

RAPPORT DU GROUPE DE TRAVAIL

du Conseil supérieur d'hygiène publique de France

Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose

Rapport présenté et adopté lors de la séance du CSHPf du 18 mars 2005

Composition du groupe de travail :

Geneviève ABADIA (CCMSA, Bagnole)
Geneviève ANDRE-FONTAINE (ENV Nantes)
Guy BARANTON (CNR, Paris), Président du groupe
Marc BONNIER et François DANTOINE (ministère de la Jeunesse et des Sports)
Isabelle CAPEK (InVS, Saint-Maurice)
Jean Marie ESTAVOYER (CHU Besançon)
Jérôme LANGUILLE (DGAL)
Sylvain LERASLE (DGS)
Isabelle MORER (AFSSaPS, Saint-Denis)
Eveline ROUSSEAU et Agnes KNAUER (ministère de la Jeunesse et des Sports)

Les réunions ont commencé le 9 octobre 2003, puis ont eu lieu tous les 2 mois.

SOMMAIRE

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | RAPPEL DES OBJECTIFS..... | 3 |
| 2 | RÉSUMÉ DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE ET L'EXPOSITION AU RISQUE | 4 |
| 2.1 | RÉSERVOIRS | 4 |
| 2.2 | LA TRANSMISSION..... | 5 |
| 2.2.1 | <i>Chez l'homme</i> | 5 |
| 2.2.2 | <i>Chez l'animal</i> | 5 |
| 2.3 | LA CLINIQUE CHEZ L'HOMME..... | 6 |
| 2.4 | LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE SPÉCIFIQUE..... | 6 |
| 2.5 | LE TRAITEMENT | 6 |
| 3 | CONTEXTE ÉPIDÉMIOLOGIQUE..... | 7 |
| 3.1 | EN MÉTROPOLE | 7 |
| 3.2 | HORS MÉTROPOLE..... | 11 |
| 4 | ACTIVITÉS À RISQUE..... | 12 |
| 4.1 | DÉFINITION DE L'EXPOSITION | 12 |
| 4.2 | POPULATIONS EXPOSÉES | 12 |
| 4.2.1 | <i>En milieu professionnel</i> | 12 |
| 4.2.2 | <i>En population générale</i> | 13 |
| 4.2.3 | <i>Hors métropole</i> | 14 |
| 5 | STRATÉGIES DE PRÉVENTION DANS DIFFÉRENTS PAYS..... | 15 |
| 5.1 | COMPARAISON AVEC LES STRATÉGIES PRÉVENTIVES DE PAYS AUX STRUCTURES ET NIVEAUX D'INCIDENCE COMPARABLES | 15 |
| 5.2 | TRAITEMENT PRÉVENTIF ET TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE | 15 |
| 6 | VACCINATIONS EN FRANCE | 17 |
| 6.1 | VACCIN DISPONIBLE | 17 |
| 6.2 | PERTINENCE DE LA VACCINATION EN MILIEU PROFESSIONNEL OU EN POPULATION GÉNÉRALE EXPOSÉE | 17 |
| 7 | RECOMMANDATIONS..... | 19 |
| 7.1 | PRÉVENTION PAR L'INFORMATION ET LA FORMATION..... | 19 |
| 7.2 | RECOMMANDATIONS EN MILIEU PROFESSIONNEL | 19 |
| 7.3 | RECOMMANDATIONS EN POPULATION GÉNÉRALE | 21 |
| 7.4 | RECOMMANDATIONS D'UN TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE | 21 |
| 8 | SOUHAITS DE RECHERCHE..... | 22 |
| 8 | BIBLIOGRAPHIE..... | 23 |
| 9 | GLOSSAIRE | 25 |
| 10 | ANNEXES | 26 |
| 10.1 | ANNEXE 1 EXTRAIT DE "HUMAN LEPTOSPIROSIS: GUIDANCE FOR DIAGNOSIS, SURVEILLANCE AND CONTROL", WORLD HEALTH ORGANIZATION 2003)..... | 26 |
| 10.2 | ANNEXE 2 EVALUATION MENÉE PAR L'AFSSAPS | 30 |
| 10.3 | ANNEXE 3 TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES | 39 |
| 10.4 | ANNEXE 4 EXTRAIT DU CALENDRIER VACCINAL | 41 |
| 10.5 | ANNEXE 5 MAQUETTE PROVISOIRE | 42 |

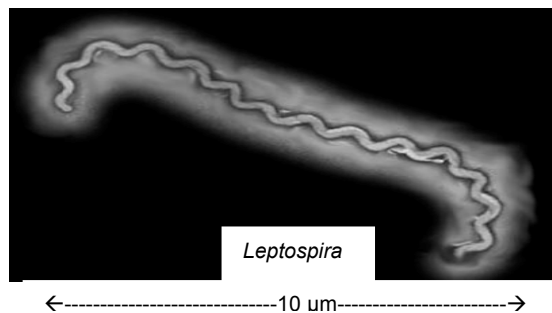
1 RAPPEL DES OBJECTIFS

Une étude cas-témoins réalisée par l'INMA et coordonnée par l'InVS de juillet 1999 à février 2000, a mis en évidence la place prise par certaines activités de loisir en eau douce (notamment la pratique du canoë-kayak) comme facteurs de risque de la leptospirose. Elle concluait ainsi à la nécessité de revoir les stratégies de prévention contre cette maladie en France, en insistant toutefois sur les incertitudes persistantes quant à un élargissement des indications de la vaccination, dont le bénéfice paraissait peu clair au regard du spectre limité du vaccin (rapport InVS-INMA 2001).

Par ailleurs, les médecins du travail, notamment dans le secteur agricole, ont appelé l'attention depuis plusieurs années sur la difficulté qu'ils connaissent dans l'indication de la vaccination chez les salariés de ce secteur, dont les activités à risque sont hétérogènes et pour lesquels les recommandations du calendrier vaccinal 2004 ne semblent pas suffisamment précises (cf: BEH 2004, Annexe 4).

La mission du groupe de travail était donc de réactualiser les recommandations concernant la prévention de la leptospirose, maladie potentiellement grave, à la fois en population générale et en milieu professionnel, en précisant si possible les stratégies à adopter face à chaque situation spécifique, et la place respective que la vaccination devrait tenir dans ces stratégies de prévention.

2 RESUME DES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE ET L'EXPOSITION AU RISQUE



La leptospirose est une zoonose répandue dans le monde entier, particulièrement en zone tropicale. Elle est due à une bactérie spiralée de l'ordre des Spirochètes, de la famille des *Leptospiraceae*, du genre *Leptospira* et de l'espèce *interrogans* sensu lato (l'espèce *Leptospira biflexa*, aquacole ou saprophyte, n'est pas pathogène). A l'intérieur de l'espèce *L. interrogans*, il existe plus de 20 sérogroupes, eux-mêmes composés de multiples sérovars. Les sérogroupes les plus fréquemment rencontrés en France métropolitaine sont Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Australis, Sejroe, Panama, Canicola.

Cette bactérie, dont le réservoir animal est très diversifié, résiste plusieurs mois dans le milieu extérieur humide (eau douce).

Les urines des animaux infectés souvent de façon inapparente, contaminent les bassins d'alimentation des cours d'eau et donc les eaux douces de surface dans lesquelles les leptospires survivent (Levett 2001, Michel 2001).

Elle est transmise accidentellement à l'homme chez qui elle induit une septicémie. La transmission a lieu par contact de la peau lésée ou d'une muqueuse avec de l'urine d'animaux porteurs de l'infection (en général des rongeurs), ou un environnement humide contaminé (eau douce polluée par cette urine...).

Chez l'homme, ce n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 1987.

2.1 Réservoirs

Les Mammifères sont les hôtes habituels de la maladie. Les Rongeurs constituent en France et dans la grande majorité des pays du monde le réservoir principal, bien que de nombreux autres animaux, domestiques ou sauvages, puissent être impliqués comme les chien, bovins, porcs, sangliers, hérissons, musaraignes etc... (Andre-Fontaine 2003, Michel et al. 2001).

L'homme est un hôte accidentel.



Toute la difficulté de prévision et de contrôle des épidémies vient :

- de la diversité des réservoirs animaux et de leur pouvoir disséminateur (lié au portage rénal de la bactérie),
- de la pullulation de leurs populations, principalement celles des Rongeurs, notamment "*Rattus norvegicus*" (Waitkins 1985, Webster 1995).

Les rats sont le plus souvent porteurs d'Icterohaemorrhagiae et l'excrétion de l'agent pathogène se fait de façon persistante dans leurs urines (André-Fontaine 2004).

Pour certaines espèces, le portage rénal est court ; pour d'autres espèces, il peut perdurer. Même si le chien, espèce domestique la plus sensible, développe la maladie avec des troubles hépatiques et rénaux fréquemment mortels en l'absence d'antibiothérapie, il semble peu impliqué dans la transmission à l'homme (l'acidité naturelle de ses urines est défavorable à la survie des leptospires). La vaccination du chien est possible mais elle n'évite pas systématiquement le portage.

D'autres animaux domestiques, comme le cheval, les Ruminants ou le porc, développent essentiellement des formes chroniques se traduisant par des troubles de la reproduction.

Une attention particulière doit être portée aux nouveaux animaux de compagnie (les NAC, par exemple rats, souris, cobayes), source potentielle de contamination humaine, qui sont commercialisés en animalerie sans contrôle spécifique de cette infection.

2.2 La transmission

2.2.1 Chez l'homme

La contamination se fait soit directement par exposition à l'urine d'animaux infectés, soit indirectement dans l'eau souillée par ces mêmes urines (Faine 1987). Les leptospires peuvent survivre longtemps (des mois) dans des milieux aqueux pour peu que le pH soit neutre ou légèrement alcalin et que l'environnement soit protégé du soleil. Les milieux humides et obscurs, peu aérés (mines, égouts, ...) constituent un environnement favorable à la survie de ces bactéries (Levett 2001). La dessiccation tue rapidement les leptospires.

Les leptospires peuvent pénétrer à travers les muqueuses intactes (oculaires, buccales, nasales, pulmonaires...) et la peau lésée, même de façon infime (excoriations, piqûres d'hameçons... Levett 2001). La baignade, la pêche, les loisirs nautiques, mais aussi des activités de jardinage, de nettoyage de caves par exemple, sont des circonstances propices à la transmission. L'élevage ou les soins aux animaux de production (bovins, chevaux, porcs, poissons...), ou de compagnie, sont aussi des activités à risque. On a pu parler de la morsure comme mode de transmission (rats en particulier, brochet...). Mais la morsure ne fait que fournir une porte d'entrée aux leptospires présentes dans les urines et l'eau, la salive n'étant pas contaminante.

2.2.2 Chez l'animal

Les mêmes modalités de transmission existent. Les animaux se contaminent entre eux par contact direct avec les urines des congénères excréteurs, mais aussi par les eaux souillées, d'où l'impact de l'infection des Rongeurs aquatiques ou vivant en zones humides sur la chaîne épidémiologique. De plus chez un certain nombre d'espèces comme le porc ou les bovins, une

transmission sexuelle est possible (Faine 1999). La contamination néonatale voire congénitale a été décrite chez les rongeurs et même les animaux de production (Faine 1987, Michel 2001).

2.3 La clinique chez l'homme

La maladie, après une phase d'incubation d'une dizaine de jours (5 à 20 j), est d'apparition brutale marquée par une fièvre élevée s'installant en quelques heures, accompagnée d'un syndrome douloureux (myalgies, arthralgies, céphalées), parfois de conjonctivite, d'éruption cutanée et souvent de troubles digestifs (Houpikian 2002). Un syndrome méningé est fréquent. Quelques jours après ce début pseudo-grippal vont apparaître diversement associés des syndromes rénaux, hépatiques, neurologiques, hémorragiques ou pulmonaires pouvant faire évoquer de nombreux diagnostics. Des complications oculaires tardives (uvéïte, irido-cyclite) peuvent survenir.

Dans les cas graves (20 à 40 %), la réanimation est nécessaire avec le cas échéant épuration extra rénale et ventilation artificielle.

Les décès (2 à 10%) surviennent souvent précocément, avant la phase sérologique, et sont fonction de :

- la virulence des souches, (par exemple, *Leptospira* du groupe Icterohaemorrhagiae est plus souvent responsable des formes graves et complètes) ;
- la précocité de la prise en charge thérapeutique (Pitangueira Filho 2002).

2.4 Le diagnostic biologique spécifique

Au plan biologique (Faine 1999, Postic 2000, Terpstra 2003), la PCR (dans le sang, le LCR et les urines) est le seul examen positif dès l'apparition des signes cliniques permettant un diagnostic en 24h. La culture se fait dans les mêmes conditions mais exige de 1 à 9 semaines pour un résultat. La sérologie (Micro Agglutination Test : MAT), habituellement négative avant le 10ème jour de maladie, permet ensuite un diagnostic fiable et reste le moyen le plus utilisé (80% des cas) ; ce test permet également de déterminer le sérotype. Compte tenu de la période d'incubation (5-20 jours) et du délai de positivation de la sérologie (10-12 jours), il faut considérer que la contamination s'est souvent produite un mois avant la confirmation sérologique du diagnostic.

