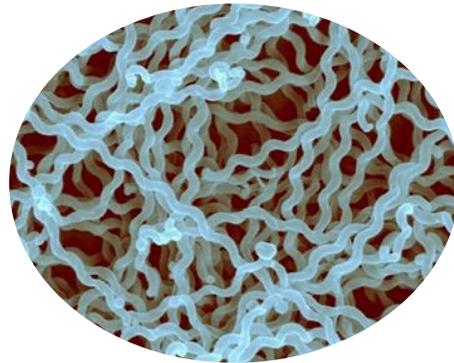


La Leptospirose humaine et sa prévention



IMAXIO



LA LEPTOSPIROSE



SPIROLEPT®

Vidéo de présentation sur la leptospirose



- <https://youtu.be/es9iBrOtqlc>

http://www.imaxio.fr/uploads/7/0/3/3/70330139/dr._picardeau.st.bd_325.mp4

http://www.imaxio.fr/uploads/7/0/3/3/70330139/dr_jm._estavoyer.st.bd_344.mp4

Visitez le site imaxio, n'hésitez pas à visionner ses vidéos passionnantes et didactiques sur la leptospirose humaine

Mathieu Picardeau est le responsable du CNRL: centre national de référence de la leptospirose à l'institut Pasteur de Paris.

Mon parcours

- Ma mission: la prévention
- Vétérinaire en exercice salarié puis libéral pendant 18 ans
- Orientation vers le « one health », interface médecines homme-animal-environnement
- Zoonoses
- Leptospirose
- Maladie méconnue, zoonose la plus fréquente et la plus mortelle devant la rage
- Laboratoire Imaxio, a repris l'AMM et a mis aux normes européennes en 2011 un vaccin qui a 45 ans.

IMAXIO – Laboratoire de biotechnologie

2000

Création d'IMAXIO par le médecin
Dr Christian PRADEYROL



2011

Mise à jour du dossier d'AMM.
Investissement pour l'amélioration
pharmaceutique du vaccin Spirolept®

2007

Investissement dans les
biotechnologies Santé en
France et aux Etats-Unis



2009

Acquisition du Vaccin Spirolept®



Imaxio

Entreprise familiale lyonnaise
engagée
dans la prévention humaine



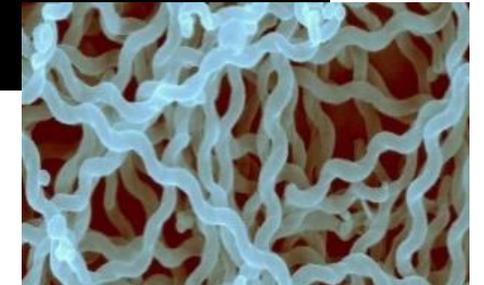
imaxio

La Leptospirose

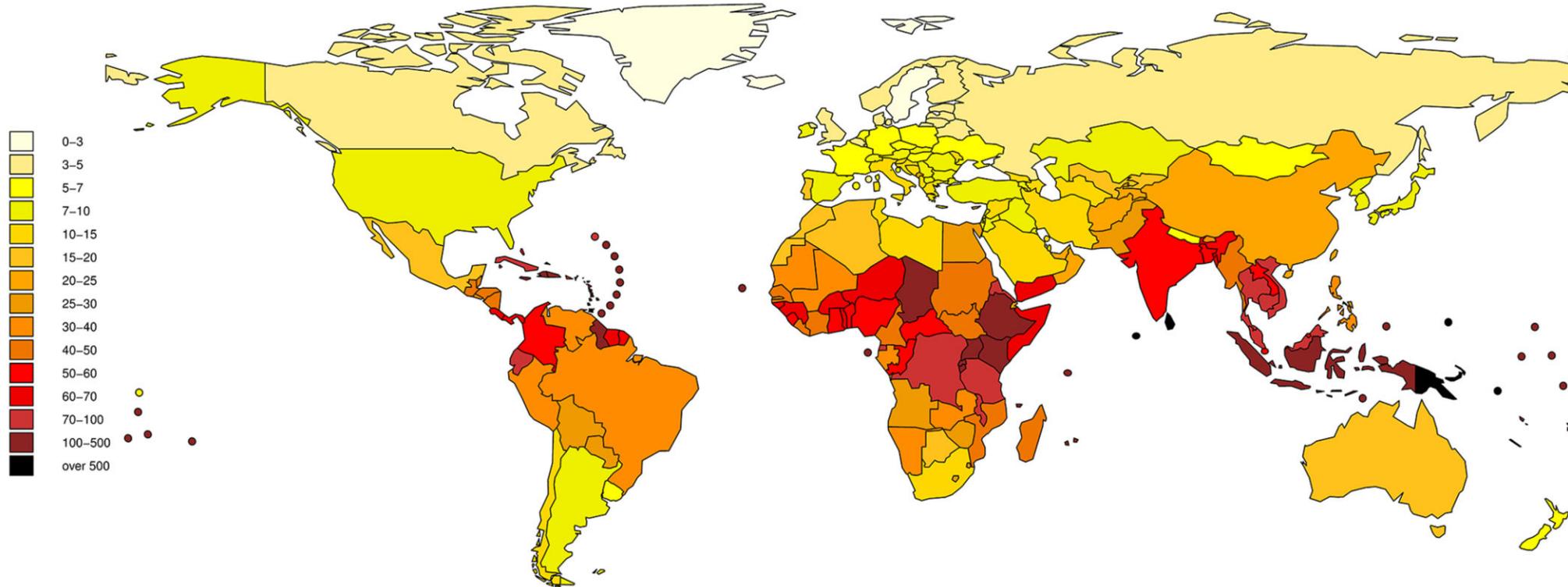
- Une maladie infectieuse bactérienne ¹

- ❑ La leptospirose est une maladie **infectieuse** causée par des **bactéries** pathogènes du genre *Leptospira spp* de la classe des *Spirochètes*.
- ❑ Son appellation est multiple : **Maladie de Weil**, Maladie du rat, Maladie des égoutiers, Maladie des porchers, Maladie des rizières...
- ❑ Sa première description clinique date de **1886** par le médecin allemand Dr WEIL (syndrome de Weil: reins/foie/poumons).

Filaments spiralés, fins et mobiles

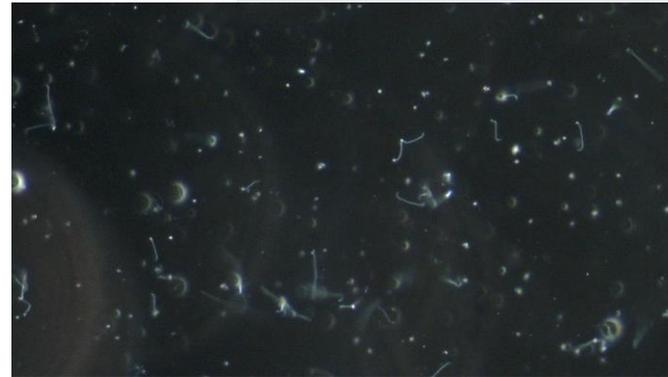
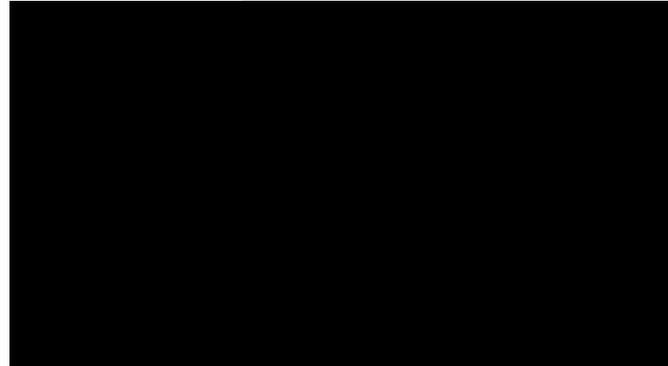


