalaka J Herath¹, Senanayake AM Kularatne^{2*}, Kosala GAD Weerakoon³, Abdul Wazil⁴, Nilakshi Subasinghe⁴ and Neelakanthi VI Ratnatunga⁵

44 patients avec atteinte rénale : creat à 392 et clairance à 20 ml/min

Néphrite tubulo-interstitielle aigue peu spécifique

9 patients en dialyse péritonéale et 1 en hémofiltration

Fréquence de l'ictère +++

Suivi de 1 an

Conclusion: The long term renal outcome of AKI following leptospirosis is satisfactory as only 9% of patients had abnormal renal functions compatible with early stage of CKD. Even among them, advanced CKD or dialysis dependency had not been observed.

RESEARCH ARTICLE

A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis

Andrew J. Taylor^{1,2*}, Daniel H. Paris^{1,2,3}, Paul N. Newton^{1,2}

- 41 études, 3390 patients
- Mortalité globale : 2,2%
- Ictère clinique : 19%
- IRA : 12%
- Formes anictériques : 0%

Facteurs pronostiques

- **Etude Brésil** : Ko et al Lancet 2004
 - Troubles conscience, confusion
 - Oligurie
 - Détresse respiratoire
- **Etude Guadeloupe** : Dupont H CID 1997
 - Atteinte pulmonaire : dyspnée, infiltrat alvéolaire
 - Oligurie
 - Trouble repolarisation à l'ECG
 - Leuco >12900/mm³

Facteurs pronostiques

- Philippine, Manille
- 203 patients, mortalité de 6,8%
- FdR DC :
 - Élévation des PNN
 - Profondeur thrombopénie
- FDR d'évolution vers une forme grave :
 - Sexe masculin
 - Délai apparition des symptômes/début antibiothérapie

Formes graves en réanimation

- Ile de la réunion, étude rétrospective monocentrique
- 134 patients, 2004-2015 Age médian de 40 ans
- SOFA score moyen à 10
- 31% de ventilation mécanique
- 5 patients avec ECMO
- 56% d'hémofiltration
- Mortalité à 6% : moindre / patient avec sepsis bactérien autre avec score identique à l'entrée

Physiopathologie/Traitement

PHYSIOPATHOLOGICALS MECHANISMS :

1. Leptospire and granular antigenic material in capillary endothelial cell (*Nicodemo, Am J Trop Med Hyg 1997*)
2. Ig and complement deposit along alveolar septa (> 50% patients in a necropsy study) (*Croda CMI 2009*)



TREATMENT

✓ **Antibiotics:** cephalosporin

+/- Corticosteroids (*Shenoy, Pulmonary leptospirosis: an excellent response to bolus methylprednisolone. Postgrad Med J. 2006*)

+/- plasma exchange (*Tse, Potential benefit of plasma exchange in treatment of severe icteric leptospirosis complicated by acute renal failure. Clin Diagn Lab Immunol. 2002*)

+/- platelet transfusion (if Pt < 50 G/ml) (*Silva, Rev Soc Bras Med Trop, 2002*)

Corticoides et formes sévères

- 5 études dont un essai randomisé ouvert
- Pas d'intérêt démontré à ce jour mais peu d'études bien menées
- Sur risque d'infections nosocomiales

Rodrigo C et al. Trans R Soc Trop Med Hyg 2014

Antibiothérapie

- Molécule active :
 - Bétalactamines
 - Tétracyclines
 - Macrolides
 - Quinolones
- Temps d'incubation long : difficulté pour L'antibiogramme
- Méthodes récentes de microdilution

Murray et al. Am J Trop Med Hyg 2004 ; Ressler et al AAC. 2008

Antibiothérapie

- Forme bénigne de résolution spontanée +++
- Antibiothérapie précoce :
 - évite probablement aggravation des formes avec Fdr de sévérité
 - Intérêt dans forme non grave ???
- Intérêt d'un test rapide validé ++++:
 - Pour justification d'un traitement précoce

Données des essais

- Doxycycline vs PCB :
 - Diminue durée d'évolution de 48h
 - Diminution durée d'excrétion dans les urines

Mac Clain Ann Intern Med 1984
- Péniciline IV vs PCB
 - Réduction durée fièvre, de l'IRA, hospitalisation et excrétion urine (Philippines, formes sévères)

Watt T et al Lancet 1988

 - Mortalité de 2,6% vs 7,3% : NS (Barbades)

Edwards CN et al Am Trop Med Hyg 1988
- Ceftriaxone non inférieur à pénicilline dans les formes sévères

Panaphut T CID 2003
- Cochrane Database 2012 : 4 essais vs PCB et 2 essais comparatifs
 - Bénéfice incertain !!!!