2.5 Le traitement

Le traitement curatif fait appel aux antibiotiques, pénicillines ou cyclines, au minimum 10 jours, d'autant plus efficaces qu'ils sont administrés précocement (Pitangueira Filho 2002).

3 CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE

Il faut distinguer la France métropolitaine des départements et territoires d'outre-mer.

3.1 En métropole

Une surveillance passive par sérologie de la leptospirose a débuté en France pratiquement dès la découverte du sérodiagnostic à l'Institut Pasteur en 1918 (Martin 1918). Le nombre de cas depuis 1970 varie de 118 (1984) à 443 (1987) (CNR 2004, non publié). Le nombre moyen de cas détectés annuellement s'est accru parallèlement avec la batterie d'antigènes utilisés pour le sérodiagnostic. Depuis 1986, les antigènes utilisés n'ont pas varié significativement et le nombre moyen de cas en métropole s'établit aux environs de 300 sans tendance à l'augmentation.

En France métropolitaine, de 1994 à 2003, le nombre de cas par an oscille entre 255 et 434 cas et l'incidence moyenne pour cette période est de 0,5 cas pour 100 000 habitants (tableau 1). La France métropolitaine est un des pays d'Europe où le nombre de cas reste stable alors que les autres pays, à l'exception du Portugal et de l'Espagne, ont vu leur nombre de cas diminuer nettement (notamment les pays anglo-saxons, Gsell 1990). Il est difficile d'en déterminer les raisons.

Au plan saisonnier, le second semestre enregistre un nombre de cas double de celui du premier. Le "pic", plus ou moins net, se produit entre juillet et novembre (septembre en général). Le phénomène des vacances mais aussi, plus généralement, l'accroissement des activités estivales en extérieur (baignade, pêche, jardinage....) expliquent cette recrudescence estivo-automnale de la leptospirose.

Concernant les sérogroupes infectants, *Icterohaemorrhagiae*, abrité surtout par *Rattus* sp., est prépondérant, présent pour environ 35% des cas, *Grippityphosa* (hébergé par les rongeurs agrestes type campagnols) 20% et *Australis* (hébergé par les hérissons) 10%. Les formes graves de la maladie humaine sont souvent, mais pas uniquement, liées à *Icterohaemorrhagiae*.

Les conditions climatiques jouent un rôle majeur dans l'incidence de la maladie, cependant le lien n'est pas directement perceptible dans les pays tempérés (CNR 2004, non publié). Ainsi les années caniculaires peuvent se traduire par un nombre accru de cas (374 cas en 1947 et 365 en 1949 pour une moyenne à l'époque de 180 cas par an) ou au contraire modeste (121 cas en 1976 pour une moyenne d'environ 200 cas par an à cette période). Ainsi, en 2003, année de canicule, 319 cas ont été enregistrés, nombre pouvant être considéré comme normal au regard du nombre de cas moyen par an de 316 durant la décennie 1994-2003 ou du nombre de cas en 2002 (365 cas) alors même que l'accroissement de 75% des décès par noyades entre 2002 et 2003 traduisait l'augmentation des contacts avec l'eau (Ermanel 2003). De même, les années avec inondations ne montrent pas de parallélisme entre la pluviométrie et la leptospirose en métropole, à l'inverse de ce qu'on observe le plus souvent, en zone tropicale.

Il semblerait que les conditions les plus favorables à une recrudescence soient une chaleur estivale élevée avec de fortes précipitations orageuses. Les zones géographiques qui présentent régulièrement des taux d'incidence doubles de la moyenne sont généralement caractérisées par un réseau hydrographique important. De plus, dans ces zones, certains cours

d'eau sont plus particulièrement contaminés, c'est le cas de la Meuse dans les Ardennes (Letoffe 2001) ou de l'Ognon dans le Doubs (Carrey 2001). Le tableau 1 présente un relevé sur 10 ans des cas de leptospirose dans 23 départements pour lesquels il a été enregistré au moins une fois 10 cas par an; ces départements représentent 27% de la population métropolitaine et 41,5% des cas.

Tableau 1 : Nombre de cas de leptospirose signalés au CNR par an et incidence moyenne par département de France métropolitaine de 1994 à 2003 dans les départements ayant présenté au moins une fois 10 cas.

| Années | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | Total | Incidence moyenne annuelle pour 100 000 habitants * |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|---|
| Ardennes | 7 | 9 | 23 | 5 | 12 | 9 | 5 | 8 | 7 | 7 | 92 | 3,17 |
| Jura | 7 | 6 | 12 | 5 | 2 | 4 | 0 | 3 | 4 | 1 | 44 | 1,75 |
| Charente | 5 | 1 | 11 | 4 | 6 | 7 | 6 | 4 | 6 | 6 | 56 | 1,65 |
| Doubs | 8 | 9 | 9 | 14 | 2 | 4 | 8 | 7 | 12 | 5 | 78 | 1,56 |
| Lot et Garonne | 7 | 4 | 11 | 9 | 3 | 0 | 1 | 5 | 1 | 3 | 44 | 1,44 |
| Pyrénées atlantiques | 6 | 5 | 18 | 11 | 3 | 7 | 10 | 3 | 8 | 9 | 80 | 1,33 |
| Deux Sèvres | 3 | 4 | 15 | 2 | 1 | 7 | 0 | 2 | 4 | 6 | 44 | 1,28 |
| Vienne | 6 | 3 | 10 | 6 | 3 | 0 | 3 | 5 | 7 | 5 | 48 | 1,20 |
| Dordogne | 2 | 1 | 8 | 8 | 0 | 2 | 0 | 3 | 4 | 18 | 46 | 1,18 |
| Sarthe | 5 | 6 | 3 | 7 | 6 | 5 | 8 | 6 | 12 | 2 | 60 | 1,13 |
| Manche | 2 | 2 | 7 | 1 | 7 | 3 | 7 | 6 | 10 | 3 | 48 | 1,00 |
| Maine et Loire | 9 | 5 | 4 | 1 | 6 | 17 | 5 | 2 | 10 | 9 | 68 | 0,93 |
| Calvados | 9 | 6 | 1 | 2 | 6 | 3 | 7 | 7 | 10 | 7 | 58 | 0,89 |
| Finistère | 6 | 3 | 16 | 8 | 6 | 9 | 6 | 4 | 9 | 9 | 76 | 0,89 |
| Marne | 3 | 7 | 5 | 5 | 1 | 4 | 5 | 11 | 3 | 6 | 50 | 0,88 |
| Loire Atlantique | 6 | 5 | 9 | 21 | 11 | 6 | 6 | 6 | 10 | 4 | 84 | 0,74 |
| Hte Garonne | 16 | 9 | 11 | 7 | 10 | 2 | 7 | 4 | 4 | 4 | 74 | 0,71 |
| Vendée | 11 | 2 | 6 | 3 | 4 | 3 | 0 | 2 | 5 | 1 | 37 | 0,69 |
| Ile et Vilaine | 1 | 8 | 4 | 2 | 7 | 5 | 5 | 6 | 13 | 3 | 54 | 0,62 |
| Val de Marne | 0 | 5 | 4 | 22 | 7 | 9 | 4 | 4 | 3 | 2 | 60 | 0,49 |
| Bas Rhin | 5 | 11 | 3 | 0 | 2 | 5 | 3 | 5 | 3 | 2 | 39 | 0,38 |
| Isère | 0 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 4 | 4 | 16 | 6 | 36 | 0,33 |
| Hauts de Seine | 4 | 5 | 10 | 3 | 0 | 2 | 2 | 5 | 4 | 2 | 37 | 0,26 |
| TOTAL 23 départements | 128 | 117 | 202 | 146 | 107 | 114 | 102 | 112 | 165 | 120 | 1313 | 0,84 |
| TOTAL métropole | 317 | 255 | 434 | 344 | 269 | 306 | 268 | 286 | 365 | 319 | 3163 | 0,54 |

* population de référence : recensement de la population de 1999. INSEE première n°691, janvier 2000

Les circonstances favorisant la leptospirose ont évolué au cours du temps, mais dès les descriptions initiales, la bactérie était reliée aux rats (Inada 1916). Avant cela, les deux premières publications cliniques françaises (Landouzy 1883) étaient associées à des contextes professionnels ayant impliqué des égoutiers. Après avoir été considérée comme une maladie essentiellement professionnelle, avec le phénomène des vacances apparu en 1936 mais prenant son essor dans l'après-guerre, la leptospirose devient majoritairement associée aux loisirs.

En effet, 35% des cas identifiés et documentés par le CNR entre 1988 et 2003 sont des retraités ou personnes de plus de 65 ans et 16 % des écoliers ou étudiants; 30% des cas (537 personnes) ont une profession identifiée comme à risque (tableau 2). Les professions agricoles, pour lesquelles l'exposition professionnelle est difficile à différencier de l'exposition environnementale, viennent en première ligne (55% des expositions professionnelles à risque, tableau 3). Les professions exercées dans les égouts et la voirie ou dans le bâtiment et les travaux publics viennent ensuite avec respectivement 15% et 13% des exposés à risque professionnel. Les autres professions sont beaucoup moins représentées.

Les activités à risque liées aux loisirs concernent les contacts avec l'eau douce :
 - baignade (30%), pêche (18%), canoë-kayak (8%) représentent les activités les plus souvent citées ainsi que les chutes accidentelles dans l'eau (10%) ;
 - plus récemment : canyoning-rafting (2 cas), jet-ski (1 cas) et voyages outre-mer (13 cas).
 Elles concernent également les contacts avec des animaux : rongeurs et rats sont au premier rang.

La répartition selon le sexe montre une prédominance masculine de 80%, l'âge moyen est de 42 ans chez l'homme et de 44 chez la femme.

Tableau 2 : Nombre de cas de leptospiroses enregistrés par le CNR par an de 1988 à 2003 avec la proportion de dossiers documentés et de professions considérées comme à risque de leptospirose

| Années | Nombre de cas | Dossiers Documentés | | Professions exposées | |
|--------------|---------------|---------------------|-----------|----------------------|-----------|
| | | Nombre | % | Nombre | % |
| 1988 | 673 | 240 | 36 | 84 | 35 |
| 1989 | 424 | 167 | 39 | 61 | 37 |
| 1990 | 233 | 67 | 29 | 21 | 31 |
| 1991 | 299 | 92 | 31 | 19 | 21 |
| 1992 | 230 | 79 | 34 | 17 | 22 |
| 1993 | 305 | 117 | 38 | 34 | 29 |
| 1994 | 317 | 156 | 49 | 54 | 35 |
| 1995 | 355 | 121 | 34 | 27 | 22 |
| 1996 | 434 | 123 | 28 | 27 | 22 |
| 1999 | 306 | 196 | 64 | 52 | 27 |
| 2000 | 268 | 133 | 50 | 42 | 32 |
| 2001 | 286 | 55 | 19 | 18 | 33 |
| 2002 | 359 | 94 | 26 | 57 | 61 |
| 2003 | 313 | 111 | 35 | 24 | 22 |
| TOTAL | 4802 | 1751 | 36 | 537 | 31 |

Tableau 3 : Répartition des professions ou secteurs d'activité considérés à risque de leptospiroses parmi les cas enregistrés et documentés par le CNR de 1988 à 2003.

| Professions ou secteurs d'activité | Nombre de cas | % |
|---------------------------------------|---------------|------|
| Agriculture ou élevage | 294 | 54,7 |
| Egout ou voirie | 78 | 14,5 |
| Bâtiments et travaux publics | 70 | 13,0 |
| Boucherie ou abattoir | 29 | 5,4 |
| Forestiers | 26 | 4,8 |
| Jardinier | 10 | 1,9 |
| Profession dans l'alimentaire | 9 | 1,7 |
| Militaire | 7 | 1,3 |
| Pisciculture | 4 | 0,7 |
| Epuration ou déchetterie | 2 | 0,4 |
| Médecin/vétérinaire | 2 | 0,4 |
| Autres (Pompier, Routier, Orpailleur) | 6 | 1,2 |

L'enquête cas-témoins InVS-INMA sur les facteurs de risque de la leptospirose (Nardone 2001) chez 90 patients et 169 témoins a mis en évidence que les blessures, la pratique du canoë-kayak, le contact avec des rongeurs sauvages et le fait de résider à la campagne étaient associés indépendamment à la leptospirose (tableau 4).