Répartition mondiale de la leptospirose



Les leptospires ¹

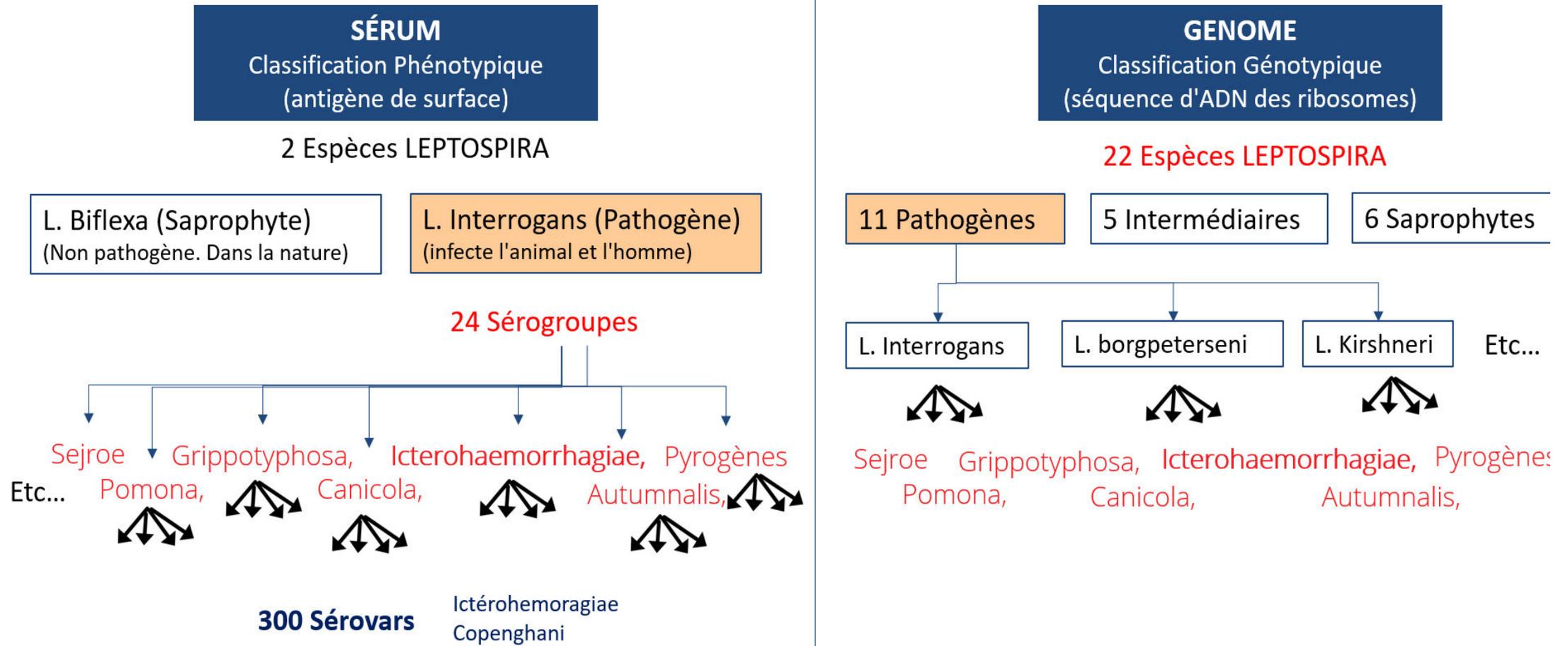
- Filaments **spiralés**
- **Extrêmement** fins, mobiles en milieu liquide (0,1 μm par 0,6 μm)
- Peuvent se multiplier dans le milieu (2019) et pas uniquement dans l'hôte
- *Leptospira interrogans*: ?



1. Haute Autorité de Santé et santé publique France (site)

LES LEPTOSPIRA

Leptospira : Deux classifications



1. P. Le Turnier, 2019
2. CNR 2021 Picardeau

Réservoirs en Martinique



Rattus rattus (rat noir)

Mus musculus (souris commune)

Rattus norvegicus (surmulot)



Les sérogroupes et les réservoirs animaux



- *Leptospira icterohemorrhagiae*: rongeurs++++ réservoirs asymptomatiques
- *Leptospira sejroe/icterohemorrhagiae* les + fréquents chez bovins, caprins, ovins: symptômes ou non
- *Leptospira pomona/icterohemorrhagiae* chez les porcs: symptômes ou non
- *Leptospira icterohemorrhagiae, australis++* (*canicola* réservoir, *grippotyphosa*) vaccin L4: très sensibles
- Cheval *icterohemorrhagiae/ sejroe*: sensibles
- Oiseaux: *leptospira interrogans* de tous les sérogroupes
- Reptiles: séro groupe *icterohemorrhagiae* sérovar *copenhageni* (protection croisée pour le spirolept)

Campagnes de dératisation, risques

- 6 au 17 novembre

- <https://la1ere.francetvinfo.fr/martinique/les-rats-une-menace-pour-la-biodiversite-la-sante-publique-et-l-economie-en-martinique-1431074.html>

- **Martinique (97) : les rats « une menace pour la biodiversité, la santé publique et l'économie »**

Une nouvelle « *campagne de lutte collective* » contre les rats sera entreprise sur tout le territoire de la Martinique du 6 au 17 novembre 2023. Selon la préfecture, le caractère invasif du rat engendre des conséquences négatives pour les espèces indigènes, les habitats, les écosystèmes, l'économie, en particulier pour les cultures agricoles et vivrières, et la santé publique notamment au regard du développement de la leptospirose. Quel que soit le milieu où ils évoluent (urbain ou rural), « *les rats sont un réel danger pour la santé* » car ils peuvent souiller les denrées alimentaires par leurs excréments graisseux, leurs excréments et leurs urines.

LEPTOSPIROSE – Bactérie pathogène

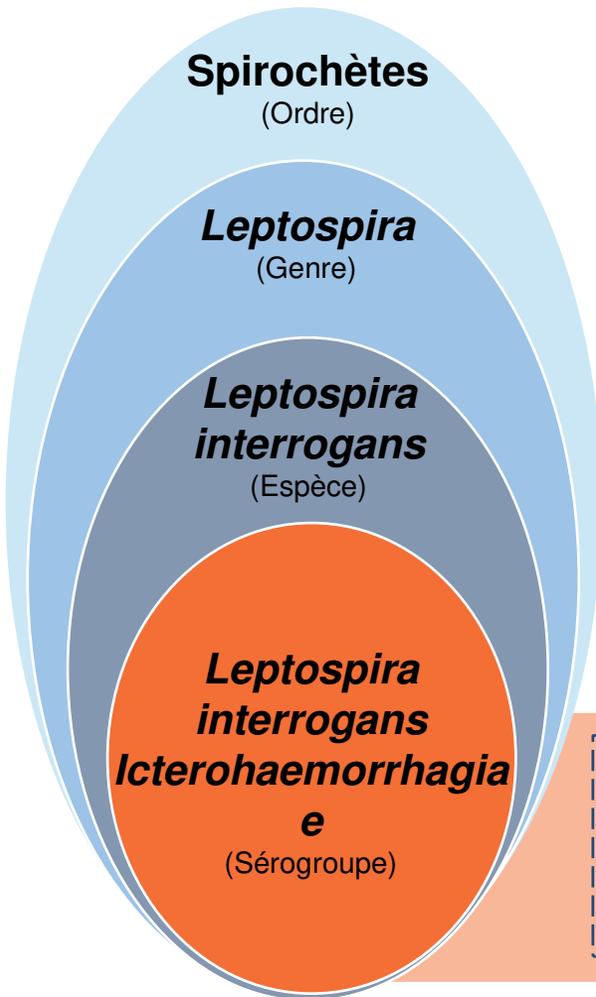


Le leptospire, une bactérie souple et mobile répartie en 24 sérogroupes dont environ 10 pathogènes

1

Icterohaemorrhagiae

Séroroupe le plus grave ⁹ et le plus représenté ⁷ en France métropolitaine



13,6%

de **mortalité**
dans le monde ²¹

33%

des **leptospiroses**
en France ⁷ et jusqu'à **71%**
dans les DOM-COM ¹¹

67%

des **cas graves** à l'hôpital
⁹ en France et jusqu'à **91%**
dans les DOM-COM ¹⁵

