



Capacité de Médecine Tropicale

Leptospirose et voyages

Présenté par
Dr Charlotte van de Werve

Directeur
Professeur Eric Caumes

Rapporteur
Professeur Pierre Aubry

JURY

Président	Pr D Malvy
Membres	Dr T Pistone Dr MC Receveur Dr K Ezzedine

Année 2010 - 2011

Remerciements

- Je remercie le Professeur Eric Caumes pour sa disponibilité, son enseignement ainsi que les conseils qu'il m'a apportés au cours de la réalisation de ce travail.

- Je remercie le Professeur François Bricaire pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service (Service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris).

- Je remercie le Dr Alice Pérignon pour son aide à la mise en œuvre de ce travail.

- Je remercie le Dr JF Rahier pour son soutien au cours de la réalisation de ce travail.

Abbréviations :

MAT : Test de microagglutination dérivé du test d'agglutination- lyse de Martin et Pettit

VFR : Visiting Friends and Relatives

TR: test de macro-agglutination sur lame avec antigène thermorésistant

CNR : Centre National de Référence

IQ : espace interquartile

Sommaire

Résumép.5

Revue de la littérature.....p.6

Cas rapportés

 Introduction.....p.14

 Patients et méthode.....p.14

 Résultats.....p.15

 Discussion.....p.19

 Conclusionp.22

Annexe.....p.23

Références.....p.24

Résumé

La leptospirose est une zoonose bactérienne largement répandue dans le monde. Ses principaux réservoirs sont les rongeurs, en particulier les rats, qui excrètent par voie urinaire la bactérie (*Leptospira* spp). L'homme s'infecte par contact direct avec l'urine d'animaux infectés ou par contact avec un environnement lui-même contaminé comme l'eau de surface, le sol et les plantes. Sa fréquence chez le voyageur, particulièrement en zone tropicale, est à l'évidence sous-estimée, la leptospirose étant de plus en plus fréquente suite au développement des sports et loisirs en eau douce : pêche, rafting, canoë, kayak, raids tout terrain...

Entre janvier 2008 et septembre 2011, 15 cas de leptospirose ont été diagnostiqués chez des voyageurs en région tropicale lors de la consultation d'urgence du Service de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris. Cette étude rétrospective indique un risque non négligeable de leptospirose lors de voyage en zone tropicale ou subtropicale particulièrement chez des personnes avec des facteurs de risque d'exposition : contacts avec des eaux douces (baignades, sports nautiques), voyages aventureux. Elle met également en évidence un polymorphisme clinique et rappelle que le diagnostic biologique est difficile et souvent responsable d'un diagnostic tardif voir même d'absence de diagnostic.

La première partie de ce travail est consacrée à une revue de la littérature sur la leptospirose chez les voyageurs et le seconde rapporte les cas étudiés.

Revue de la littérature :

La leptospirose est une zoonose bactérienne cosmopolite. Elle est causée par un spirochète du genre *Leptospira* transmis de l'animal à l'homme. Il existe plus de 200 sérovars décrits. En raison de similitudes antigéniques, la classification a permis de les diviser en 25 sérogroupes. Certains leptospires sont pathogènes (ex : *Leptospira interrogans* sensu lato complex) alors que d'autres sont saprophytes (ex : *Leptospira biflexa* sensu lato complex).

L'homme se contamine par contact direct avec un animal ou via un environnement contaminé par les urines de ce dernier (ingestion de nourriture ou eau contaminée, contact cutané ou muqueux surtout s'il existe des microtraumatismes cutanés, aérosols), figure 1 [1-16]. D'autres mécanismes de transmission plus rares ont été décrits tels que la morsure d'animal, la transfusion sanguine, l'accident de laboratoire, l'allaitement, la transplantation d'organe et la transmission congénitale [17]. La transmission interhumaine est exceptionnelle [18]. Les rongeurs tels que les rats et les souris constituent les réservoirs les plus fréquents. Les chiens, le bétail et les hérissons peuvent également être source d'infection [18,19]. L'animal héberge le leptospire au niveau du tubule rénal et l'excrète dans les urines. Bien que la majorité des animaux infectés soient asymptomatiques [19], certains peuvent développer la maladie dans une forme multiviscérale avec une prédominance d'atteinte rénale et hépatique [20,21].