Tableau 4 : Analyse univariée (N≤259 suivant les variables) et multivariée (N=201) des facteurs de risque associés à la leptospirose en France, 1999-2000.

| <u>Expositions</u> | <u>Analyse univariée</u> | | <u>Analyse multivariée</u> | | p |
|------------------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|--------|
| | OR _A [†] | (95% CI) | OR _A [†] | (95% CI) | |
| Canoë-kayak | 21,5 | (3,1-907,5) | 15,5 | (1,6-147,0) | 0,017 |
| Blessures | 7,7 | (3,8-22,6) | 7,0 | (2,7-17,6) | <0,001 |
| Camping | 5,3 | (1,2-29,8) | - | - | - |
| Pêche | 5,1 | (2,4-12,6) | - | - | - |
| Activité professionnelle à risque | 5,0 | (1,5-14,7) | - | - | - |
| Résidence rurale | 3,7 | (1,7-7,7) | 2,9 | (1,1-7,6) | 0,033 |
| Rongeurs sur le lieu de travail | 3,5 | (1,3-11,4) | - | - | - |
| Baignade | 3,1 | (1,6-7,9) | - | - | - |
| Voyage hors de France | 3,1 | (1,0-10,4) | - | - | - |
| Rongeurs dans l'habitation | 3,1 | (1,7-6,0) | - | - | - |
| Rivière proche de l'habitation | 3,0 | (1,6-5,6) | - | - | - |
| Contact avec des rongeurs | 2,8 | (1,5-6,5) | 4,8 | (1,4-16,2) | 0,013 |
| Natation | 2,8 | (1,0-7,8) | - | - | - |
| Contact avec des animaux d'élevage | 2,4 | (1,1-5,7) | - | - | - |
| Promenades | 2,3 | (1,2-4,5) | - | - | - |
| Canal proche de l'habitation | 1,8 | (1,0-3,1) | - | - | - |

[†] OR_A : *Odd ratio apparié*

3.2 Hors métropole

Outre-mer, les taux d'incidence sont 10 à 100 fois plus élevés qu'en métropole (tableau 5) et beaucoup plus si on considère les zones à fortes précipitations. Cette forte incidence de la maladie tient évidemment aux conditions climatiques favorables (chaleur et humidité), ainsi qu'à des particularités inhérentes aux modes de vie dans ces régions.

En effet, dans ces régions tropicales, c'est la pluviométrie qui définit la géographie comme la saisonnalité des groupements de cas. Ce facteur pluviométrique rend le risque plus diffus au sein de la population et diminue le rôle de la profession même si la coupe de la canne à sucre est de fait associée à un risque notable bien que restreint à une période de l'année.

Le sérotype *Icterohaemorrhagiae* est également le plus représenté (40% en Nouvelle Calédonie par ex.).

Tableau 5 : Nombre de cas de leptospirose par département des DOM et TOM de 1994 à 2003* et incidence moyenne.

| | 1994 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | Total | Incidence moyenne annuelle pour 100 000 hab * |
|-----------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|---|
| Martinique | 25 | 31 | 76 | 52 | 65 | 60 | 43 | 53 | 61 | 78 | 544 | 14,26 |
| Guadeloupe | 21 | 7 | 10 | 19 | 19 | 58 | 37 | 42 | 97 | 140 | 450 | 10,65 |
| Guyane | 17 | 17 | 18 | 11 | 6 | 6 | 6 | 15 | 13 | 16 | 125 | 7,95 |
| La Réunion | 66 | 106 | 125 | 96 | 52 | 66 | 41 | 43 | 47 | 84 | 726 | 10,28 |
| Tahiti | 76 | 48 | 41 | 41 | 45 | 19 | 17 | 15 | 15 | 15 | 332 | 22,03 |
| Mayotte | 15 | 19 | 5 | 0 | 37 | 21 | 22 | 31 | 2 | 24 | 176 | 10,98 |
| Nouvelle Calédonie | 201 | 186 | 299 | 281 | 162 | 211 | 85 | 141 | 51 | 19 | 1636 | 74,36 |

** De 1994 à 1997, une partie des cas de Mayotte ont été adressés par la Réunion et sont inclus avec ceux survenus réellement à la Réunion. Les conditions socio-économiques locales interfèrent notablement sur la surveillance et les chiffres indiqués sous-évaluent l'importance de la maladie sauf lorsque des financements interviennent pour des études spécifiques (ex : Nouvelle Calédonie de 1996-1997).*

En conclusion de ce paragraphe, on peut relever l'extrême diversité des situations pouvant conduire à l'infection par des leptospires en France et leur intrication fréquente.

4 ACTIVITES A RISQUE

Désormais la leptospirose est plus fréquemment associée à des activités de loisirs qu'à des circonstances professionnelles. Néanmoins, pour tenter de dégager au mieux les populations cibles, le groupe de travail a souhaité garder la distinction entre milieu professionnel et population générale.

En population générale, la répétition ou la persistance de l'exposition sont à prendre en compte. On remarquera que la survenue en nombre de cas de leptospirose est plus nettement associée à des facteurs démographiques et géographiques que socio-professionnels (taux d'incidence élevé dans les Ardennes en regard d'une faible population).

En milieu professionnel, l'activité exposante, son intensité et sa fréquence déterminent le risque beaucoup plus que la profession (Peslerbe 1992). Une profession dite exposée (employé d'une station d'épuration par exemple) ne correspond pas toujours à une exposition réelle (poste de contrôle informatique par exemple) et, à l'inverse, une profession habituellement non exposée peut le devenir à l'occasion (par exemple un jardinier ou un paysagiste peut à l'occasion avoir à curer un bassin ou un canal d'irrigation).

4.1 Définition de l'exposition

Est définie comme activité à risque (risque d'être contaminé par des leptospires) toute activité favorisant le contact de l'homme soit avec les urines d'animaux, soit avec un environnement humide contaminé par ces urines, en particulier l'eau douce stagnante ou courante.

De plus le risque de leptospirose est majoré par l'existence de lésions cutanées ou de projections au niveau des muqueuses ou lorsque l'activité s'effectue dans une zone connue pour le risque de contamination, notamment en pays tropical de forte endémie, ou près de cours d'eau à risque comme l'Ognon dans le département du Doubs (Carrey 2001), et la Meuse dans les Ardennes (Letoffe 2001).

4.2 Populations exposées

4.2.1 En milieu professionnel

La leptospirose est reconnue comme maladie professionnelle. Elle est inscrite au tableau N°19 A du régime général, et N°5 du régime agricole (Annexe 3).

Le nombre de cas reconnus tous régimes confondus est faible, de l'ordre de 15-20 par an (sous-déclaration probable). Ces cas se retrouvent parmi les activités à risque déjà citées.

Dans le milieu professionnel, il serait plus judicieux de parler de postes à risque que de professions à risque, si l'on voulait absolument établir une liste exhaustive de personnels exposés. En fait, les professions citées le seront à titre indicatif, étant entendu qu'établir des catégories de ces professions n'a finalement qu'un intérêt relatif dans l'évaluation individuelle du risque que devra faire le médecin.

Enfin, certaines activités classiquement à risque (travail en abattoir, par exemple) ont été citées malgré les évolutions notables en terme d'hygiène qui autorisent à penser que le risque n'est plus qu'historique. On ne peut néanmoins pas écarter l'hypothèse d'établissements qui,

exceptionnellement, sur l'ensemble du territoire national, pourraient continuer de présenter un risque pour les personnels y travaillant.

- Lorsqu'il s'agit d'un contact avec l'environnement contaminé, les activités considérées sont en général pratiquées par des égoutiers, des employés de stations d'épuration ou d'entretien de canaux, berges, étangs, fossés, voies navigables, des employés de voirie, des pisciculteurs, des garde-pêche, des pêcheurs professionnels en eaux douces, et par toute personne amenée dans son travail à manipuler de l'eau douce ne provenant pas de circuits d'adduction, comme les sapeurs-pompiers, les plongeurs, certains postes exposés dans le bâtiment et les travaux publics.
- Lorsqu'il s'agit de contacts avec les animaux, les activités considérées sont en général pratiquées par des vétérinaires, piégeurs, gardes-chasse, employés des animaleries des jardinerie, employés des abattoirs, éleveurs.

4.2.2 En population générale

Les activités à risque ont été retenues à partir des données de la littérature concernant certaines activités bien codifiées ou étudiées, comme le canoë-kayak, les autres sont citées par extrapolation.

- Lorsqu'il s'agit d'un contact avec l'environnement contaminé, les activités concernées sont la baignade, la plongée ou la pêche en eau douce, le canoë-kayak, le rafting et autres sports de nature, notamment ceux qui font intervenir des contacts fréquents avec un environnement humide.
- Lorsqu'il s'agit de contacts avec les animaux, les activités concernées sont en général pratiquées par des chasseurs, propriétaires de nouveaux animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cobayes...).

A noter que parmi les adeptes des sports nautiques, ceux qui pratiquent dans un cadre institutionnel (clubs...) et les licenciés à l'année sont probablement mieux informés que les personnes pratiquant leur sport épisodiquement ou en dehors de ce cadre.

L'estimation faite par les services du ministère de la Jeunesse et des Sports montre que les licenciés sont minoritaires parmi les pratiquants de sports nautiques (tableau 6).

Tableau 6 : Estimation du nombre de pratiquants de sports nautiques de type « canoë-kayak » sur le territoire français

| Pratiquants ayant un titre « fédération française de canoë-kayak » (FFCK) | |
|---|--------------|
| En 2004, la FFCK estime à 225 000 le nombre de pratiquants (licenciés) en eau douce. Les pratiquants licenciés se répartissent de la façon suivante (sont inclus environ 30 000 pratiquants en mer ou en estuaires) : | |
| Canoë Plus (annuelle): | ----- 30 000 |
| Carte découverte (belle saison, licence à la journée) : | -----221 700 |
| Pass-Canoë (belle saison, licence à la semaine) : | ----- 2 480 |
| (La licence « canoë kayak » comprend les disciplines de raft et de nage en eau vive). | |
| Pratiquants sans titre émis par la FFCK | |
| Il s'agit de pratiquants occasionnels, sur les sites de pratique massive (estivale). Une estimation a été faite récemment par les conseillers techniques régionaux (CTR) pour les 4 régions suivantes : | |
| • Vallée de l'Ardèche : | +/- 350 000 |
| • Aquitaine (Vézère, Dordogne, Leyre) : | +/- 500 000 |
| • Pays de la Loire (Erdre, Loire, etc.) : | +/- 45 000 |
| • Alpes (PACA) (80% rafteurs et 20% canoë-kayak) : | +/- 150 000 |
| Au total, sur l'ensemble du territoire, la FFCK retient un chiffre de 1 100 000 pratiquants en eau douce, non licenciés (pratique essentiellement estivale). | |

4.2.3 Hors métropole

Dans les départements et territoires d'outre-mer, les activités à risque sont réparties en activités « humides » (travail dans les bananeraies par exemple) mais également sèches (coupe de cannes à sucre) où le risque vient de la prolifération de petits mammifères (rongeurs et carnivores) et des blessures occasionnées par le travail.

Mais la population concernée par ces activités à risque change en raison de la saisonnalité de ces travaux, et de l'irrégularité de la main-d'œuvre d'une année sur l'autre.

Par ailleurs, les conditions de vie inhérentes à ces pays chauds (marche pieds nus, proximité voire promiscuité des animaux domestiques et rongeurs, activités de plein air...) rendent la part attribuable au risque professionnel difficile à évaluer.

La fréquence très accrue de la leptospirose est essentiellement liée aux précipitations. C'est donc, surtout en population générale (zones pluvieuses) que les effets en seront perceptibles. Si ces circonstances favorisant la maladie et plus aléatoire sa prévention par la vaccination, d'autres stratégies peuvent cependant être efficaces : le brûlage préalable de la canne à sucre, conseillé pour accroître la concentration en saccharose, s'avère aussi utile pour anéantir ou faire fuir les rongeurs, stériliser leurs urines et limiter les portes d'entrée en détruisant feuilles coupantes et insectes piqueurs.

5 STRATEGIES DE PREVENTION DANS DIFFERENTS PAYS

D'une manière générale, en milieu professionnel, certains pays (dont les USA et le Canada) reprennent les recommandations du guide de l'OMS (Terpstra 2003), qui portent notamment sur les mesures de protection individuelle lorsqu'il existe une activité à risque.

Ces recommandations apparaissent à la page 50 de l'annexe 3 du guide de l'OMS 2003 (Annexe 1).

5.1 Comparaison avec les stratégies préventives de pays aux structures et niveaux d'incidence comparables

La leptospirose est une zoonose à incidence humaine faible ou très faible en pays tempéré (Faine 1987). De plus, cette incidence a décliné considérablement en Europe occidentale durant les dernières décennies, écartant la leptospirose des préoccupations de pays autrefois touchés comme l'Allemagne, la Suisse ou la Belgique (Gsell 1990). Enfin, la leptospirose due au sérotype Icterohaemorrhagiae a été supplantée par une forme moins grave due au sérotype hardjo. Ce sérotype est actuellement le plus prévalent en Grande-Bretagne (Ferguson 1993), aux Pays-Bas, en Nouvelle-Zélande. Tous ces éléments font, qu'hormis les mesures habituelles individuelles ou collectives pour réduire l'exposition, il n'existe pas de réelle stratégie de protection au sens vaccinal du terme chez nos voisins.

Certains pays, qui disposaient de vaccins humains, ont cessé leur production : c'est le cas du Japon et de l'Italie dont la riziculture, désormais mécanisée, représentait le champ essentiel des indications. L'ex-Union Soviétique disposait d'un vaccin tétravalent destiné aux éleveurs de certaines républiques mais il semblerait qu'il ne soit plus fabriqué depuis l'éclatement de l'Union.