90%

des **dialyses**
liées à une
leptospirose ²²

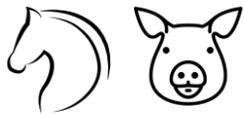
(1) Adler B. (Ed) Leptospira and Leptospirosis, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8. ; (7) Rapport d'activité 2018 du Centre National de Référence de la Leptospirose – Inst. Pasteur Paris ; (9) Estavoyer JM et al, Leptospirose en France-Comté: données cliniques, biologiques et thérapeutiques, Médecine et Maladie Infectieuses 43. 2013; 379-385 ; (11) Rapport d'activité 2013 du Centre National de Référence de la Leptospirose – Inst. Pasteur Paris ; (15) Hochedez P et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis Martinique 2010-2013, Emerging Infectious Diseases www.cdc.gov/eiv Dec 2015, 21(12): 2221-2224 ; (21) Taylor AJ et al. A Systematic Review of the Mortality of Untreated Leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9(6): e0003866. doi: 10.1371/journal.pntd.0003866 ; (22) Katz AR et al, Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 cases of Laboratory – Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. CID 2001;33: 1834-1841

LEPTOSPIROSE – Circuit de contamination

Sources de contamination

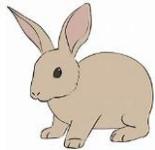


Animaux sauvages (rongeurs)^{25,26}



Animaux de production également^{8, 27, 28}

Animaux de compagnie, chiens et NAC++ faune sauvage amenée dans les structures vétérinaires



Voies de contamination¹



Urine animal (*Directe*)

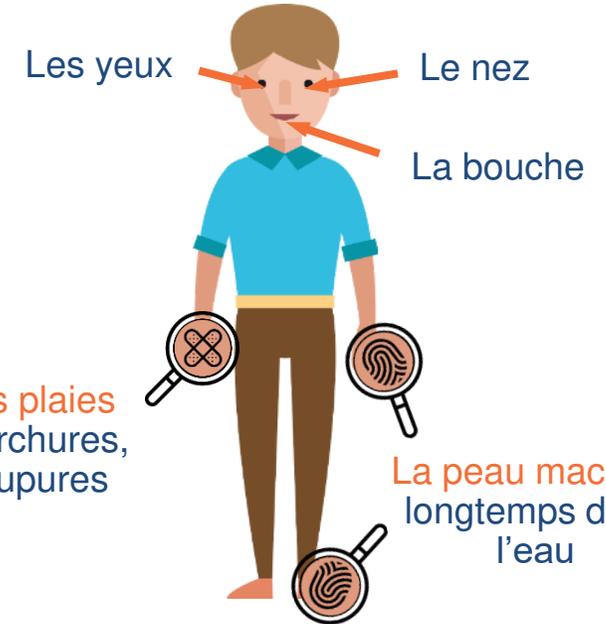


Eau douce contaminée (*Indirecte*)



Boue contaminée (*Indirecte*)

Portes d'entrée de contamination¹



(1) Adler B. (Ed) *Leptospira and Leptospirosis*, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8. ; (8) Rapport d'activité 2017 du Centre National de Référence de la Leptospirose – Inst. Pasteur Paris ; (25) Ayrat F et al. Distribution of *Leptospira Interrogans* by Multispacer Sequence Typing in Urban Norway Rats (*Rattus norvegicus*): A Survey in France in 2011-2013. PLoS ONE 2015; 10(10): e0139604. doi: 10.1371/journal.pone.0139604 ; (26) Aviat & al, *Leptospira* exposure in the human environment in France : A survey in feral rodents and in fresh water, *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* (2008), doi: 10.1016/j.cimid.2008.05.004 ; (27) Rapport de l'activité diagnostic Leptospirose 2010 VetAgro Sup Campuss Vétérinaire (ENVL) N°3 ; (28) Hazart G et al. La leptospirose canine en France : étude retrospective de 37 cas. *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie* 2010; 45 : 59-64

La leptospirose humaine

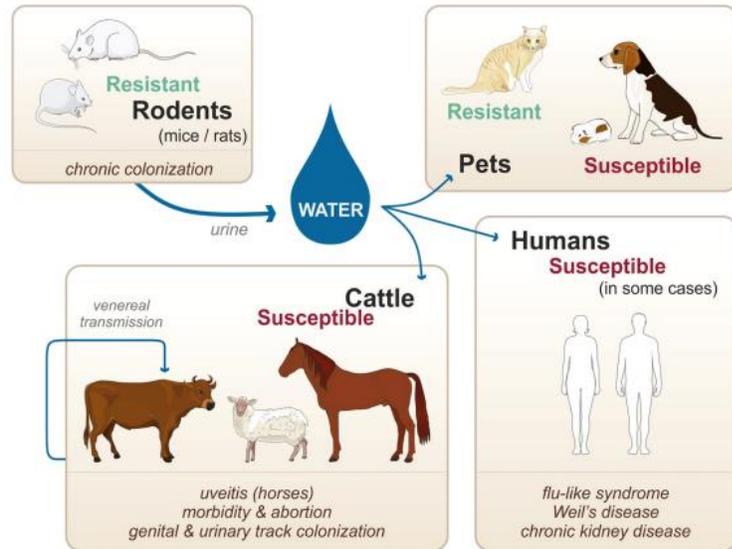
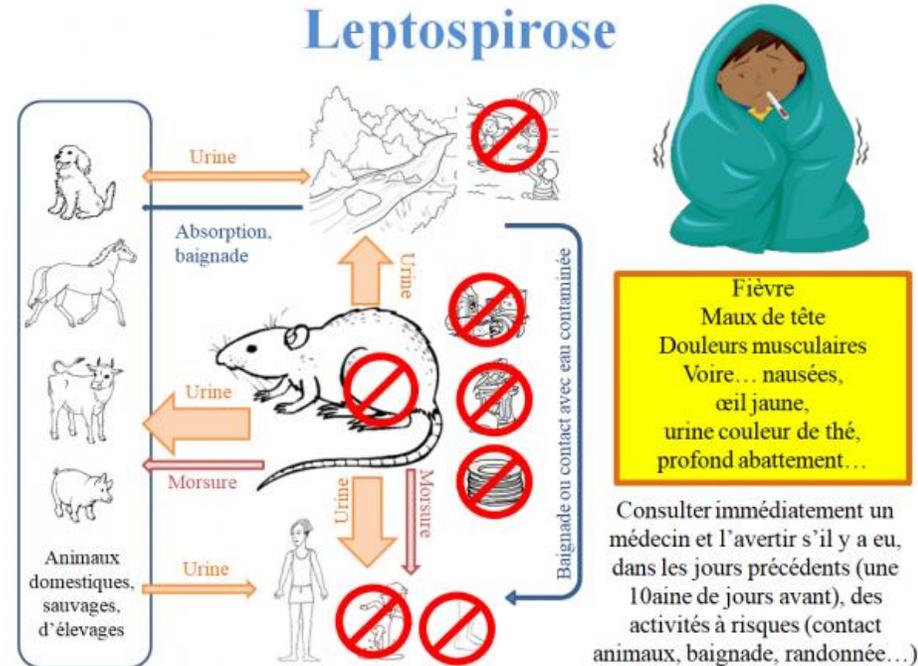


FIGURE 1 | Zoonotic cycle of leptospirosis, susceptibility of various accidental hosts, and transmission modes. Adapted from Adler, 2015.



Attention aux **syndromes grippaux** chez les professions exposées, il faut consulter, prévenir le généraliste d'une possible exposition professionnelle (ou de loisirs):

Les généralistes n'y pensent encore pas assez, la **MDO** = leptospirose devrait changer la donne (HAS /15/02/2023).

Les formes graves, très graves voire mortelles peuvent arriver en 48 h, personne ne sait comment il réagira à la maladie, il n'y a pas de règle.

Disposer d'un **vaccin** et perdre encore des vies est difficile à concevoir.