RESEARCH ARTICLE

Open Access



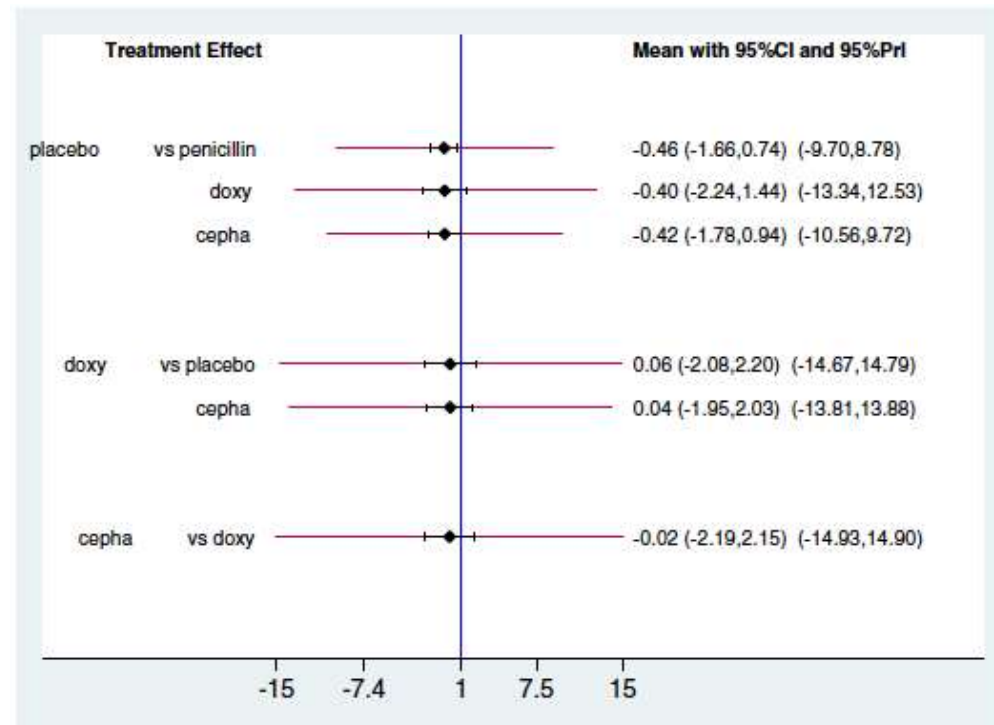
Comparing antibiotic treatment for leptospirosis using network meta-analysis: a tutorial

Cho Naing^{1††}, Simon A. Reid^{2†} and Kyan Aung³

Table 2 The matrix of source data used in a network meta-analysis of antibiotic treatment of leptospirosis

Study, year [ref]	dA	nA	dB	nB	dC	nC	dD	nD
Suputtamongkol, 2004 [2]	4	87			2	81	1	88
Edwards, 1988 [22]	1	38	3	41				
Watt, 1988 [23]	05	23	0	19				
Daher, 2000 [24]	1	16	0	19				
Costa, 2003 [25]	15	125	8	128				
Panaphut, 2003 [26]	5	86					5	87
McClain, 1984 [27]			0	15	0	14		

d number of deaths, n total number of patients with leptospirosis, A penicillin, B placebo, C doxycycline, D cephalosporin



Conclusions : Les pénicillines offrent la meilleure garantie d'efficacité

Jarisch–Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors

Gilles Guerrier,^{1*} Patrick Lefèvre,² Chantal Chouvin,³ and Eric D’Ortenzio⁴

¹Anesthésie-réanimation, Hôpital Cochin, Paris, France; ²Service de médecine, Centre Hospitalier du Nord, Koumac, New Caledonia;

³Dispensaire de Futuna, Agence de Santé, Alo, Futuna; ⁴Institut de Veille Sanitaire, Cire Océan Indien, Saint-Denis, France

Multivariate analysis of independent factors associated with JHR among patients with confirmed leptospirosis, New Caledonia and Futuna, 2007–2009

Variable	JHR N = 54	No JHR N = 208	OR (95% CI)	P
Infecting serogroup	Other	7/40 (17)	1	0.009
	Australis	33/40 (83)	68/177 (38)	
Delay between onset of symptoms and initiation of antibacterial therapy (days)	> 2	18 (33)	1	0.01
	0–2	36 (67)	110 (53)	

CI = confidence interval; JHR = Jarisch–Herxheimer reaction; OR = odds ratio.

Traitement

Indication	Antibiotique	Dosage
Chimioprophylaxie	Doxycycline	200 mg PO 1 x/sem.
Traitement de la leptospirose sévère*	Pénicilline G	1,5 million d'unités IV 4 x/j pendant 7 jours
	Ceftriaxone	1 g IV 1 x/j pendant 7 jours
	Ampicilline	0,5-1 g IV 4 x/j pendant 7 jours
Traitement de la leptospirose non sévère	Doxycycline	100 mg PO 2 x/j pendant 7 jours
	Amoxicilline	500 mg PO 4 x/j pendant 7 jours
	Ampicilline	500-750 mg PO 4 x/j pendant 7 jours

*Présence d'au moins un critère: ictère, insuffisance rénale aiguë, hémorragie pulmonaire ou syndrome de détresse respiratoire aigu, hypotension persistante après remplissage adéquat.

Conclusions

- Une maladie négligée à l'échelle mondiale
- Une maladie émergente
- Absence de tests diagnostics très efficaces à tous les stades d'évolution
- Pas de vaccins universels

- Etpas d'association de défense des patients atteints malgré la mortalité dans le monde !!!