La Nouvelle-Zélande, dont l'endémie est essentiellement liée à l'élevage bovin, a choisi une stratégie originale : la vaccination des animaux aurait entraîné une diminution drastique des cas humains. (Thornley 2002).

Actuellement seuls demeurent dans le cadre d'une utilisation humaine, à part la France,

- un vaccin monovalent (sérovary lai) en Chine, développé après l'épidémie catastrophique de 1958 consécutive à des inondations qui a vu des dizaines de milliers de cas chez les riziculteurs d'un seul district du Sichuan (Chen Ting 1986);

- un vaccin trivalent (Icterohaemorrhagiae, Ballum et Pomona) tout récemment mis sur le marché à Cuba qui utilisait le vaccin russe jusqu'en 1991 (Bharti 2003). L'arrêt de l'approvisionnement a conduit à un accroissement du nombre de cas qui en 1995 atteignait 2191 et une centaine de décès (notamment en riziculture, élevage de porcs et lors de la coupe de la canne à sucre, activités encore largement manuelles), pour un pays qui comptait 10 millions d'habitants (Andres non publié 2000).

En conclusion, la situation de la France apparaît assez singulière : avec un nombre de cas annuels de l'ordre de 300 et pas d'activités à haut risque comme la riziculture inondée, elle dispose pourtant d'un vaccin.

5.2 Traitement préventif et traitement prophylactique

- Certains auteurs ont pu préconiser un traitement préventif systématique (à base en général de tétracyclines) soit dans le cadre militaire au Panama (Takafuji 1984), soit lors de compétitions sportives, par exemple pour des "tri athlètes" amenés à nager en milieu naturel où le risque de leptospirose était connu, ou enfin lors de certaines

épreuves (raids motorisés ou Eco-Challenge) en pays endémiques durant lesquels les participants sont particulièrement exposés (Sevjar 2000, anonymous 1996).

- Sans préconiser un traitement préventif systématique dans des conditions ou des activités pour lesquelles le risque est virtuel, l'OMS recommande de traiter préventivement tout sujet ayant eu une exposition avérée, dans le cadre d'un accident de laboratoire, par exemple, ou dans d'autres situations « à haut risque » (Annexe 1).
- Les CDC recommandent un traitement prophylactique associé aux mesures de protection individuelle dans le cas de personnes voyageant dans des conditions les exposant fortement au risque de leptospirose. La doxycycline est alors proposée à 200 mg/semaine (Sevjar 2000), en commençant 1 à 2 jours avant l'exposition, et en poursuivant pendant toute la durée de celle-ci.

6 VACCINATIONS EN FRANCE

6.1 Vaccin disponible

◆ Nature

Le vaccin contre la leptospirose est un vaccin inactivé. Selon l'AMM, il contient « 1 ml d'une suspension de 2×10^8 *Leptospira icterohaemorrhagiae* inactivés par le formaldéhyde ».

Le vaccin est commercialisé en France sous la dénomination Spirolept®.

◆ Schéma vaccinal

Il comporte 2 injections à 15 jours d'intervalle, un rappel 4 à 6 mois après et ensuite tous les deux ans.

◆ Efficacité

Aucune étude contrôlée permettant d'évaluer l'efficacité de la vaccination chez l'homme n'a eu lieu. Cependant, la simple observation des cas survenus parmi les égoutiers de la ville de Paris (600 à 800 sujets) en permet une approche :

- de 1951 à 1973 avant la vaccination, 29 cas déclarés tous dus au sérotype Icterohaemorrhagiae,
- de 1974 à 1981 pendant les essais cliniques puis la mise en place de la vaccination systématique : 2 cas (Mailloux 1983),
- de 1984 à 2004 aucun cas à Icterohaemorrhagiae (1 cas à Grippotyphosa, CNR non publié).

◆ Effets indésirables

Ils sont mentionnés au chapitre "Effets indésirables" de l'AMM.

Il s'agit de :

- réactions locales ou loco régionales à type de douleur, induration, scapulalgies;
- réactions systémiques rares : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies, ainsi que des éruptions cutanées notamment des urticaires.

◆ Données de pharmacovigilance

L'analyse de l'ensemble des données de pharmacovigilance recueillies par le laboratoire durant 4 années de commercialisation (avril 1999-mars 2003) permet de conclure à une tolérance globale satisfaisante du vaccin avec un taux de notification d'effets indésirables toute gravité confondue et d'effets indésirables graves de l'ordre de 1/1 227 doses (0,08%) et de 1/48 300 doses (0,002%), respectivement.

Des effets indésirables transitoires d'intensité faible à modérée du type réactions locales, fièvre, réactions cutanées, vomissements et asthénie prédominent.

A ce jour, l'analyse de l'ensemble de ces données n'a mis en évidence aucun signal.

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'allergie à l'un des composants du vaccin. Il ne doit généralement pas être utilisé en cas de grossesse.

Il n'y a pas de données chez l'enfant.

6.2 Pertinence de la vaccination en milieu professionnel ou en population générale exposée

Après avoir pris en compte que le risque est fonction plus du type d'activités que de la profession elle-même (paragraphe 4), il faut évaluer le niveau d'adéquation entre la mono

valence du vaccin et le sérotype le plus prévalent dans le type d'activités concerné. Pour mémoire, ce vaccin fut développé à la demande de la chambre syndicale des égoutiers pour les protéger contre la leptospirose due à *Icterohaemorrhagiae*, prédominante chez les égoutiers en raison des contacts multiples avec les rats.

Pour cette maladie à faible incidence, sans transmission interhumaine, il convient de considérer le rapport entre le nombre de cas évitables par la vaccination et le nombre de doses administrées. Or les éléments d'information épidémiologiques disponibles (paragraphe 3) montrent qu'il s'agit d'une maladie très dispersée sur le plan socio-professionnel avec une multiplicité d'activités concernées, chacune individuellement étant à relativement faible risque.

Un exemple permettra d'apprécier l'écart entre l'effort et la mobilisation requises par une campagne vaccinale et la modestie des bénéfices attendus dans le contexte de la leptospirose associée aux loisirs.

L'enquête cas-témoins a montré que la pratique du canoë-kayak était au premier plan de l'exposition au risque. En effet, 10% des 90 cas étaient dus à cette seule pratique. Les données du CNR sur les 15 dernières années sont convergentes : 8% des cas ont pratiqué cette activité.

Le nombre annuel moyen de cas de leptospirose ces 10 dernières années était de 315 cas. On peut donc par extrapolation estimer que 25 à 35 cas (10% du total annuel) de leptospirose chaque année sont en rapport avec le canoë-kayak dont le tiers serait lié à *Icterohaemorrhagiae* donc évitable par la vaccination. Les pratiquants occasionnels ou non licenciés ayant une pratique ponctuelle et imprévisible ne relèveraient pas d'une prophylaxie vaccinale. La vaccination ne concernerait donc que les licenciés ayant une activité régulière, estimés à 30 000, et ne permettrait au mieux d'éviter qu'une dizaine de cas, dans l'hypothèse d'une couverture vaccinale de 100%, jamais atteinte. Mais on ne pourrait éviter l'apparition d'une vingtaine de cas de leptospirose due à d'autres sérogroupes, dont certains chez les vaccinés.

En milieu professionnel, l'analyse sera similaire. Les égoutiers restent l'indication électorale pour une population bien définie avec une incidence notable de la maladie par une exposition aux urines de rat donc au contact avec le sérotype vaccinal. Avant la mise en œuvre de la vaccination chez les égoutiers de la ville de Paris (effectifs de 600 à 800 personnes dans les années 60-70), on constatait en moyenne 1,3 cas/an de leptospirose, tous dus à *Icterohaemorrhagiae*. Ceci correspondrait à une incidence en population générale de 1700/100000, à comparer à l'incidence moyenne de 0,5/100000 en métropole.

Dans les autres professions, compte tenu du nombre de catégories concernées et de la dispersion des cas, la vaccination systématique n'apporterait pas un bénéfice aussi clair.

La pertinence de la vaccination devra donc être appréciée au cas par cas par le médecin du travail.

7 RECOMMANDATIONS

7.1 Prévention par l'information et la formation

En tout premier lieu, le groupe de travail préconise que soit fait un effort de formation-information tant en direction de la population générale qu'en direction des professionnels potentiellement exposés, devant une maladie dont la plupart des cas sont des cas sporadiques, liés à une activité spécifique favorisant l'exposition à un moment donné.

A cette fin, le groupe de travail a souhaité que soit diffusé un document d'information qui insiste sur les éléments de prévention individuelle et de protection collective, à destination des relais habituels (secteur médical et paramédical), de ceux du secteur sportif et associatif, et de certains secteurs plus ciblés (comme par exemple les centres de vacances, de loisirs aquatiques et les campings).

Ce document, élaboré à cette fin, devrait avoir une forme de dépliant « trois volets » diffusable facilement, et une forme « affiche » qui pourra être apposée dans les lieux concernés par l'effort d'information (Annexe 5).

7.2 Recommandations en milieu professionnel

Compte tenu de ce qui est exposé préalablement, il n'a pas été possible d'identifier de profession autre que celle d'égoutier dans laquelle l'incidence de la leptospirose associée au séro groupe Icterohaemorrhagiae soit telle qu'on puisse attendre une réduction significative des cas sans un effort de vaccination quantitativement démesuré par rapport à l'objectif. Cependant, le recours à la vaccination peut se justifier pour des individus dont l'activité se caractérise par une exposition intense et répétée ou persistante au risque.

Cette exposition est évaluée par le médecin du travail au cas par cas en fonction de la spécificité du poste et pourra concerner des catégories professionnelles étroitement associées au contact rapproché soit avec des eaux usées ou pluviales, soit avec des animaux réservoirs (rongeurs et notamment rats).

RECOMMANDATIONS RELATIVES A LA PREVENTION DE LA LEPTOSPIROSE EN CAS D'ACTIVITE PROFESSIONNELLE A RISQUE

Considérant, d'une part :

- l'incidence de la leptospirose, de l'ordre de 0,5/100 000 en France métropolitaine (entre 300 et 400 cas par an) au regard de l'importance des populations exposées dans le cadre d'activités professionnelles,
- la proportion de leptospiroses dues au séro groupe Icterohaemorrhagiae, de l'ordre de 30% depuis une dizaine d'années en métropole,
- la spécificité étroite qui existe entre la protection induite par le vaccin disponible et la maladie due à ce séro groupe Icterohaemorrhagiae,
- la lourdeur du schéma vaccinal concernant la vaccination contre la leptospirose (3 injections initiales puis rappels tous les 2 ans),

et d'autre part :

- que l'évaluation du risque en milieu professionnel, conduite par le médecin du travail sous la responsabilité de l'employeur, ne doit pas se faire au seul vu de l'intitulé de la profession, mais qu'elle doit prendre en compte :
 - ⇒ l'activité spécifique exposant durant le travail à un risque de contact fréquent ou étroit avec des lieux infestés par les rongeurs,
 - ⇒ tout facteur individuel capable de majorer le risque d'exposition ou de sensibilité à la maladie,
 - ⇒ les facteurs de pondération géographiques.
- que l'information sur les risques professionnels est réglementairement prévue par le Code du travail,
- que les mesures de protection collectives et individuelles sont inégalement applicables selon les postes de travail,

Recommande :

1°- la mise en oeuvre de mesures collectives de prévention, lorsqu'elles sont possibles, comme la dératisation et les mesures de contrôle des pullulations de rongeurs, le brûlage des cultures de canne à sucre par exemple, ou toute mesure adaptée pour diminuer le contact potentiel entre l'homme et les rongeurs.

2°- l'utilisation de mesures individuelles de protection dès lors qu'une activité professionnelle fait courir le risque d'un contact régulier avec des urines de rongeurs, ou un environnement infesté de rongeurs, qui comportent :

- le port de gants, de bottes, de cuissardes, de vêtements protecteurs, voire de lunettes anti projections si nécessaire,
- la désinfection à l'eau potable et au savon ou à l'aide d'une solution antiseptique de toute plaie ou égratignure, ainsi que la protection ultérieure de cette plaie ou égratignure par un pansement imperméable ;

3°- une information à l'embauche régulièrement renouvelée ciblée sur la maladie, sur l'importance des mesures de protection individuelle et la nécessité de consulter rapidement un médecin (à qui il signalera son activité à risque) en cas d'apparition d'un syndrome grippal ;

4°- la vaccination par le vaccin actuellement disponible dans certaines indications restreintes, posées au cas par cas par le médecin du travail, après une évaluation individualisée prenant en compte les critères suivants :

- ◆ l'existence de cas documentés de la maladie pour des personnes ayant occupé le même poste dans des conditions et pour des activités identiques,
- ◆ l'existence sur le lieu de travail de protections collectives ou de mesures de lutte contre les rongeurs,
- ◆ une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, notamment "*Rattus norvegicus*", telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :
 - curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges,
 - activités liées à la pisciculture en eaux douces,
 - travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration,
 - certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche,

- certaines activités spécifiques aux DOM-TOM,
- ◆ une prédisposition individuelle du travailleur tendant à majorer le risque d'exposition ou/et sa sensibilité à la maladie.