En zone endémique: 60-70% séropositivité chez l'homme, cas asymptomatiques et hommes excréteurs (étude Nicaragua, Pérou)

Leptospirose & Clinique

1 Phase d'incubation

2 à 30 jours d'incubation
Mais en général 7 à 12 jours

Pas de symptômes

2 Syndrome pseudo-grippal Forme bénigne

- forte fièvre, frissons,
- céphalées, myalgies diffuses
- troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

➤ Environ 80% des cas ³

3 Atteinte multiviscérale Forme Ictéro-hémorragique

- Insuffisance rénale aiguë
- Atteinte hépatique / ictère
- Hémorragie pulmonaire
- Atteinte cardiovasculaire
- Atteinte neurologique (méningite)
- Atteintes oculaires (Uvéite)

➤ Environ 20% des cas ³

➤ Hospitalisation et/ou réanimation médicale

➤ Décès dans 5 à 20% des cas sévères ⁴

4 Séquelles à vie

- Troubles oculaires
- Fatigue chronique
- Incapacité de travail

➤ 11 % des cas ⁵

La symptomatologie polymorphe et non spécifique est à l'origine des retards de diagnostics et de thérapeutique ²

1. Adler B. (Ed) Leptospira and Leptospirosis, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8
2. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. Rev Med Interne (2018), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.003>
3. Estavoyer JM, infectiologue au CHU de Besançon. Formation Leptospirose. Octobre 2012.
4. Costa F, et al. (2015) Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 9(9): e0003898. doi:10.1371/journal.pntd.0003898
5. Hartskeerl RA et al. Emergence, control and re-emerging leptospirosis : dynamics of infection in the changing world. Clinical Microbiology and Infection, 2011, 17 : 494-501

LA LEPTOSPIROSE : parcours de soin

LEPTOSPIROSE

Symptômes



Mal de tête



Forte fièvre



Frissons



Douleur abdominale



Yeux rouges



Douleurs musculaires



Diarrhée



Éruption cutanée



Vomissement

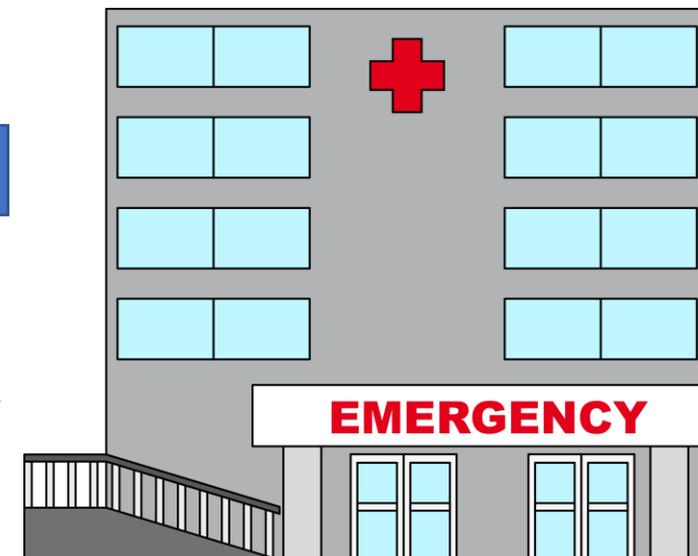
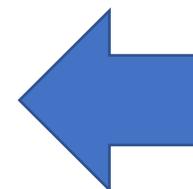
Jaunisse (peau ou yeux jaunes)

Remarque: Certaines personnes infectées peuvent ne présenter aucun symptôme

Prévention



Début de la maladie: résolution sans antibiotiques 80% des cas



Hospitalisation dans 20% des cas...

Les formes graves

Une maladie insidieuse liée à des symptômes primaires non spécifiques ¹

Forme classique

Symptômes grippaux 80%



Céphalées



Myalgies



Fièvre



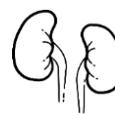
Troubles digestifs

Forme grave

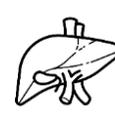
Atteintes multiviscérales
20%



Insuffisance pulmonaire



Insuffisance rénale aiguë



Ictère



Fatigues chroniques



Troubles oculaires



Incapacité de travail permanente 1,3% des cas

Séquelles
A long terme ²⁰

Traitement antibiotique
non spécifique pendant 7 à 10 jours
Doxycycline ou Amoxicilline

Hospitalisation / réanimation
Traitement antibiotique par voie IV
Dialyse / rééquilibrage hydro
électrique

11% des cas graves

(1) Adler B. (Ed) Leptospira and Leptospirosis, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8.
(20) Hartskeerl RA et al. Emergence, control and re-emerging leptospirosis : dynamics of infection in the changig world. Clinical Microbiology and Infection, 2011, 17 : 494-501

Leptospirose en Martinique

Les formes les plus sévères sont associées à des atteintes rénales et pulmonaires, la sensibilité de l'hôte est encore mal comprise Il n'y a pas toujours les moyens de réanimation nécessaire: ventilation assistée, dialyse. La mortalité peut atteindre 50% dans ces cas là...

La chaleur et la sécheresse sont limitantes alors la saison des pluies et les inondations sont très favorables. La saison des pluies est la plus à risque en Martinique.

91% des cas en Martinique sont dus à leptospira icterohemorrhagiae.

Mise en évidence dans le milieu très difficile: pas de leptospires dans le prélèvement, quantité inférieure au seuil de détection ou contaminants

Homme:80% mais activités++
20-59 ans++

Dans les faits on ne peut pas toujours distinguer les deux phases fébriles puis décroissance thermique puis refrébrile et atteinte organique, d'emblée la forme peut être l'atteinte multiviscérale en clinique.

Il existe des formes foudroyantes chez des patients hypersensibles (48-72h).

(1) Adler B. (Ed) *Leptospira and Leptospirosis*, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8.
(20) Hartskeerl RA et al. Emergence, control and re-emerging leptospirosis : dynamics of infection in the changig world. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, 17 : 494-501

Feuille accompagnant la MDO

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> Maladie à déclaration obligatoire Leptospirose N°16292*01 </div> <p style="font-size: small;">Important: cette maladie peut justifier une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Tout cas confirmé ou probable doit être signalé immédiatement par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...) au médecin de l'ARS.</p>
---	--	--

Initiale du nom : Prénom : _____ Sexe : M F Date de naissance : _____
 Code d'anonymat : _____ Date de la notification : _____
(A habiter par l'ARS)

Code d'anonymat : _____ Date de la notification : _____
(A habiter par l'ARS)
 Sexe : M F Année de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Clinique :

Date des premiers signes cliniques : _____

Fièvre (> 38,5°C) Syndrome algique (myalgie, arthralgie)
 Atteinte rénale Atteinte hépatique (ex. icotère)
 Atteinte pulmonaire Atteinte neurologique (méningite)
 Autre, précisez : _____

Hospitalisation : oui non NSP
 Passage en réanimation : oui non NSP Plaquettes < 150 000/mm³ : oui non NSP
 Evolution au moment de la déclaration : Toujours malade Guérison Hospitalisation en cours Décès

Leptospirose

Critères de notification :
 Tableau clinique évocateur de leptospirose et
 Cas confirmé :
 - Amplification génique (PCR) positive dans un échantillon biologique
 - Test MAT (Micro Agglutination Test) positif
 - Séroconversion ou augmentation du titre par 4
 Cas probable : test IGM positif

Confirmation biologique du diagnostic :

Type d'examen	Nature des prélèvements	Date prélèvement	Positif	Négatif	NSP	Séro-conversion	Titre ou unités	Marque du kit	Typage (Séro groupe / génotype)
PCR	sang	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
PCR	urine	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
PCR	LCR	___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
ELISA IgM	sang	1 ^{er} ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
ELISA IgM	sang	2 ^{ème} ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
MAT	sang	1 ^{er} ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-
MAT	sang	2 ^{ème} ___/___/___	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-	-	-	-

Expositions dans les 21 jours avant le début des signes (plusieurs réponses possibles) :

Profession : _____

Séjour à l'étranger : oui non NSP Précisez le(s) pays : _____ Date de retour : _____
 Séjour en France hors du département de résidence : oui non NSP Précisez le(s) département(s) : _____ Date de retour : _____

Contact avec des animaux (sauvages/élevage/domestiques) : oui non NSP Précisez contexte/animal : _____
 Présence de rongeurs dans le domicile, sur le lieu de travail ou de loisirs : oui non NSP Précisez : _____
 Recours à une source d'eau non courante (ex. eau de pluie, puits, source) : oui non NSP Précisez : _____

Pratique d'activité à risque	Préciser activité(s)	Lieu(x) Ex. commune, code postal, site d'eau douce	Date(s)
<input type="checkbox"/> Baignade, contact avec eau douce, pêche			
<input type="checkbox"/> Kayak, rafting, canyoning			
<input type="checkbox"/> Evénement sportif en extérieur courses à obstacles, traction, VTT etc.			
<input type="checkbox"/> Activité agricole (élevage, jardinage...)			
<input type="checkbox"/> Nettoyage après intempéries			
<input type="checkbox"/> Marche pieds nus en extérieur			
<input type="checkbox"/> Autre			

Vaccination contre la leptospirose : oui non NSP Nombre de doses : Date de la dernière dose : _____

Notion de cas groupés : oui non NSP Si oui, nombre cas : Si oui, préciser l'exposition : _____

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R 3113-1 et suivants, D 3113-9 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 12 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des Informations à Santé publique France

Leptospirose & Diagnostic

Diagnostic complexe intégrant 3 paramètres ^{1,2,3,4}

□ Le Contexte:

- Toute activité favorisant le contact avec des urines d'animaux, ou avec un environnement humide contaminé par les urines.
- Présence de lésions cutanées ou possibles projections au niveau des muqueuses.
- Voyage en zone endémique (Asie du Sud Est, DROM-COM)
- Période à risque (juin à octobre..)