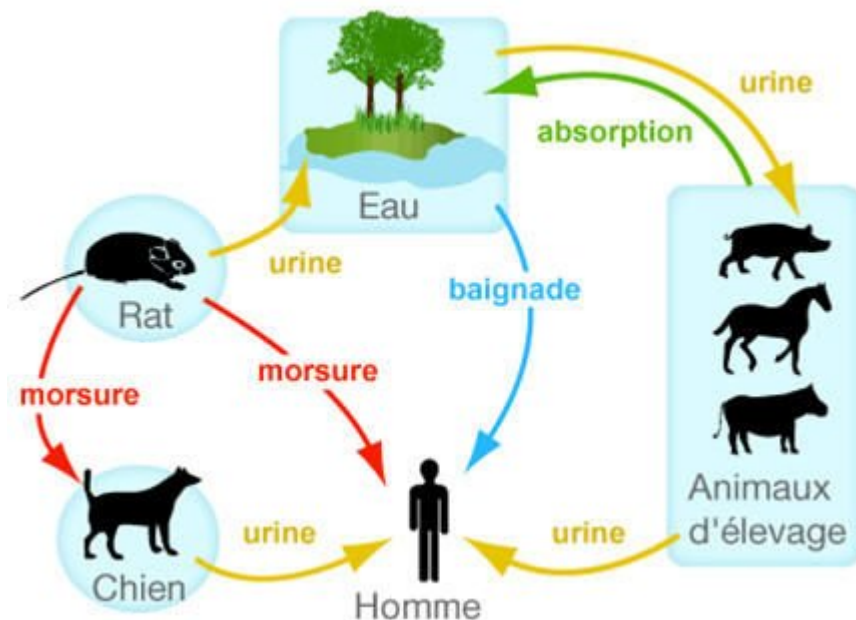


Figure 1 : Cycle de transmission de la Leptospirose

La répartition géographique de la leptospirose est mondiale à l'exception de la région polaire. On la retrouve plus particulièrement dans les régions tropicales ou subtropicales où l'environnement est favorable à la survie et à la transmission des leptospires. L'incidence exacte de la leptospirose reste inconnue en raison de l'absence de système de surveillance adéquat [22]. On estime que le taux d'incidence est de 0,1 à 1/100 000 personnes/an dans les régions tempérées et de 10/100000 personnes/an dans les régions tropicales. En situation épidémique dans les régions tropicales chez des groupes à risque, un taux jusqu'à 100/100 000 personnes/an a été rapporté [23-25]. Chaque année, environ 300 000 à 500 000 cas de leptospirose sévère sont rapportés et le taux de mortalité peut s'élever à 30 % [26, 27]. Le tableau 1 reprend l'incidence de la leptospirose dans différentes régions du monde.

Tableau 1 : Incidence de la leptospirose selon les régions

PAYS ou REGION	INCIDENCE /100,000/an
Seychelles	101
Andaman Island	50
Guadeloupe	41
Vanuatu	40
Antilles, Guyana	23
Réunion, Mayotte	12
Kerala, Inde	11,4
Chine	7,1
Nouvelle –Calédonie	2,1-30
Thaïlande	4,1-40
Sri Lanka	11
Polynésie française	11
Portugal, Azores	11
Cambodge	7,7
Costa Rica	6,7
Hawaï	3,3
Nouvelle Zélande	2,8
Cuba	2,5
Queensland	2,1
Croatie	1,8
Brésil	1,7
Argentine	1,0
Australie	0,52
Italie	0,13
Allemagne	0,06
Israël	0,05

D'après Leptospirosis : An emerging disease in travellers, Colleen Lau, Lee Smythe, Philip Weinstein, Travel Medicine and infectious disease (2010) 8, 33-39. [32]

L'OMS a mis en place en décembre 2009 un Groupe de référence de l'épidémiologie de la leptospirose afin de coordonner une évaluation exhaustive de la charge de morbidité mondiale de cette maladie. Ces données pourront très certainement amener une meilleure connaissance de l'incidence de la maladie au niveau mondial.