Le médecin proposera la vaccination après s'être assuré :

1. qu'ont été mises en œuvre sur le lieu de travail, lorsque cela est possible, les mesures de protection individuelles et collectives (cf 1^o-2^o),
 2. que l'information sur la maladie, les comportements à risque, mais aussi sur l'efficacité relative du vaccin a bien été donnée et comprise,
- (en aucun cas le vaccin ne doit être pris comme une "garantie" permettant de se passer des autres moyens de prévention).**

7.3 Recommandations en population générale

La répétition des expositions et/ou la haute endémicité de la zone géographique sont des arguments en faveur de la mise en place d'une prophylaxie vaccinale.

Dans un contexte de loisirs aquatiques, la vaccination peut être proposée aux sujets adultes pratiquant régulièrement des sports nautiques en eau douce, tels que natation, canoë-kayak, triathlon.

Le médecin posera l'indication individuelle de la vaccination, après une évaluation la plus précise possible de l'exposition au risque, et après s'être assuré que l'information sur la maladie, les mesures de préventions et le vaccin ont été données et comprises, notamment le fait que celui-ci n'est efficace que sur environ 1/3 des formes de la maladie.

7.4 Recommandations d'un traitement prophylactique

Celles-ci ont fait l'objet d'une évaluation par le groupe de travail des médicaments anti-infectieux de l'AFSSaPS (Annexe 2).

◆ En pré-exposition

Deux études, l'une au Panama (Takafuji 1984), l'autre en Inde (Seghal 2000) ont évalué l'intérêt de la doxycycline en prophylaxie à 200mg/semaine. Elles concluent à une efficacité préventive variable respectivement de 95 et 54 %. En fait, en zone d'endémie, cette prophylaxie ne modifie pas l'incidence de la maladie mais elle en réduit le taux d'attaque, la morbidité et la mortalité. Une administration plus fréquente (bi hebdomadaire compte tenu de l'incubation de la leptospirose qui peut être inférieure à 8 jours) du produit (1/2 vie de la doxycycline=16h) pourrait peut-être améliorer l'effet protecteur.

Par ailleurs, la prise per-exposition de 100 mg/jour de doxycycline chez des athlètes d'un Eco-challenge à Bornéo (Sejvar 2000) procure un effet préventif dans 55% des cas.

Aucune recommandation n'est faite dans ce cadre, dans l'attente d'études complémentaires.

◆ En post-exposition

Il n'y a pas de données de la littérature permettant d'évaluer l'efficacité d'un traitement post-exposition.

Cependant, en cas de contamination accidentelle de laboratoire, une antibiothérapie post-exposition n'est pas discutable.

8 SOUHAITS DE RECHERCHE

Trois axes de recherche pourraient améliorer considérablement les connaissances et les stratégies d'alerte ou de prévention :

- un diagnostic précoce et rapide permettant simultanément détection et identification du leptospire en cause. L'amplification génique ou PCR permet la détection mais non l'identification qui seule autorise la confirmation des cas groupés, le rôle d'un réservoir animal ou aqueux pour la mise en œuvre de mesures de contrôle adaptées,
- un moyen de détecter et quantifier des leptospires vivants et pathogènes dans les eaux. La PCR a été utilisée mais elle n'a pas été évaluée,
- un vaccin efficace (et bien toléré) contre les multiples sérogroupes.
- des études complémentaires permettant de préciser l'intérêt d'un traitement pré-exposition.

8 BIBLIOGRAPHIE

- André-Fontaine G. chapitre 79 : Les leptospiroses In Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail, 2 volumes Ed TEC&DOC. 2003
- André-Fontaine G., Baranton G. Leptospiroses animales, la leptospirose humaine en métropole. Bull. épidémiologique .2004; 12: 1 -3.
- Anonyme: Calendrier vaccinal 2004 Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 2004, N° 28-29: 121-132.
- Anonymus. Outbreak of leptospirosis among white-water rafters-Costa-Rica, 1996. MMWR-Morbidity & Mortality Weekly Report 1997;46:577-579.
- Bharti A. R., Nally J. E., Ricaldi J. N., Diaz M. M., Lovett M. A., Levett P. N., Gilman R. H., Willig M. R., Gotuzzo E., Vinetz J. M. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. Lancet Infect. Dis. 2003;3:757-771.
- Carrey E. Les leptospiroses en Franche-Comté; à propos de 34 observations pédiatriques. Th. Med.; Besançon: 2001; 43
- Carter M, Cortes D. Leptospirosis and other infections of *Rattus rattus* and *Rattus norvegicus*. New Zealand Veterinary Journal 1980;28:45-50.
- Chen Ting Z. Development and present status of leptospiral vaccine and technology production of the vaccine in China. Annals of Immunology Hungarian 1986;26:125-151.
- Collares-Pereira M., Korver H., Terpstra W.J., Santos Reis M., Ramalhinho M.G., Mathias M.L., Oom M.M., Fons R., Libois R., Petrucci-Fonseca F. First epidemiological data on pathogenic leptospires isolated on the Azorean island. European Journal of Epidemiology 1997;13:435-441.
- Ermanel C., Ricard C. et Thèlot B. Surveillance épidémiologique des noyades accidentelles en France au cours de l'été 2003. Bulletin Epidémiologique hebdomadaire 2004;10:37-40.
- Faine S.; Guide pour la lutte contre la leptospirose. OMS Publication 1987; 175p.Offset N°67.
- Faine S., Adler B, Bolin C. and Perolat P. *Leptospira* and Leptospirosis 1999 2nd Edition Medisci Melbourne Australia 272pp.
- Ferguson I. R. Leptospirosis surveillance: 1990-1992, Comm. Dis. Report 1993;3:R47-48.
- Gsell H. O. The changing epidemiology of leptospirosis in Europe. Zentralbl. Bakteriell. 1990;273:412-427.
- Hathaway S., Blackmore D. Ecological aspects of epidemiology of infection with leptospires of the Ballum serogroup in the black rat (*Rattus rattus*) and the brown rat (*Rattus norvegicus*) in new Zealand. Journal of Hygiene Cambridge. 1981;87:427-436.
- Houpiikian P., Perolat P., Baranton G., Brouqui P. Leptospiroses. In Encycl. Méd. Chir. Maladies infectieuses, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 2002,8-039-Q-10, 14 p.
- Inada R., Ido Y., Hoki R. and Ito H. The etiology, mode of infection and specific therapy of Weil's disease (*Spirochaetosis icterohaemorrhagiae*), J. Exp. Med. 1916;23:377-402.
- Landouzy M. Typhus hépatique. La Gazette des Hopitaux civils et militaires 1883;115:913-914.
- Letoffe E. Th. Med. ; Reims: 2001.
- Levett P. Leptospirosis Clin. Microbiol. Rev. 2001;14(2):296-326.
- Mailloux M., Lambert R. et Chenu M. La vaccination humaine contre la leptospirose ictéro-hémorragique Méd. et Hyg. 1983;41:1025-1030.
- Martin L., Pettit A. Séro-diagnostic de la spirochètose ictéro-hémorragique. Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris 1918;42:672-675.
- Michel V. Epidémiologie de la leptospirose zoonose : étude comparée du rôle de différentes

- espèces de la faune sauvage et de leur environnement. Lyon, France : Université Claude Bernard, 2001.223 pp.
- Michel V., Ruvoen-Clouet N., Menard A., Sonrier C., Fillonneau C., Rakotovao F., Ganiere JP., André-Fontaine G. Role of the coypu (*Myocastor coypus*) in the epidemiology of leptospirosis in domestic animals and humans in France. *Eur.J.Epidemiol.*, 2001;17:111-121.
 - Nardone A., Capek I., Baranton G., Campese C., Postic D., Vaillant V., Lienard M. Desenclos J. C. Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: the results of a national case-control study, 1999-2000. *Clin. Inf. Dis.* 2004;39:751-753.
 - Nardone A., Campese C., Postic D., André-Fontaine G., Lienard M., Baranton G., Capek I. Les facteurs de risques de leptospirose en France : une étude cas-témoins nationale. *Méd Mal Infect.* 2001, suppl 2,31:285-287.
 - Peslerbe X., Andre-Fontaine G., Ganière J.P. : (1992) Prévalence sérologique de la leptospirose chez le personnel d'entretien des voies navigables en Loire Atlantique et Maine et Loire.. *Arch.Mal.prof.* 53, 50-66
 - Perra A., Servas V., Terrier G., Postic D., Baranton G., André-Fontaine G., Vaillant V., Capek I. Clustered cases of leptospirosis in Rochefort, France, june 2001. *Eurosurveillance*, 2002;7:131-136.
 - Pitangueira Filho JC., Flannery B., Almeida-Fernandes S., Riley LW., Reis MG., Ko AI and the Salvador Leptospirosis Study Group: effectiveness of Beta-Lactam antibiotic therapy in reducing mortality from severe late-stage leptospirosis. In *Proceedings of the International Leptospirosis Society meeting (Barbades, 28-30 octobre 2002)*.
 - Postic D., Merien F., Perolat P., Baranton G. *Diagnostic biologique : Leptospirose - Borréliose de Lyme. Série "Méthodes de Laboratoire", Commission des Laboratoires de Référence et d'Expertise (CLRE), Institut Pasteur, Paris 2000, 2e Edition.*
 - Rodriguez-Gonzalez I., Fillonneau C., Blanchet B., Suard I., Catilina P., André-Fontaine G. Etude de l'efficacité du vaccin Spirolept contre la leptospirose par la protection passive de rongeurs de laboratoire. *Méd.Mal.Infect.* 2004;34:196-200.
 - Sehgal SC et coll. Field application of Lepto lateral flow for rapid diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol.* 2003;52(10):897-901.
 - Sevjar J. et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" Athletes, Malaysian Borneo 2000. *Emerging Infect. Dis.* 2003;9:6.
 - Takafuji E, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *JAMA* 1987; 310:497-500.
 - Terpstra W. J. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. WHO/ILS 2003. WHO Library: 109 pp.
 - Thornley C. N., Baker M. G., Weinstein P. and Maas E. W. Changing epidemiology of human leptospirosis in New Zealand. *Epidemiol. Infect.* 2002;128:29-36.
 - Waitkins S., Wanyangu A., Palmer M. The coypu as a rodent reservoir of leptospira infection in Great Britain. *J.Hyg.* 1985;95:409-417.
 - Webster JP., Ellis W., Macdonald D. Prevalence of *Leptospira* spp in brown rats (*Rattus norvegicus*) on UK farms. *Epidemiology and Infection* 1995;114:195-201.

9 GLOSSAIRE

AFSSaPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BEH : Bulletin épidémiologique hebdomadaire

CCMSA : Caisse centrale de la mutualité sociale agricole

CDC: Centers for disease control and prevention

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNR : Centre national de référence

DGAL : Direction générale de l'alimentation

DGS : Direction générale de la santé

ENV : Ecole nationale vétérinaire

GTA : Groupe de travail des médicaments anti-infectieux

INMA : Institut national de médecine agricole

InVS : Institut de veille sanitaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

PCR : Polymerase chain reaction

10 ANNEXES

10.1 ANNEXE 1 Extrait de "Human Leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control", World Health Organization 2003)

ANNEX 3

CONTROL OF LEPTOSPIROSIS

A3.1 INTRODUCTION

Control can take place in the form of interventions:

- at the source of infection (reservoir host/carrier/shedder);
- at the transmission route;
- at the level of the human host.

It should be remembered that:

- Many serovars and many reservoir hosts, each with their own special ecological niche, may occur in a given area.
- There are many ways in which humans can become infected, depending on the infection source and the prevailing environmental conditions (see *Annex 2*).

In view of the foregoing, no general rules for the control of leptospirosis can be laid down and, for each situation, specific solutions must be found. Examples of intervention measures are given below. The eradication of leptospirosis in feral animals is not possible, but in small, defined populations (dogs, certified cattle herds, etc.) control measures can be highly effective.

A3.2 INTERVENTION AT THE INFECTION SOURCE

A3.2.1 Animal sources of infection

Leptospire live and multiply in the kidneys of a carrier (generally mammalian) or maintenance animal host. They are excreted in the urine, and animals that excrete leptospire are called shedders.

A particular *Leptospira* strain will generally have a preference for a certain animal host with which there is a largely commensal relationship: the host does not suffer or suffers only comparatively mildly from the infection. Infected animals transfer leptospire to their offspring either *in utero* or during the neonatal period. These offspring then transfer the infection to their own offspring, and so on. In this way, a chain of infection is maintained by the maintenance host. By maintaining the infection, such maintenance hosts form the reservoir of infection.

Humans or animals that are not maintenance hosts may become infected incidentally. They are called "incidental" or "accidental" hosts. Such hosts often develop disease.