□ La Clinique

- Fièvre aiguë et élevée, céphalées, myalgies, troubles digestifs, diarrhées liquidiennes, toux, râles auscultatoires
- Exanthème du tronc, conjonctivite, hémorragie conjonctivale
- Ictère, syndrome hémorragique (digestif, hémoptysie).....

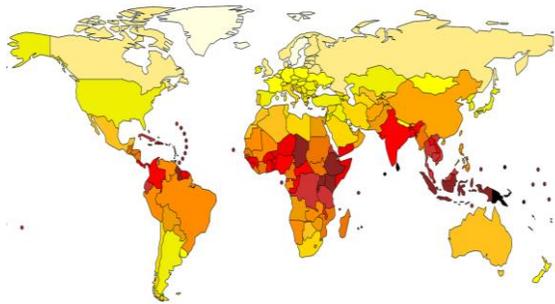
□ La Biologie

- Non Spécifique : polynucléose, anémie, thrombopénie, hypertransaminasémie...
- Spécifique (par Biomnis, Cerba, CNRL et Vetagrosup) : PCR (diagnostic bactériologique), ELISA (Diagnostic sérologique), MAT (diagnostic sérotypique uniquement au CNRL ou à Vetagrosup)



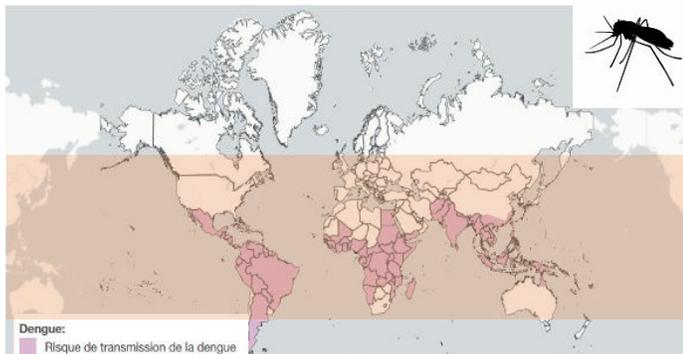
1. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. Rev Med Interne (2018), <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.003>
2. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire, N° 8-9 | 4 avril 2017. La leptospirose dans les régions et départements français d'outre-mer. Santé Publique France.
3. Rapport d'activité 2018 du Centre National de Référence de la Leptospirose – Inst. Pasteur Paris. <https://www.pasteur.fr/fr/file/21388/download>
4. Diagnostic biologique de la leptospirose, avis HAS 2011 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_HAS_2011.pdf

Place in tropical diseases

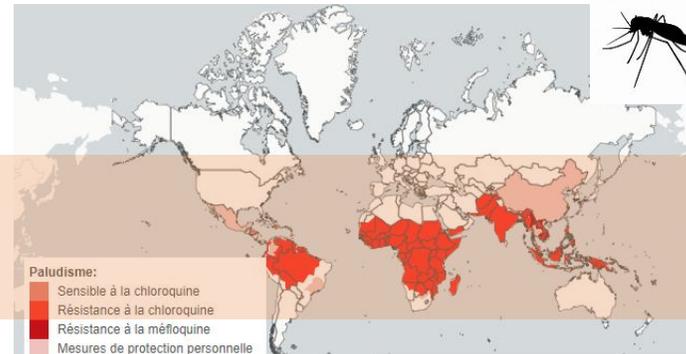


The geographical distribution of leptospirosis significantly overlaps with that of malaria, dengue and typhoid (enteric fever). ¹

Geographical distribution of DENGUE²



Geographical distribution of MALARIA³



Geographical distribution of TYPHOID⁴



Misdiagnosis of these diseases is common and, in the case of leptospirosis, leads to delayed treatment and the emergence of serious complications.

1. Costa et al., 2015
2. INSPQ, Dengue 26
3. INSPQ, paludisme
4. INSPQ, Typhoïde

Diagnostic

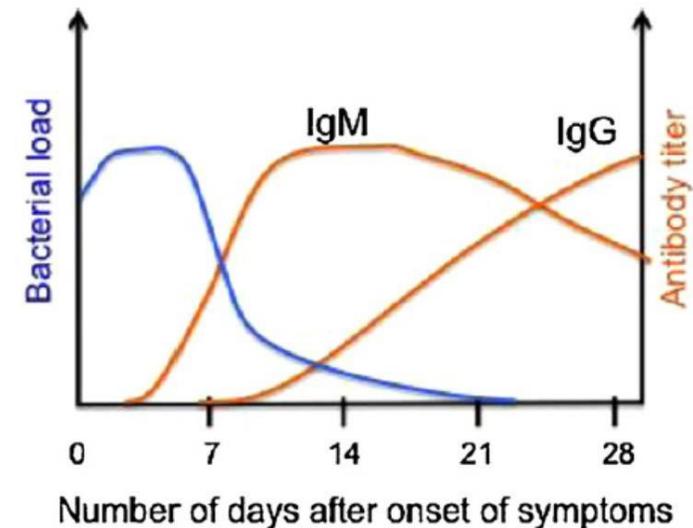
- Diagnostic différentiel: avec le paludisme et la dengue ou autre arbovirus.
- Suffusion conjonctivale avec ictère conjonctival, myalgies mollets: lepto++
- Facteurs péjoratifs: atteinte rénale et hépatique
- Atteinte pulmonaire hémorragique: Hantavirus?
- Attention aux atteintes concomitantes dengue+leptospirose possibles/covid
- Un seuil 1/400 en MAT est + dans les Antilles et 1/100 en MAT en France métropolitaine

-syndrome de Weil: atteinte hépato-rénale et hémorragies. (*leptospira icterhemorrhagiae*).

Mortalité 20% (Thaïlande)

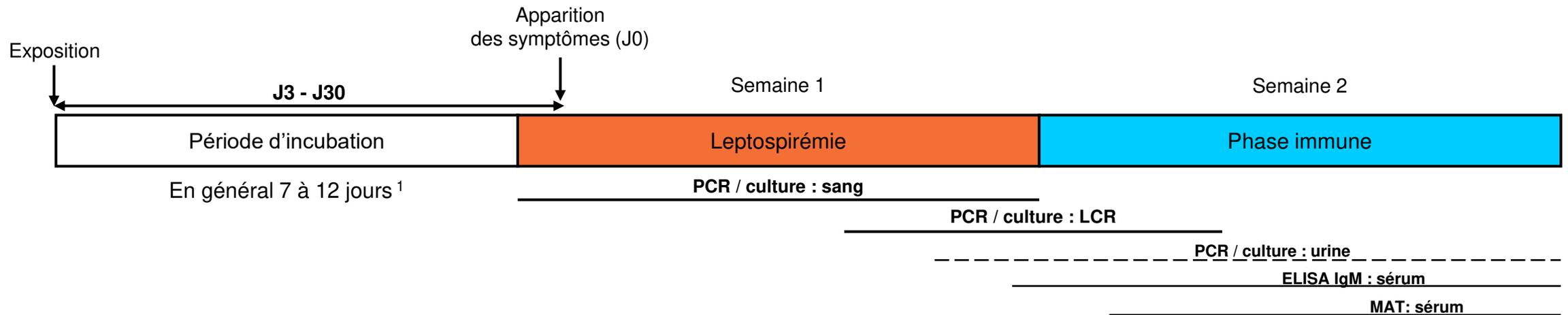
-Thombopénie=50% des cas de patients atteints sans CIVD associée (médiation immune), corrélée à l'IRA

-Méningite, 25% des cas, enfants et jeunes adultes, premier symptômes neurologiques observé.