Dans les pays tempérés, on observe un pic de la maladie pendant l'été et au début de l'automne alors que sous les tropiques elle est présente toute l'année et en majoration au moment de la saison des pluies [1, 5, 11, 28, 29]. Des épidémies suite à des chutes de pluie importantes ont été décrites [2, 3, 6, 9, 15, 22, 30, 31].

La leptospirose a été longtemps considérée comme une maladie professionnelle chez les fermiers, les vétérinaires, les chasseurs et pêcheurs, les ouvriers d'égout et les travailleurs dans les abattoirs [1, 11, 18, 19, 29]. Ces 15 dernières années, la leptospirose semble ré émerger dans différents pays développés avec une modification du profil épidémiologique. En effet, le nombre de leptospirose liée à une activité professionnelle tend à diminuer suite à l'application de mesures d'hygiène et de prévention sur le lieu de travail. Parallèlement, on observe une augmentation des cas secondaires à des activités de loisirs aquatiques en eau douce en zone tropicale ou subtropicale [1, 6, 10, 16, 23, 24, 25, 28, 29]. Les voyages aventureux, l'écotourisme, les activités de loisirs nautiques sont de plus en plus populaires dans le secteur du tourisme [33]. Les athlètes entreprennent fréquemment des compétitions aventureuses (triathlon, ultra marathon...) dans des environnements particuliers qui les exposent à des maladies infectieuses dont la leptospirose [34]. Le risque de contracter une leptospirose est particulièrement élevé dans les pays suivants : l'Inde, le Sri Lanka, la Thaïlande, le Vietnam, la Malaisie, la Chine, les Seychelles, les Caraïbes, le Brésil et les îles pacifiques [32]. Au Royaume-Unis en 2009, plus de la moitié des patients atteints de leptospiroses ont été contaminés lors de voyages en régions tropicales ou subtropicales [35]. En Allemagne, le voyage en zone tropicale et tempérée représente la source principale de leptospirose (entre 1962 et 2003) [28]. En Israël, 42 % des leptospiroses diagnostiquées entre 2002 et 2008 faisaient suite à des voyages, préférentiellement en Asie, chez des patients qui ont une activité de loisir en eau douce (89%) [36]. Ces modifications du profil épidémiologique sont observées également en Hollande, Bulgarie, Italie et Portugal [37-41] depuis 20 ans.

La leptospirose est plus fréquente chez l'homme que chez la femme (ratio 3.5/1) [25, 30, 31]. Il est possible que cette différence soit expliquée par une plus grande fréquence d'activités à risque chez les hommes. Cependant, une étude allemande analysant les cas de leptospirose entre 1997 et 2005, a montré chez les hommes des formes plus sévères (hospitalisation plus fréquente, présence d'un ictère clinique, insuffisance rénale et hémorragie) et associées à un taux de mortalité plus élevé que chez les femmes. Cette différence entre les deux sexes n'était pas associée à des différences d'exposition aux facteurs de risque, au sérotype responsable, ni à la qualité de la prise en charge médicale. Il est possible que la leptospirose chez la femme soit sous diagnostiquée parce que celle-ci présenterait des formes moins sévères. Le mécanisme soutenant cette hypothèse n'est pas connu [25] .

Malgré la fréquence élevée de cas de leptospirose rapportés au retour de voyage, il est probable que dans ce contexte particulier la maladie reste encore sous diagnostiquée. En effet, les symptômes de la maladie sont souvent aspécifiques et le diagnostic biologique n'est pas toujours disponible (car il nécessite l'expertise d'un centre de référence). De plus, les facteurs de risque de l'infection et la distribution géographique de la maladie sont souvent méconnus par le clinicien.