The distinction between natural or maintenance and incidental/accidental hosts is not always clear cut, particularly in domestic animals that are kept in crowded conditions that favour transmission.

Exceptions and transitional states may also occur, as follows:

- Leptospire may adapt to a new host that may eventually become a natural maintenance host when the infection establishes itself in a population of animals of the same species, thus forming an infection reservoir.
- An animal may be temporarily carrying and shedding leptospire without being a natural maintenance host if the infection does not establish itself in a population of animals of the same species.
- The infection may run a chronic course in the maintenance host with or without serious sequelae.

A3.2.2 Detection of infection sources

Exposure histories together with occupation and recreational pursuits may help to identify the infection source. If a probable infection source or sources have been identified, the suspected animals should be examined to determine whether they are carriers of leptospire and are shedding the organisms in their urine. Small animals can be trapped and identified, and after euthanasia, blood, urine and tissues (kidneys) can be aseptically removed for examination.

Specimens from peridomestic animals can be collected on farms for leptospirosis examination (possibly in collaborative projects on other health problems in animals) or in slaughter-houses. Urine from large domestic

animals can be collected after administration of a diuretic or by catheter. Blood obtained from animals should be examined by serology, and kidney tissue and urine by culture. Isolates from animals should be typed and compared with those from humans.

It is essential to be aware of the limitations of the methods used. Serology is of limited value as animals may be carriers without evidence of antibody production and the detection of antibodies does not imply carrier status. Culture is of limited value, as fastidious leptospire may fail to grow, and some animals may only shed organisms intermittently.

A3.2.3 Possible interventions

These include the following:

- Infected animals (cattle/pigs/dogs) can be isolated and if necessary slaughtered or killed.
- Infected animals can be treated with antibiotics to control leptospiral shedding.
- Rodents (rats, mice) can be poisoned.
- Rodents and other feral animals can be trapped.
- Rodents and other feral sources of infection can be denied access to the human living environment by erecting fences, screens and rodent-proof buildings and stables.
- Rodents (rats, mice) can be denied access to food and drinking-water, by building rodent-proof warehouses and other food/harvest depots, water reservoirs, stables, yards and pens, and by moving all spilled and waste food out of reach of pests.
- Rodents and other feral animals can be deterred from living in areas of human habitation by keeping the surroundings scrupulously clean, removing rubble and litter, cutting down tall grass and shrubs, and installing adequate sanitation, and in particular waste disposal with good sewers and toilets, and by providing clean water.
- Vaccines can be used for the immunization of pets and farm animals: e.g. those used for dogs may contain as immunogens the serovars icterohaemorrhagiae and canicola; for cattle: hardjo and pomona; for pigs: pomona, tarassovi and bratislava.
- Excreta from domestic animals should be disposed of in such a way as to avoid contamination.

A3.3 INTERVENTIONS AT THE TRANSMISSION ROUTE

Transmission can be prevented by:

- Wearing protective clothing (boots, gloves, spectacles, aprons, masks).
- Covering skin lesions with waterproof dressings.
- Washing or showering after exposure to urine splashes or contaminated soil or water.
- Washing and cleaning wounds.
- Developing an awareness of potential risks and methods of preventing or minimizing exposure, e.g. by avoiding or preventing urine splashes and aerosols, avoiding touching ill or dead animals, fetuses, placentas, organs (kidneys, bladders) with bare hands, and, unless wearing gloves, avoiding assisting animals giving birth.
- Wearing gloves when handling the urine of dogs and other animals, washing hands afterwards, and being aware that it is possible to be infected while nursing sick dogs or other animals.
- Strictly maintaining hygienic measures during care or handling all animals and avoiding contact with urine or other body fluids.
- Where feasible, disinfecting contaminated areas (scrubbing floors in stables, butcheries, abattoirs, etc.).
- Providing clean drinking-water.
- Preventing access to, or giving adequate warning of water bodies known or suspected to be contaminated (pools, ponds, rivers).
- Mechanizing risk activities such as harvesting rice or cutting cane.
- Introducing good herd management (avoiding communal pastures, buying certified leptospire-free stock).
- Laying down and introducing standard safety procedures in laboratories (*Annex 17*).

A3.4 INTERVENTIONS AT THE LEVEL OF THE HUMAN HOST

These may take the forms discussed below.

A3.4.1 Raising awareness

This is an important approach in both the general population and risk groups. People need to understand the disease and, if possible, how to avoid risks, but also that timely medical help should be sought if leptospirosis is suspected after exposure. Doctors and veterinarians should consider leptospirosis as part of the differential diagnosis in appropriate cases and provide treatment in an appropriate and timely fashion, while the public health and general authorities should introduce preventive measures.

A3.4.2 Antibiotic prophylaxis

A full prophylactic course of treatment is required if exposure is known to have occurred, e.g. as a result of a laboratory accident or other high-risk exposure. Doxycycline is reported to give some degree of protection to exposed individuals from non-endemic areas. However, even if it does not always prevent infection, it can reduce the severity of the disease and thus mortality and morbidity.

A3.4.3 Immunization

In countries where vaccines are available, immunization can be considered when there is a significant public health problem. Vaccines give protection only against the serovar, or at best the serogroup, present in the vaccine components so that vaccines combining several antigens may be needed. Protection is short-lived and boosting is needed. Vaccines may produce side-effects and are available only in certain countries.

A3.4.4 Educational methods

Physician education and updates

Information on the symptoms of leptospirosis, risk factors, diagnostic testing and therapeutic strategies should be regularly disseminated to licensed physicians and health care providers. Direct mailings, articles in the health department/public health agency's newsletter/report, articles in the local medical journal(s), grand round presentations at hospitals and ambulatory care facilities or, best of all, a combination of all these can be used for this purpose. Maintaining a high level of suspicion in the minds of clinicians will greatly enhance case identification. The successful impact of an active physician education programme can be readily seen by comparing the percentage of correct initial clinical impressions of physicians in Hawaii (62%) (Katz et al., 2001) with those of physicians in the USA in general (27%) (Martone & Kaufmann, 1979) when confronted with an eventually confirmed case of leptospirosis.

Community education

Widespread community education can greatly assist in the identification of risk factors, the prevention of illness, and reducing the duration of illness and its severity through the early recognition of suspicious symptoms and self-referral for evaluation and treatment. Various methods can be used, as discussed below.

- Brochures can be produced inexpensively and made widely available and distributed to clinics, health departments, agriculture departments, the military, etc. They should describe the disease, how it is recognized clinically, how it is treated and methods of preventing exposure. The brochure should be written in the languages most frequently used in the community. Contact telephone numbers should also be given for those who want more information.
- If politically acceptable, brightly coloured warning signs can be used to attract people's attention. Such signs may list one or two primary risk factors, together with a contact department and telephone number for more information. These may be placed at sites where there is a known risk of exposure, as well as at locations where people at risk will be likely to see them.
- If resources permit, a descriptive videotape can be produced by the health department or by an ad hoc committee, describing the disease and how it is recognized, treated and prevented. Videotapes should be distributed in district health offices, libraries and schools, and be available for free public loan at videotape rental stores. Information on their availability should be widely publicized.
- Display boards with tables, graphs, and photographs of the disease, together with information on its recognition, risk factors, treatment and prevention, are inexpensive to make and may be very helpful in promoting better understanding in health fairs, hospitals, clinics, schools and libraries.
- The ad hoc committee should consider having tee-shirts produced with a suitable message on the reverse. They can be worn during any educational activity and given to anyone who wants one and is willing to pay the cost of production.

- Educational signs can be developed by the ad hoc committee to be placed in buses to increase awareness of the disease and the methods for its prevention. A contact telephone number should be given on the sign to enable interested people to obtain more detailed information.

Dissemination of outbreak control information

When an outbreak occurs (e.g. after a hurricane or flooding), both physicians and the general public need to be rapidly informed of the situation and of the ways in which the disease may be prevented.

Through press releases and mailings, physicians should be provided with information to help them to recognize a febrile illness possibly due to leptospirosis, and on suitable treatments for the disease.

Again through press releases and radio and television announcements, and possibly also by putting up signs if the outbreak is confined to a specific location, information should be provided to the general public on the clinical signs of leptospirosis, on the risk of exposure, and on the importance of seeing a physician as soon as possible because the disease responds to antibiotics. Information should also be given on methods of prevention, e.g. warning people not to drink or submerge themselves in water that may be contaminated, and not to wash clothes in potentially contaminated water if any skin lesions are present.

People should also be informed of the risks to animals of a large-scale outbreak, e.g. one resulting from flooding associated with a hurricane. Signs and symptoms seen in animals should be publicized as well as the vaccines that, if available, can be administered to animals concurrently with an antibiotic (e.g. penicillin) to minimize the risk that they will develop infections.

10.2 ANNEXE 2 Evaluation menée par l'AFSSaPS

(avis du Groupe de travail des médicaments anti-infectieux).

La problématique telle que posée par la DGS est :

- celle de la mise en œuvre d'un traitement prophylactique de la leptospirose pour les sujets à risque élevé d'exposition ou effectivement exposés à une contamination par les leptospires, et encore asymptomatiques,
- celle d'un traitement présomptif précoce chez les sujets effectivement exposés à une contamination par les leptospires, et symptomatiques.

Afin d'écartier toute ambiguïté de sémantique, et notamment par rapport à celle dédiée au « traitement présomptif », le GTA préfère identifier trois situations selon la terminologie suivante :

- 1)- administration d'antibiotiques à visée prophylactique, avant exposition au risque, chez des individus asymptomatiques;
- 2)- administration d'antibiotiques en post-exposition (soit après exposition au risque), chez des individus asymptomatiques ;
- 3)- administration d'antibiotiques à visée curative, chez des patients symptomatiques :
 - 3a) : soit de manière probabiliste (leptospirose suspectée mais non documentée),
 - 3b) : soit de manière documentée.

Pour répondre à ces questions, le GTA a analysé la littérature disponible qu'il a mise en perspective non seulement avec les situations épidémiologiques observées en métropole et Outre-Mer, selon les populations concernées, mais également avec les expériences cliniques rapportées.

La limite de ce travail doit être précisée au vu des documents mis à disposition :

- la bibliographie étudiée est limitée, les études étant peu nombreuses, les effectifs souvent faibles ; les auteurs concluent eux-mêmes à la nécessité de confirmer leurs résultats par des essais ultérieurs;
- aucune autorisation de mise sur le marché d'antibiotiques ne comporte l'indication thérapeutique « prophylaxie », ni « traitement présomptif » de la leptospirose.

I- Analyse du dossier bibliographique

Un dossier bibliographique récemment mis à jour permet de dégager les éléments suivants :

1)- Dossier microbiologique des antibiotiques potentiellement utilisables

Beaucoup d'antibiotiques ont une bonne activité *in vitro*. Les CMI₉₀ les plus basses sont relevées pour les aminopénicillines, l'ampicilline + sulbactam et les céphalosporines de 3^{ème} génération (céfotaxime, ceftriaxone), les macrolides (érythromycine, azithromycine, télithromycine), les fluoroquinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine). La pénicilline, les cyclines (tétracycline, doxycycline) et le chloramphénicol ont des CMI₉₀ plus élevées.

En terme de concentration minimale bactéricide, les meilleures activités sont obtenues avec les macrolides et les céphalosporines de 3^{ème} génération (Hospenthal DR et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 2646-8) (Takashima et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 ; 37 : 901-2) (tableau 1).

Les pénicillines, les cyclines, la ciprofloxacine et le chloramphénicol sont bactéricides à des concentrations supérieures à la concentration critique supérieure définie par le CA-SFM. La CMB est élevée pour les pénicillines, les cyclines, certaines quinolones comme la

norfloxacine, l'ofloxacine ou la ciprofloxacine et pour le chloramphénicol (Oie S et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 24 : 905-8) (Takashima I et al ; *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 ; 37 : 901-2) (Hospenthal DR et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 2646-8). Cette bactéricidie semble donc théoriquement difficile à obtenir *in vivo* avec ces molécules. Pour celles-ci, l'activité aux concentrations usuelles ne sera donc que bactériostatique.

Tableau 1 : CMI₉₀ et CMB₉₀ pour 15 antibiotiques de 11 sérovars de *Leptospira*

| Antibiotique | Nombre de sérovar | CMI ₉₀ mg/l | CMB ₉₀ mg/l |
|-----------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------|
| Pénicilline G | 11 | 3,1 | 50 |
| Ampicilline | 11 | 0,2 | 25 |
| Amoxicilline | 11 | 0,2 | 25 |
| Ampicilline-sulbactam | 11 | 0,05 | 0,10 |
| Céfotaxime | 11 | 0,05 | 0,10 |
| Ceftriaxone | 11 | 0,20 | 0,39 |
| Tétracycline | 11 | 1,56 | 25 |
| Doxycycline | 11 | 3,13 | 25 |
| Erythromycine | 11 | ≤ 0,01 | 0,20 |
| Azythromycine | 11 | ≤ 0,02 | 0,78 |
| Télithromycine | 11 | ≤ 0,01 | 0,10 |
| Ofloxacine | 5 | 0,20 | > 25 |
| Ciprofloxacine | 11 | 0,20 | 25 |
| Moxifloxacine | 11 | 0,10 | 12,5 |
| Chloramphénicol | 11 | 3,13 | > 100 |

Cependant, en terme de CMB, des valeurs plus élevées sont relevées dans d'autres études pour les céphalosporines de 3^{ème} génération, pouvant aller jusqu'à 12 mg/l pour le céfotaxime ou la ceftizoxime (Oie S et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 ; 24 : 905-8).