LEPTOSPIROSE – Diagnostic

Un diagnostic tardif à l'origine des formes graves ! ^{1,8}



Détection des anticorps sanguins **une semaine après l'apparition** des symptômes



Confirmation du diagnostic **2 prélèvements à 15 jours d'intervalle**



Tests PCR et ELISA IgM **remboursés** depuis 2014

(1) Adler B. (Ed) *Leptospira and Leptospirosis*, Current Topics in Microbiology and Immunology Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015; 387: 1-293. DOI 10.1007/978-3-662-45059-8.
(8) Rapport d'activité 2017 du Centre National de Référence de la Leptospirose – Inst. Pasteur Paris

Traitement

- Antibiothérapie: efficace si le plus tôt possible (5 premiers jours avant dissémination dans les tissus). Non indispensable sur la forme pseudo grippale qui guérit seule mais si le diagnostic est posé, faire les antibiotiques, systématiquement
- Doxycycline, pénicilline, amoxicilline (Béta lactamines et cyclines).
- Ceftriaxone (Rocephin) IV à l'hôpital
- Controversé dans les formes ictériques (syndrome de Weil)
- Soutien des fonctions touchées (dialyse, ventilation assistée, oxygénothérapie...)
- Traitement des symptômes
- Macrolides à priori efficace mais pas de publications
- Aucune résistance connue des leptospires à ces antibiotiques;
- Attention: virulence de la souche, susceptibilité de l'hôte...



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

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

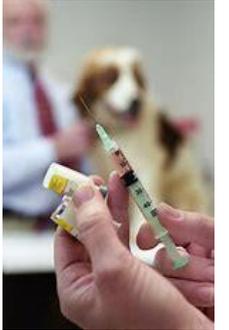
Le chien: un réservoir important

- Le chien une espèce très sensible à la leptospirose (être très vigilants pour les chiens exposés), proposer son chien c'est se protéger!

Le vaccin tétravalent est très conseillé (icterohemorrhagiae, canicola, australis, grippothyphosa): formes sévères ou mortelles

Les rappels se font tous les ans MAIS...

Parfois le chien fait une forme fruste mais la plupart du temps forme sévère: ictère, hépatite, IRA, hémorragie pulmonaire, méningite...



Il est contaminant par les hémorragies (digestives, pulmonaires); par les urines.

Ils restent excréteurs de leptospire pendant des semaines voire des mois.



Prévention de la leptospirose

- Collective: dératisation dans les rues, les maisons, les endroits où les rats pullulent, au bord des points d'eau
- Poubelles surélevées, compost (plus de conditions aérobies), ramassage rapide des ordures.
- Information du grand public, des professions à risque, des sportifs exposés, des activités de loisirs dangereuses
- Ports d'EPI quand on est très exposés (ramasseurs de canne à sucre, voir les usines de fabrication de rhum par exemple: leur responsabilité est en jeu)
- Ne pas marcher pieds nus, se baigner en rivière après inondations
- Antibioprophylaxie préventive illusoire (doxycycline 200 mg/semaine)
- Vaccin très intéressant: leptospira icterohemorrhagiae icterohemorrhagiae/copenhageni et autres sérovars, formes les plus sévères en Martinique (cf publi d'Horderez)
- Vacciner les animaux (en cours) mais quid faune sauvage?

LEPTOSPIROSE – Suivi des travailleurs exposés

Pour les agents biologiques de type 2²⁹

1

Identification des travailleurs
à risque de leptospirose

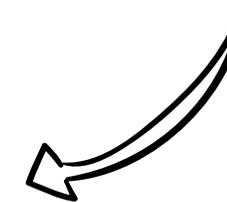
Tableau 19A (R. général) Tableau 5 (R. Agricole)



2

Visite d'information et de prévention
AVANT la prise de poste

Information sur les risques liés à l'activité
Sensibilisation sur les moyens de prévention
Prescription des moyens de protection adaptés



3

Visite périodique au
MAXIMUM tous les 3 ans

Possibilité d'alterner entre médecins et infirmiers

NB : pour les travailleurs concernés, il est conseillé d'adapter le suivi au schéma vaccinal

Les moyens de prévention recommandés sont notifiés dans le **dossier médical (DMST)**:

31/3/23

Un éventuel refus de vaccination, d'un salarié ou de son employeur, **devra être documenté**.

NB : l'employeur peut demander à rajouter les postes à risques particuliers de leptospirose sur la liste des suivis individuels renforcés, en accord avec le médecin du travail et le Comité Social Economique.

(29) Décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail

Hygiène, ports d'EPI, laver habits



LEPTOSPIROSE – La prévention dans la pratique

Mesures de prévention peu respectées en pratique⁴⁵

Enquête menée en 2006-2007 auprès de 11 médecins du travail suivant 54 travailleurs exposés et 108 travailleurs non exposés à la leptospirose par le biais de questionnaires, suite à la publication de recommandations de mars 2005



sur son lieu de travail

Hygiène

Non respectées par **39%** des travailleurs exposés



Information

43% des travailleurs exposés ne recevraient pas d'information sur la leptospirose

67% des travailleurs exposés ne consulteraient pas leur médecin traitant en cas de syndrome grippal



Vaccination

50% des travailleurs exposés ne seraient pas vaccinés

Les principes de prévention individuels doivent être régulièrement rappelés aux professionnels à risque de leptospirose

(45) Ehrmann P, La leptospirose en milieu professionnel – Evaluation de l'information et de la prévention chez les travailleurs professionnellement exposés. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme d'études spécialisées en Santé au travail 2006 - 2007

Des Cas groupés en Martinique, la forme sévère à IH

- Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique. Hochedez P, Rosine J, Théodose R, Abel S, Bourhy P, Picardeau M, Quénel P, Cabié A. Am J Trop Med Hyg. 2011 Apr;84(4):621-6.
- Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, 2011. Hochedez P, Escher M, Decoussy H, Pasgrimaud L, Martinez R, Rosine J, Théodose R, Bourhy P, Picardeau M, Olive C, Ledrans M, Cabie A. Euro Surveill. 2013 May 2;18(18):20472.
Manuscrit soumis au journal Emerging Infectious Diseases (soumis le 28/06/2014) :
- Severe leptospirosis is associated with high levels of leptospiremia and *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in Martinique. Patrick Hochedez, Rafaele Theodose, Claude Olive, Pascale Bourhy, Guillaume Hurtrel, Nicolas Vignier, Hossein Mehdaoui, Ruddy Valentino, Roland Martinez, Jean-Marie Delord, , Cécile Herrmann, Isabelle Lamaury, Raymond Césaire, Mathieu Picardeau, André Cabié.

SPIROLEPT – Vaccin contre la leptospirose ictérohémorragique

Le seul vaccin humain disponible en France à ce jour ⁴⁶

Spirolept®

200 millions U/ml

suspension injectable en seringue préremplie.
Vaccin leptospires inactivé



Indication : Prophylaxie de la leptospirose due au sérotype *icterohaemorrhagiae* chez l'adulte exposé à un risque élevé. L'utilisation de SPIROLEPT doit être définie sur la base des recommandations officielles.

Composition :
Leptospira icterohaemorrhagiae inactivé

Un Vaccin en amélioration continue

avec des investissements significatifs d'Imaxio depuis 2011



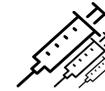
Fabrication

Processus amélioré.