Les facteurs de risques classiquement décrits chez des patients en voyage comprennent la baignade et les sports nautiques (kayak, canoë, rafting) en eau douce, la chasse, la pêche, le vélo

tout terrain et la spéléologie [1, 2, 6, 9, 12, 13, 28, 42, 43] . Il faut y ajouter d'autres facteurs de risque : marcher pieds nus, être en contact avec de l'eau lors d'inondations, consommer de l'eau de rivière et la présence de plaies cutanées [44, 45] . Les personnes rendant visite à leur famille ou leurs amis (VFR) ont un risque accru de développer une pathologie infectieuse comparativement au touriste classique [46]. Ce risque majoré s'explique par des durées de séjours plus longs, des conditions de séjour dans des zones peu touristiques (régions rurales...) et l'absence de consultation médicale avant le voyage. Il semblerait que ce facteur de risque soit également reconnu pour la leptospirose [32] .

La présentation clinique de la leptospirose est généralement polymorphe. Après un temps d'incubation de 2 à 30 jours (en moyenne 7 à 14 jours) [2, 3, 16, 29] , le début est brutal puis l'évolution bi-phasique : septicémique puis immunologique (formation d'anticorps et

leptospirose). La présentation clinique est extrêmement variable allant de la forme asymptomatique à une forme sévère (Maladie de Weil). On décrit classiquement deux formes : la forme anictérique pseudogrippale (la plus fréquente, 80%) et la forme ictérique (multiviscérale). Les formes sévères sont plus fréquemment associées à une infection par le sérovar *L. Icterohaemorrhagiae*.

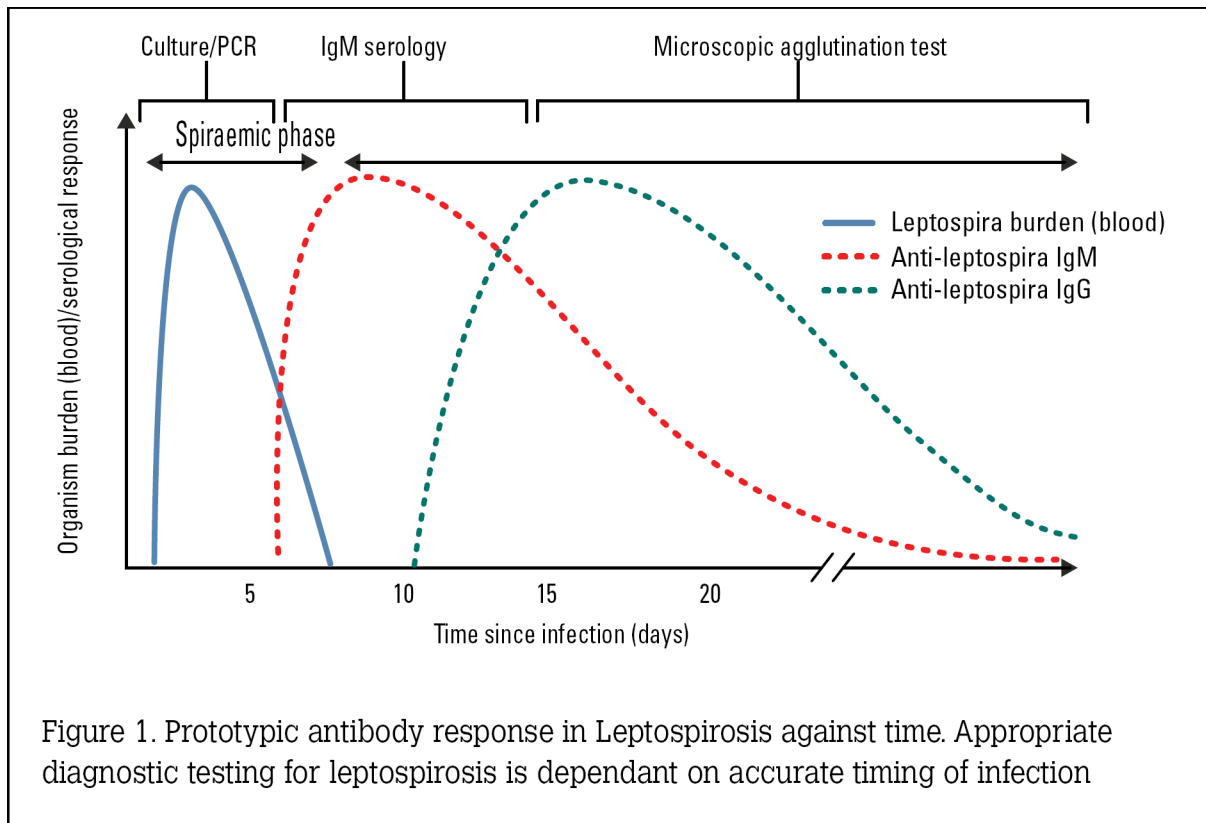
La forme anictérique pseudogrippale se présente classiquement par une fièvre brutale, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, une suffusion conjonctivale, de la photophobie et des nausées ou vomissements [5, 18, 19, 25, 29, 31, 47] . Le tableau clinique peut être additionné parfois d'un exanthème maculeux. La suffusion conjonctivale (c'est-à-dire un érythème et un œdème des conjonctives) ainsi que les myalgies sont plus caractéristiques de la leptospirose. Les signes cliniques régressent en 5 à 6 jours en moyenne. Des complications neurologiques (encéphalite, myélite, atteinte périphérique) ou oculaires (uvéïte, iridocyclite) ont été décrites [48].