Dans un modèle animal (hamster) la comparaison de 3 antibiotiques en une administration quotidienne intramusculaire, du 3^{ème} au 6^{ème} jour après exposition à *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*, montre que la doxycycline (10 mg/kg) est supérieure à l'ofloxacine (15 ou 30 mg/kg) ou à l'ampicilline (100 mg/kg) pour éradiquer les leptospires de différents organes (Truccolo J et al *Antimicrob Agents Chemother* 2002 ; 46 : 848-53). Cette éradication, en général obtenue en moins de 3 jours avec la doxycycline est plus longue à obtenir ou incomplète avec les deux autres molécules.

Au total, les données microbiologiques disponibles laissent apparaître l'intérêt potentiel des macrolides et des céphalosporines de 3^{ème} génération. Cependant, les données concernant ces antibiotiques et en particulier les macrolides sont encore embryonnaires. Parmi les autres antibiotiques proposés dans la leptospirose, la **doxycycline** semble avoir une capacité d'éradication sanguine et tissulaire supérieure aux aminopénicillines ou aux fluoroquinolones.

Ces données microbiologiques doivent être confrontées à celles recueillies en clinique, car seuls quelques antibiotiques bénéficient d'une expertise portant sur ces deux parties : doxycycline, pénicillines et céphalosporines de troisième génération.

2)- Dossier clinique

a)- Antibioprophylaxie et prophylaxie post-exposition

Les résultats de trois études peuvent être rapportées de la façon suivante :

- étude Takafuji (population de jeunes militaires au Panama, zone endémique, prophylaxie avant exposition) où les cas de leptospirose observés étaient dus à des leptospires n'appartenant pas au sérovar *icterohaemorrhagiae* et où l'antibioprophylaxie proposée était la doxycycline en une seule prise quotidienne : 20 cas de leptospires/471 sujets dans le groupe placebo (taux d'attaque : 4.2%) versus un cas de leptospirose/469 sujets dans le groupe doxycycline (taux d'attaque : 0.2%) ; taux de protection de 95% ($p < 0.001$) ;
- étude Seghal (population générale habitant les Iles Andaman, proche de l'Inde, zone endémique, prophylaxie dans une large population qui a déjà été exposée) : 112 sujets sur 386 (29%) du groupe doxycycline et 101 sujets sur 396 (25.5%) du groupe placebo ont eu une leptospirose (différence statistiquement non significative, $p = 0.27$) ; chez les 39 patients ayant une leptospirose symptomatique, on en décompte 12 / 386 dans le groupe doxycycline (taux d'attaque : 3.11%) et 27 / 396 dans le groupe placebo (taux d'attaque : 6.82%) (différence statistiquement significative, $p = 0.017$) ; aucun patients du groupe doxycycline n'a de complication, 3 du groupe placebo en ont eu et sont morts ;
- étude Gonsalez (population générale de Sao Paulo, zone endémique, prophylaxie après exposition) : dans le groupe doxycycline, on trouve 2 cas de leptospirose confirmés, 11 cas asymptomatiques et 6 cas suspects ; dans le groupe placebo, sont décomptés 5 cas confirmés de leptospirose, 6 cas asymptomatiques et 5 cas suspects ; RR = 2.3 pour les cas de leptospirose confirmés et RR = 2.0 pour la séroconversion ;

Si l'on s'en tient aux conclusions émanant de la littérature, il semblerait que la **prophylaxie de la leptospirose par doxycycline** (200 mg/semaine en dose unique) ait montré une efficacité dans la prévention des formes symptomatiques généralement dues à des espèces n'appartenant pas au sérovar *icterohaemorrhagiae* dans des situations d'exposition particulières et qu'elle permettrait de réduire la morbidité et la mortalité pendant les épidémies.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence : outre des failles méthodologiques (pas d'analyse en Intention de Traiter), ces études posent problème pour les raisons suivantes :

faible effectif étudié [étude Gonsalez (80 sujets répartis en deux groupes)] ;

- population incluse non homogène entre les études :

- militaires correctement équipés sur un plan vestimentaire (Takafuji) versus population générale non adéquatement habillée ni chaussée (Seghal, Gonsalez),
- tranches d'âges différentes : militaires (jeunes adultes en bonne santé) (Takafuji) versus population générale (enfants à partir de 10 ans jusqu'aux adultes âgés de 74 ans) (Seghal, Gonsalez) ;

- fréquence élevée de séropositivité préalable chez les sujets à l'inclusion dans les études [étude Takafuji (13%), Seghal (55%), Gonsalez (22%)], non représentative de ce qui est observé en France métropolitaine ;

- différence de taux d'exposition entre les études (Takafuji / Seghal) : faible nombre de cas de leptospirose relevés dans le groupe ne recevant pas d'antibiotique ni de placebo (4 cas de leptospirose/207) alors que ces sujets sont exposés au même risque que la population traitée [étude Takafuji], soit un taux d'exposition considéré comme assez bas dans l'étude Takafuji alors que le taux d'infection est considéré comme élevé dans l'étude Seghal.

Il est rapporté que pour observer une infection clinique sévère dans une large population exposée, une grosse quantité de dose infectante de leptospires est requise tandis qu'une relative faible dose infectante de bactéries peut entraîner une maladie clinique dans des populations non exposées vivant en zone non endémique.

Aussi, après exposition avérée, dans des conditions particulières (zone de forte endémie), l'utilisation d'antibiotique pourrait permettre de réduire certains symptômes, sans protéger de la maladie; avant exposition, l'antibiotique peut avoir une action positive contre la maladie dans une zone peut-être moins exposée, au sein d'une population spécifique (jeunes adultes en bonne santé).

La seule molécule étudiée est la doxycycline, les analyses microbiologiques rapportées préalablement avec d'autres molécules n'ayant pas fait l'objet d'expérimentation clinique.

b)- Traitement antibiotique à visée curative, chez des patients symptomatiques, administré de manière probabiliste (leptospirose suspectée mais non documentée).

D'après l'analyse de la littérature, il existerait des arguments en faveur de l'intérêt d'un traitement précoce de la leptospirose. En effet, le traitement précoce après l'apparition des symptômes, durant la phase bactériémique (dans la première semaine) diminue la durée des symptômes d'environ 4,5 jours. Cette diminution est plus importante, si le traitement est mis en œuvre dans les deux jours qui suivent l'apparition des symptômes.

En revanche, il faut en outre préciser que l'intérêt d'un traitement plus tardif, après la première semaine suivant l'apparition des symptômes, est plus contestable, en dehors des formes sévères dans lesquelles elle semble apporter un bénéfice. Le bénéfice sur la mortalité n'est pas évident.

Les traitements envisagés pour une durée de 7 jours apparaissent être :

- la doxycycline,
- la ceftriaxone,
- la pénicilline G ou l'amoxicilline.

Il faut toutefois souligner que la démonstration du bénéfice d'un tel traitement ne peut être considérée comme « solide » et formelle.

II- Discussion

1) Antibio prophylaxie

L'intérêt de l'antibio prophylaxie être analysé compte-tenu :

- de la vaccination actuellement disponible ; il faut toutefois souligner que la vaccination ne protège pas contre toutes les formes de leptospirose ; il existe en effet plus de 200 sérovars de leptospires, le vaccin ne pouvant être efficace contre tous les sérovars en circulation ; la vaccination permet de couvrir seulement le tiers des expositions aux leptospires, du fait du niveau de représentation du sérovar *icterohaemorrhagiae*.
- des données épidémiologiques sur le territoire où la prophylaxie est envisagée, l'épidémiologie étant différente en France métropolitaine et Outre-Mer (plus grande fréquence de la maladie Outre-Mer qu'en métropole).

En effet, il faut arriver à évaluer la balance bénéfico-risque d'une antibiothérapie prophylactique en fonction des données épidémiologiques présentées : si le bénéfice escompté au plan collectif est faible devant la constatation d'une exposition limitée à la leptospirose, on ne peut accepter de risque lié aux effets néfastes d'une antibiothérapie ; *a contrario*, si un risque de leptospirose est identifié de façon notable, la recommandation d'une antibiothérapie prophylactique peut s'envisager « plus facilement ».

Cette méthode d'analyse conduit à préciser les points suivants :

a) La place de la chimioprophylaxie avant exposition doit être évaluée vis à vis de la vaccination. Dans une situation de risques répétés comme dans les situations professionnelles (situations dûment identifiées), la mise en œuvre d'une vaccination utilisant le serovar vaccinal *icterohaemorrhagiae* est indiquée, et l'antibioprophylaxie n'a aucune place.

b) En revanche, pour des situations à risque élevé ponctuel, des personnes travaillant transitoirement dans des équipes de secours pour tremblements de terre ou inondations, des équipes de compétiteurs de très haut niveau (préparation aux jeux olympiques) susceptibles d'évoluer temporairement sur des plans d'eaux douces à haut risque de contamination (température de l'eau > 26°C, présence de rongeurs sur les berges) pourraient être considérées comme des populations candidates à l'antibioprophylaxie (sans omettre les précautions d'hygiène générale précédemment recommandées).

c) En effet, les données épidémiologiques montrent que si le contact avec les eaux douces de surface est un facteur de risque fréquemment retrouvé, il s'agit beaucoup plus d'activités de baignade ou de pêche que d'activités sportives nautiques.

Il existe un pic estivo-automnal dans la fréquence des cas de leptospirose.

En métropole, la population possiblement concernée par les activités « d'eau » peut donc être très importante mais l'incidence de la leptospirose symptomatique reste faible (moins de 1/100.000 par an). Dans ce cas, face à une exposition faible, la balance bénéfico-risque est en défaveur de l'antibioprophylaxie.

En revanche, à la Réunion, en Nouvelle Calédonie ou en Polynésie Française, la fréquence de la leptospirose (≥ 10 cas / 100.000 par an) pourrait justifier la mise en œuvre d'une antibioprophylaxie dans les activités à risque élevé. Cependant, la définition de ces activités à risque élevé ne peut être du ressort du GTA, celle-ci devant être analysée compte-tenu de l'épidémiologie de la leptospirose ; ce point doit être approfondi par la DGS.

Aussi, en cas d'exposition avérée, brève et isolée aux eaux de surface en zone endémique, la **prophylaxie par doxycycline** pourrait se discuter.

La qualification d'une exposition « avérée » doit être précisée.

Au total

La **doxycycline** à la dose de 200 mg en une prise par semaine est la seule molécule évaluée en chimioprophylaxie.

Il a été conclu qu'à l'échelon national français métropolitain, une prophylaxie par doxycycline ne pouvait être recommandée dans une population dite non spécifique, d'autant que l'impact écologique potentiel de telles prescriptions antibiotiques n'est pas évalué et que la doxycycline est assortie de précautions d'utilisation (photosensibilisation) rendant notamment l'activité de plein air difficile.

Dans le cadre de situations épidémiologiques particulières liées à la zone géographique (zone d'endémie à haut risque d'exposition), ou des situations à risque élevé ponctuel, que ce soit

avant exposition ou après exposition avérée (situation devant être cependant définie), une antibioprofylaxie pourrait être envisagée en cas d'exposition brève et isolée aux eaux de surface; mais cette antibioprofylaxie ne peut être indiquée qu'au cas par cas selon les recommandations qui seront définies par la DGS.

Ce type de prophylaxie ne doit être appliqué que dans des conditions exceptionnelles où l'exposition au risque est maximale sur une période de courte durée. Cet axe thérapeutique ne peut pas être approfondi dans le cadre du GTA, et demande une analyse complémentaire spécifique avant toute recommandation.

Comme aucun argument ne peut remettre en cause les indications de la vaccination dans les situations à risque répété, la prophylaxie par antibiothérapie ne doit en aucun cas s'y substituer.

2) Traitement antibiotique à visée curative, chez des patients symptomatiques, administré de manière probabiliste (leptospirose suspectée mais non documentée)

En présence de signes cliniques, le GTA considère que l'antibiothérapie, quel que soit le moment de son instauration, ne doit se concevoir que dans l'esprit d'un traitement curatif. Lors de sa mise en œuvre précoce chez un patient symptomatique présentant des facteurs de risque à l'interrogatoire orientant vers une leptospirose, soit avant diagnostic biologique confirmé, l'antibiothérapie ne peut revêtir de caractère particulier telle que l'assimilerait le « *traitement présomptif* ».

Le GTA conseille la prudence vis-à-vis d'un « *traitement présomptif* » qui ne doit pas être assimilé à un traitement préventif : sa mise en œuvre « quasi-automatique » risquerait d'engendrer de nombreuses prescriptions antibiotiques injustifiées.