Formulation

Retrait du thiomersal
(conservateur)



Co-administration

avec d'autres vaccins
possible sur des sites
d'injections distincts



Protection

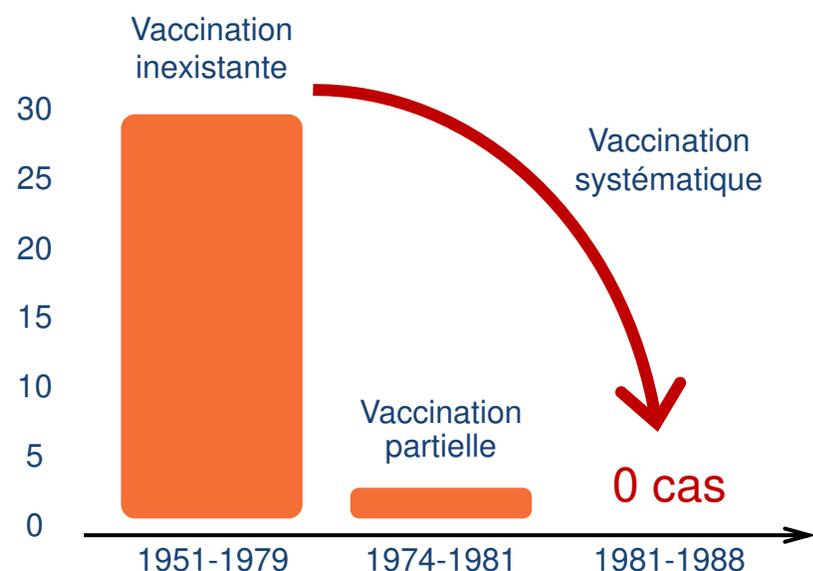
croisée à 100%
prouvée en préclinique
Sur les sérovars *Copenhageni*
et *Icterohaemorrhagiae*

(46) Répertoire des spécialités pharmaceutiques : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/>

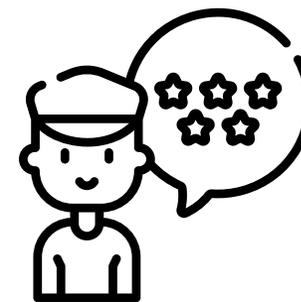
SPIROLEPT – Efficacité et tolérance

Prévention efficace de la leptospirose chez les salariés vaccinés ⁴⁷

Nombre de cas par an de leptospirose ictérohémorragique chez les égoutiers



Tolérance satisfaisante selon 97% des médecins vaccinateurs ⁴⁹



Evènements indésirables survenus suite à la vaccination

Fréquents : céphalée, paresthésie, nausée, fièvre, malaise, asthénie/fatigue

Très fréquents : éruption cutanée, urticaire, réaction locale : rougeur, prurit, douleur, induration, œdème

Pour plus d'information sur les effets indésirables peu fréquents ou rares consultez le résumé des caractéristiques du produit

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur www.signalement-sante.gouv.fr

Etude pivot : vaccination de 600 à 800 égoutiers menées par l'institut Pasteur à la demande du Syndicat des égoutiers de la Mairie de Paris ⁴⁷

(47) Baranton G. La vaccination humaine contre la leptospirose ictérohémorragique. Rev Prat MG, 1990; 93: 1719 ; (48) Mailloux M, Lambert R, Chenu M. Résultats de la vaccination humaine contre la leptospirose ictérohémorragique dans la région parisienne. Bull. Acad. Nat. Med., 1982; 166: 1151-1160. ; (49) Pouliquen P, Catilina P. Vaccin LEPTOSPIRES. Enquête de pharmacovigilance auprès des médecins vaccinateurs. Rev Med Trav 2000; XXVII (2): 83-8.

Enquête de tolérance : Pouliquen et al, 2000

Pouliquen et al ont étudié la tolérance globale au vaccin SPIROLEPT en envoyant des questionnaires rétrospectifs à 85 praticiens identifiés comme ayant utilisé le produit.

- Les médecins ont rapporté 31 réactions générales, représentant une fréquence d'occurrence de **0,25 à 0,42 %**. (fréquence peu fréquente)
- Les médecins ont rapporté 41 réactions locales, représentant une fréquence de survenue de **0,33 à 0,56 %**. (fréquence peu fréquente)

97,7 % des médecins vaccinateurs interrogés considéraient que la tolérance de Spirolept® était satisfaisante.

Estimation of the number, by doctor, of local and general reactions reported in a vaccinated population size between 7,735 and 12,531

Number of doctors	Local reactions	Generalised reactions
By type of response		
No response	0	2
No reaction	66	65
At least one reaction	20	19
Unspecified number	3#	4
1 reaction per doctor	6	7
2 reactions per doctor	7	3
3 reactions per doctor	2	3
4 reactions per doctor	0	1
5 reactions per doctor	1	1
10 reactions per doctor	1	0
Total	41	31

#: One doctor did not reply and 2 others gave imprecise figures.

“Comparison with other vaccines used routinely in adults indicates that the local and general tolerance to the anti-leptospirosis vaccine may be considered as acceptable.” (Laurichesse et al, 2007)

Données de Tolérance

(Indicateur : nombre d'effets indésirables)

Pouliquen et al, 2000¹

Étude par sondage, multicentrique, rétrospective

N=7 000 à 12 000 travailleurs vaccinés
86 praticiens

- **Fréquence de réaction locale : 0,33 à 0,56%.**
- **Fréquence de réaction générale : 0,25 à 0,42%.**

Benbrick et al, 2001²

Étude par sondage, multicentrique, rétrospective

N=50 employés de canaux

- **Les effets indésirables systémiques ou locaux ne se produisent que dans 6 % des cas (érythème et induration de la peau).**

Laurichesse et al, 2007³

Étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, monocentrique.

N=84.

- **Bon profil de sécurité.**
- **L'administration IM induit moins de réactions locales que la voie SC.**

Imaxio PSUR, 1993 à 2017⁴

AMM Spirolept – Clinical overview

N=1 254 963 injections avec Spirolept
551 cas rapportés et 43 cas sérieux

- **soit une fréquence de 0,047%, Effets indésirables similaires à ceux des vaccins sous-cutanés**

(1) Pouliquen P, Catilina P. *Leptospira* vaccine: Drug safety survey among vaccinating doctors". *Rev Med Trav* 2000; XXVII (2): 83-8; (2) ; (3) Laurichesse H et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases CMI. 2007 ; 13 : 395-403; (4) EMA-Eudravigilance Database. Oracle BI Interactive Dashboards - DAP (europa.eu) https://www.adrreports.eu/fr/search_subst.html Consulted in oct.2021

Données cliniques d'efficacité

Efficacité de la protection

(Indicateur : Nombre de cas de leptospirose)

Baranton et al, 1990¹

Étude pivot, monocentrique, rétrospective

N=600 à 800 égoutiers
De 1951 à 1988

→ **0 cas après vaccination**

Pouliquen et al, 2000²

Étude par sondage, multicentrique, rétrospective

N=7 000 à 12 000 travailleurs vaccinés
86 praticiens

→ **0 cas dans le groupe vacciné**
→ **13 cas dans le groupe non vacciné**

Imaxio PSUR, 1993 à 2017³

Avis de pharmacovigilance, rétrospectif

N=1 362 156 injections avec Spirolept
598 cas totaux rapportés

→ **Aucun échec vaccinal en 24 ans**

Efficacité Immunitaire

(Indicateur: nombre de sujets qui ont présenté une séroconversion)

Mailloux et al, 1982⁴

N=454 & 1157 vaccinations
Après la primovaccination et le premier rappel (MAT)

→ **95 % à 100% de séroconversion**

Laurichesse et al, 2007⁵

Étude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo, monocentrique.

N=84.
Après la primovaccination et le premier rappel par voie SC et IM (MAT & ELISA)

→ **93 % à 100% de séroconversion**

Imaxio SPT001, 2018⁶

Etude transversale de séroprévalence de phase IV, multicentrique

N=143
Entre le deuxième et le cinquième rappel de Spirolept (Elisa & GIT)

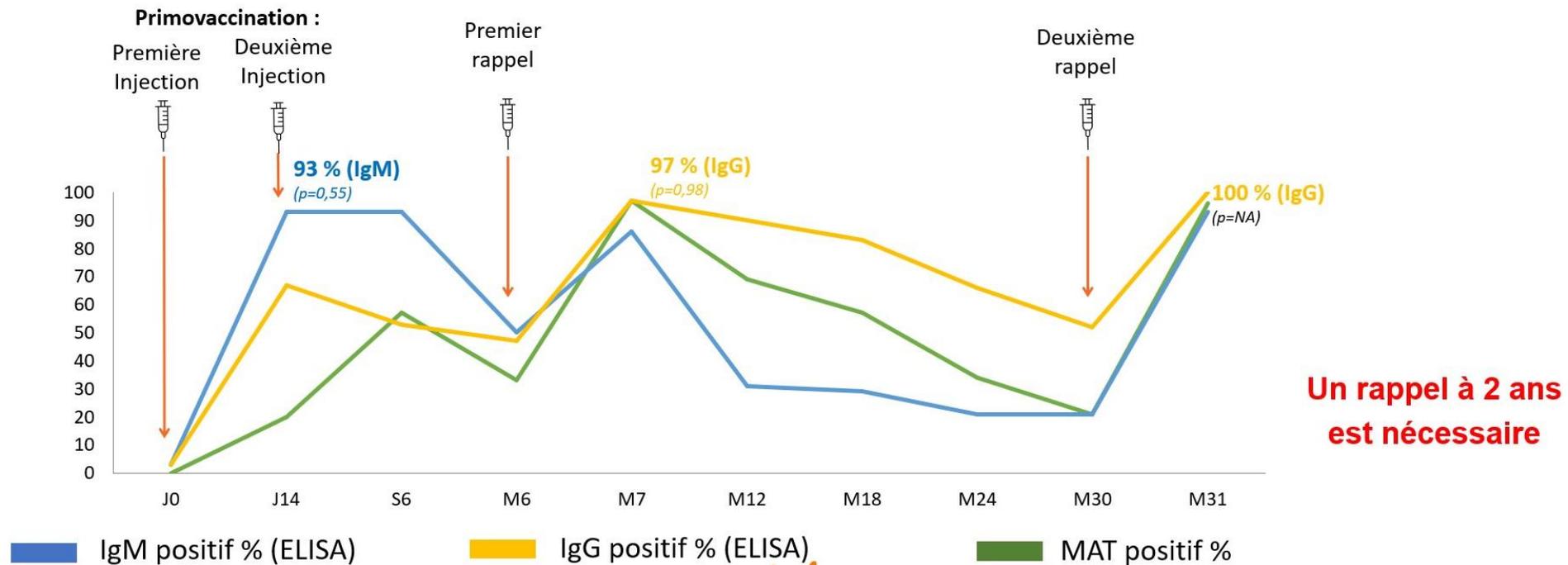
→ **96 % à 100% de séroconversion (ELISA)**
→ **94 à 100% anticorps fonctionnels (GIT)**

(1) Baranton G. La vaccination humaine contre la leptospirose ictérohémorragique. Rev Prat MG, 1990; 93: 1719; (2) Pouliquen P, Catilina P. Leptospira vaccine: Drug safety survey among vaccinating doctors". Rev Med Trav 2000; XXVII (2): 83-8; (3) MA file Spirolept ; (4) Mailloux M., Lambert R., Chenu M. La vaccination humaine contre la leptospirose ictérohémorragique Méd. et Hyg. 1983;41:1025-1030.; (5) Laurichesse H et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against Leptospira interrogans serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases CMI. 2007 ; 13 : 395-403; (6) SPC Spirolept 200 million U/ml, suspension for injection in pre-filled syringe. Inactivated leptospire vaccine. <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl/rvg124202>

Etude clinique : Laurichesse et al, 2007

IMMUNOGÉNICITÉ EFFECTIVE APRÈS INJECTION DE SPIROLEPT

Taux de séroconversion avec anticorps positifs après la vaccination au Spirolept dans une étude randomisée en double aveugle



Document de formation à usage interne exclusivement.
Ne peut être ni utilisé, ni diffusé à des personnes extérieures à IMAXIO.

imaxio MF 017

(1) Laurichesse H et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases CMI. 2007 ; 13 : 395-403

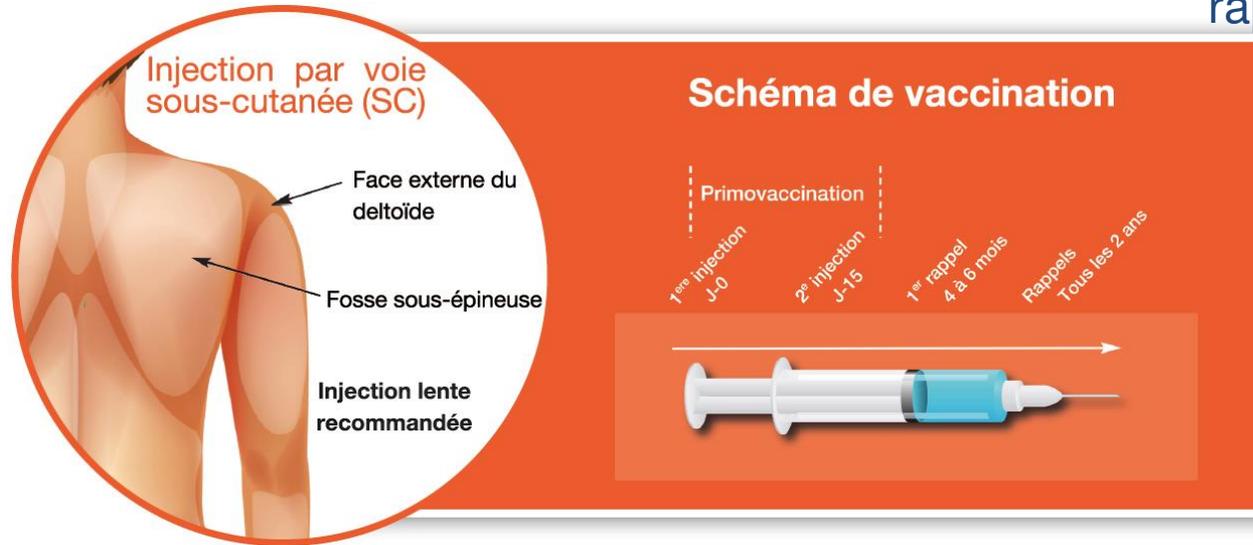
Aucun échec vaccinal reporté dans le système de pharmacovigilance “EUDRAVIGILANCE” entre 2006 et février 2023



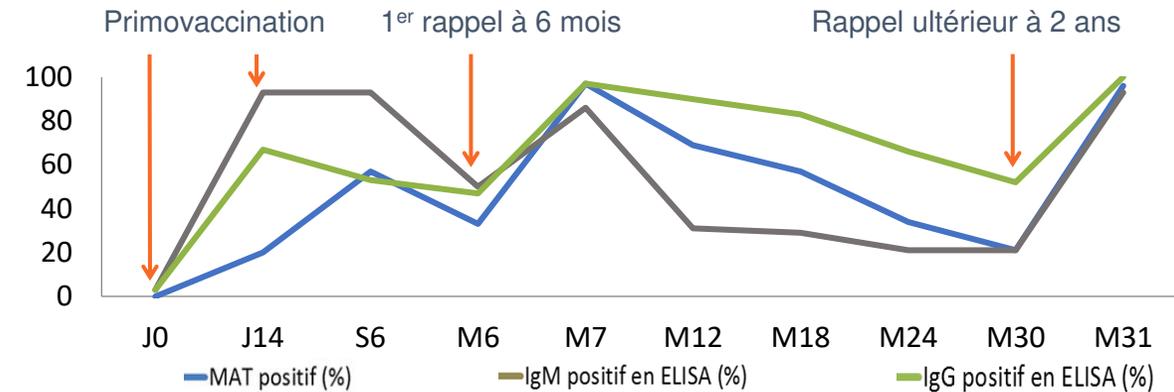
<https://www.adrreports.eu/en/index.html>

SPIROLEPT – Schéma vaccinal

L'immunité est en règle générale acquise **15 jours après la 2^e injection** et dure en moyenne 24 mois après le 1^{er} rappel



Spirolept® : un rappel à 2 ans nécessaire ⁵⁰



Etude comparative de tolérance et d'immunogénicité pour 2 modes d'injection (groupe 1 présenté ici car conforme à l'AMM : voie sous cutané pour 30 volontaires sains ; et groupe 2 : voie intramusculaire pour 12 volontaires sains) des 1998 à 2001. Méthodes de mesures utilisées :

- Test de microagglutination (MAT) : Evaluation, au microscope à fond noir, du degré d'agglutination de cultures de leptospires par le sérum du patient testé. (souche Verdun : sérotype icterohémorragique, sérovar icterohaemorrhagiae)
- Test ELISA : Formation d'un complexe anticorps - antigène par mise en contact du sérum du patient et de l'antigène préparé à partir de la souche Verdun. Détection du complexe antigène -anticorps par fixation d'un anti-immunoglobuline marqué (IgG et IgM)

Résultats : bonne tolérance et immunogénicité, le rappel à 2 ans donnant une forte réponse immunitaire

(50) Laurichesse H et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous or intramuscular administration of a monovalent inactivated vaccine against *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae in healthy volunteers: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases CMI. 2007 ; 13 : 395-403

CONCLUSION ET CONTACTS



Aurélie POLLET-VILLARD vétérinaire
laboratoire Imaxio

Numéro: +33 6 79 85 30 20

apolletvillard@imaxio.com