Cependant, il faut souligner l'intérêt de la mise en route précoce du traitement antibiotique curatif pour traiter une leptospirose, la rapidité de cette mise en œuvre thérapeutique ayant une incidence favorable sur le devenir de la maladie.

Compte-tenu :

- du caractère non spécifique des symptômes de la leptospirose,
- de l'influence sur l'évolution de la maladie de la précocité de la mise en route du traitement,
- des arguments épidémiologiques (situations dites à risque/ activités, lieux),

ce traitement pourrait se justifier seulement devant un tableau clinique évocateur (fièvre et conjonctivite) et un contexte épidémiologique susceptible d'orienter vers cette pathologie (survenue d'autres cas identifiés ou comparables liés à la même exposition) en l'absence de moyens de diagnostic rapides disponibles. Il est de toutes façons recommandé de se donner les moyens de confirmer cette hypothèse.

Dans les cas où l'on dispose de moyens de diagnostic biologique plus précoces (PCR, recherche d'IgM spécifiques) que la méthode de référence (Martin et Petit), il est préférable d'étayer la décision de l'antibiothérapie sur ces données biologiques.

Dans tous les cas, le diagnostic doit être confirmé biologiquement.

Le GTA a limité sa réflexion au principe d'un traitement curatif probabiliste et n'a pas engagé un travail d'évaluation des antibiotiques actuellement utilisés en traitement curatif d'une leptospirose suspectée ou documentée.

CONCLUSION

La littérature n'aborde que des situations épidémiologiques spécifiques (zones endémiques) et/ou des populations très ciblées, reflétant des expositions particulières. Il est impossible de décliner à partir de ces expériences des règles d'utilisation des antibiotiques pour une population métropolitaine, « assez large ».

Aussi :

-aucun élément relatif à l'antiobio prophylaxie ne remet en cause la place de la vaccination en prévention ; cependant, il faut avoir en mémoire que le vaccin ne couvre pas tous les sérovars et ne protège que contre le sérotype *icterohaemorrhagiae*, ce sérotype ne représentant que 30% environ des cas de leptospirose ;

-Une antibio prophylaxie ne peut être recommandée dans la population générale métropolitaine ; elle pourra éventuellement se concevoir dans des situations épidémiologiques particulières et/ou pour des populations spécifiquement ciblées et exposées sur une période de temps courte. Mais ces cas très particuliers n'ont pas été envisagés dans le cadre de la réflexion du GTA, nécessitant une évaluation par d'autres instances; la **doxycycline** est le seul antibiotique étudié sur un plan microbiologique et clinique dans le cadre de ce traitement préventif;

-le traitement antibiotique « *présomptif* » doit être rebaptisé « traitement curatif probabiliste d'une leptospirose suspectée ». Si le traitement antibiotique est entrepris, il sera poursuivi ou interrompu selon le résultat du diagnostic étiologique biologique ; le GTA n'est pas favorable à la recommandation d'un traitement antibiotique « *présomptif* » en tant que conduite systématique.

Si des questions complémentaires sur le choix d'antibiotiques sont posées au GTA, celui-ci pourra compléter son analyse.

Documentation mise à disposition pour l'analyse de l'Afssaps

Une revue de la littérature a été effectuée et est listée ci-après :

- Oie S, Hironaga K, Koshiro A, Konishi H, Yoshii Z. In vitro susceptibilities of five *Leptospira* strains to 16 antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 1983 Dec ; 24 (6) : 905-908
- Hospenthal DR, Murray CK. In vitro susceptibilities of seven *Leptospira* species to traditional and newer antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. 2003 Aug ; 47 (8) : 2646-2648.
- Truccolo J, Charavay F, Merien F, Perolat P. Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin, ofloxacin, doxycycline for treatment of experimental leptospirosis. Antimicrob. Agents Chemother. 2002 Mar ; 46 (3) : 848-853
- Alexander AD, Rule PL. Penicillins, cephalosporins, and tetracyclines in treatment of hamsters with fatal leptospirosis. Antimicrob. Agents Chemother 1986 Dec; 30 (6) : 835-839
- Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelley PW, Gray MR, McNeill KM, Timboe HL, Kane RE, Sanchez JL. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. N Engl J Med 1984 Feb 23; 310(8) : 497-500
- Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. Int J of Antimicrob Agents 2000; 13 : 249-255
- Gonzalez CR, Casseb J, Monteiro FG, et al. Use of doxycycline for leptospirosis after high-risk exposure in Sao-Paulo, Brazil. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo 1998 Jan-Feb; 40 (1) : 59 –61

- Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, Bettinger J, Bajani M, Bragg S, Shutt K, Kaiser R, Marano N, Popovic T, Tappero J, Ashford D, Mascola L, Vugia D, Perkins B, Rosenstein N; Eco-Challenge Investigation Team. Leptospirosis in “Eco-Challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jun; 9 (6) : 702-707
- Haake DA, Dundoo M, Cader R, Kubak BM, Hartskeert RA, Sejvar JJ, Ashford DA. Leptospirosis, water sports and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2002 May 1 ; 34(9) : 40-43
- Faucher JF, Hoen B, Estavoyer JM. The management of leptospirosis. *Expert Opin. Pharmacother* 2004 ; 5 (3) : 1-9
- Grippon P, Heluwaert A. Prévenir la leptospirose chez le pratiquant du canoë-kayak. Colloque médical de Montpellier 10 octobre 1992.
- Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for leptospirosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.
- Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for preventing leptospirosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2000. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003.
- Perolat P., Merien F., Baranton G. Le point sur les concepts thérapeutiques actuels dans les traitements et la prévention des leptospiroses. *Antibiotiques*, 1999, 1:135-139.
- 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 Dec 1 ; 33 (11) : 1834-41.
- Gussenhoven G et coll. Lepto Dipstick, a dipstick assay for detection of *Leptospira*-specific immunoglobulin M antibodies in human sera. *Journal of Clinical Microbiology* 1997; 35 (1) : 92-97.
- Smits HL et coll. International multicenter evaluation of the clinical utility of a dipstick assay for detection of *Leptospira*-specific immunoglobulin M antibodies in human serum specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1999; 37 (9) : 2904-2909.
- Smits HL et coll. International multi-centre evaluation of a dipstick assay for human leptospirosis. *Tropical Medicine and International Health* 2000; 5 (2) : 124-128.
- Yersin C et coll. Field evaluation of a one-step dipstick assay for the diagnosis of human leptospirosis in the Seychelles. *Tropical Medicine and International Health* 1999; 4 (1) : 38-45.
- Vijayachari P et coll. Evaluation of Lepto Dri Dot as a rapid test for the diagnosis of leptospirosis. *Epidemiol Infect.* 2002; 129 (3) : 617-21.
- Sehgal SC et coll. Field application of Lepto lateral flow for rapid diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol.* 2003; 52 (10) : 897-901.
- Smits HL et coll. Lateral flow assay for rapid serodiagnosis of human leptospirosis. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 2001; 8 (1) : 166-169.
- Eapen CK et coll. Evaluation of the clinical utility of a rapid blood test for human leptospirosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2002; 42 : 221-225.
- Smits HL et coll. Latex based, rapid and easy assay for human leptospirosis in a single test format. *Tropical Medicine and International Health* 2001; 6 (2) : 114-118.
- Merien F et coll. Polymerase Chain Reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *Journal of Clinical Microbiology* 1992 ; 30 (9) : 2219-2224.
- Merien F et coll. Comparison of Polymerase Chain Reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *JID* 1995; 172 : 281-285.
- Yersin C. et coll. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian ocean) : a population-based study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998; 59 (6) : 933-940.

- Bovet P. et coll. Factors associated with clinical leptospirosis : a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean). *International Journal of Epidemiology* 1999; 28 : 583-590.

10.3 ANNEXE 3 Tableaux des maladies professionnelles

Régime général Tableau N°19 SPIROCHETOSSES (A L'EXCEPTION DES TREPONEMATOSSES)

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

**Régime agricole Tableau N°5
LEPTOSPIROSES**

| Désignation des maladies | Délai de prise en charge | Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies |
|--|--------------------------|--|
| <p>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.</p> | 30 jours | <p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> -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'aliments du bétail ; -travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers équarrissage, travaux de récupération et d'exploitation du 5e quartier des animaux de boucherie ; -travaux de dératisation ; -travaux de soins aux animaux vertébrés. |

10.4 ANNEXE 4 extrait du calendrier vaccinal

(BEH 2004;28-29:121-126, http://www.invs.sante.fr/beh/2004/28_29/beh_28_29_2004.pdf)

3. RISQUES PROFESSIONNELS

En milieu professionnel, le risque d'exposition est évalué par le médecin du travail.

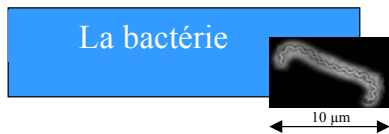
...

3.2 VACCINATIONS RECOMMANDÉES

...

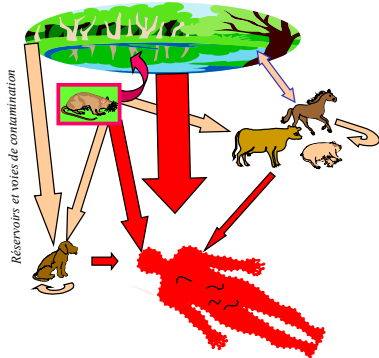
Leptospirose : égoutiers, employés de voirie, gardes-pêche, travailleurs agricoles, en particulier des rizières, personnels de traitement des eaux usées.

10.5 ANNEXE 5 maquette provisoire



La bactérie

Elle peut survivre plusieurs mois dans un environnement humide



Où se trouve la bactérie?

- 1- principalement dans les urines des rongeurs, ou d'autres mammifères, où elle se multiplie, même s'ils semblent en bonne santé,
- 2- dans les eaux douces (même limpides) et les environnements humides contaminés par ces urines

Comment se contamine t'on?

- surtout par les muqueuses (œil, bouche, nez..)
- par la peau, en présence de lésions même insignifiantes (égratignures, plaies)

En savoir plus

Sur internet :

- www.sante.gouv.fr.....
- www.oie



La leptospirose



Photo montage

La maladie

- La leptospirose est une maladie grave, parfois mortelle, dont on observe plusieurs centaines de cas par an en France.
- Sa fréquence est plus élevée en zone tropicale en raison de conditions climatiques et écologiques favorables.
- Elle est due à des bactéries, les leptospires, répandues dans le monde entier, et dont il existe de nombreux variétés.

Quels sont les signes de la maladie?

Ils apparaissent 1 à 3 semaines en moyenne après la contamination. Il s'agit de :

- fièvre élevée (en général >39°)
- d'apparition brutale,
- douleurs musculaires, articulaires, abdominales et forts maux de tête.

La maladie peut s'aggraver 4 à 5 jours après les premiers signes et s'étendre aux méninges, au foie, aux reins, aux poumons...

Si l'un de ces signes apparaît quelques jours après une activité à risque,

Il ne faut pas se dire : « ça passera tout seul... ».

Il faut consulter rapidement un médecin, en lui signalant l'activité à risque pratiquée.

Un traitement existe, d'autant plus efficace qu'il est administré tôt.

Les activités à risque

- ♦ Celles qui favorisent le contact de l'homme
 - soit avec des urines d'animaux,
 - soit avec un environnement contaminé par ces urines, en particulier l'eau douce stagnante ou vive.

En population générale

En milieu professionnel

(Contact avec l'environnement contaminé)

•Baignade ou pêche en eau douce,
•Canoë-kayak,,
rafting et autres sports de nature

•Égoutiers,
•Employés de stations d'épuration, d'entretien de canaux,berges, voies navigables et voiries
gardes-peche pisciculteurs

(Contact avec les animaux)

•Chasseurs,
•Propriétaires de nouveaux animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cobayes,etc...)

•Piégeurs, gardes-chasse,
•Employés des animaleries
•Vétérinaires,
•Employés des abattoirs

Liste non exhaustive, (les activités citées augmentent l'exposition au risque)

Les mesures de prévention

Mesures générales de lutte

- Limiter la pullulation des rongeurs :
- par la dératisation en milieu urbain,
 - par le contrôle de leurs populations en milieu rural.

Mesures individuelles de protection

A adapter à chaque situation particulière

- ♦ Port d'équipements de protection contre l'eau et les urines

Gants, bottes, cuissardes, combinaisons ou vêtements de protection, voire lunettes anti-projections.

En cas de plaie

IL NE FAUT PAS rincer avec une eau non potable, même limpide.

IL FAUT :

- laver abondamment à l'eau potable et au savon
- désinfecter avec une solution antiseptique
- protéger la plaie avec un pansement imperméable

Et la vaccination?

- elle n'est efficace que contre une seule variété de leptospires.

-elle n'est justifiée que lors de conditions d'exposition majeures et/ou permanentes, essentiellement en milieu professionnel.

- elle est prescrite par le médecin après évaluation individuelle du risque.

- elle ne dispense en aucun cas du port d'équipements de protection.