Dans 25 % des cas se développe une méningite aseptique [18, 19, 29] . Le taux de mortalité de cette forme anictérique est inférieur à 1% [18, 19, 47].

La forme ictérique pluriviscérale est une forme sévère. Elle est également appelée Maladie de Weil suite à la description initiale en 1886 par Adolf Weil, médecin allemand. Elle se développe dans approximativement 20 % des cas. Elle est associée plus fréquemment à une infection par le sérovar *L. Icterohaemorrhagiae*. Au 3^{ème} jour du syndrome fébrile et algique, apparaissent des manifestations viscérales (ictère, hémorragie le plus souvent pulmonaire, insuffisance rénale) [5, 18, 19, 25, 29] . Une atteinte neurologique (comme dans la forme anictérique), pulmonaire dans 20 à 70 % des cas (douleur thoracique, toux, dyspnée, hémoptysie, hémorragie et détresse respiratoire) [18, 19, 49, 50] et cardiaque (myocardite ou péricardite) peut compléter le tableau de cette forme sévère. Les facteurs de mauvais pronostic sont l'ictère, l'insuffisance rénale aiguë, l'atteinte pulmonaire grave, les troubles de la repolarisation à l'ECG, l'altération de la conscience et un âge de plus de 60 ans. Le taux de mortalité de la maladie de Weil est de 5 à 15 % [5, 18,19] . Cliniquement, la leptospirose peut mimer d'autres infections telles que le paludisme, les fièvres hémorragiques virales, la grippe, la dengue, la méningite à méningocoque, une fièvre typhoïde ou paratyphoïde, une rickettsiose, une hépatite virale, l'infection à Hantavirus et la fièvre jaune.

Il existe différents examens de laboratoire permettant le diagnostic de leptospirose (figure2).

Figure 2 : Leptospirose : réponse immune en fonction du temps et tests diagnostics



D'après Lepstospirosis , Andrew Slack, Autralian Family Physician vol.39, n°7, July 2010. [51]

La sérologie (IgM EIA : enzyme-linked immunosorbent assay) a l'avantage d'être rapide (apparition des anticorps 5 à 7 jours après le début de la maladie) [11, 18, 19, 52] . Elle est utilisée comme test de dépistage après la première semaine de maladie et doit être confirmée par un MAT. Elle a une sensibilité d'environ 85 % [18, 19, 52, 53]. Une sérologie négative n'exclut donc pas le diagnostic et le test doit être répété 2 à 3 semaines plus tard. Les tests de diagnostic rapide sont simples mais ne couvrent pas toutes les souches, ils ont une sensibilité de 7.6-21.5% en phase aigue de la maladie [54, 55].

Le test de macro-agglutination sur lame avec antigène thermorésistant (TR) est utilisé habituellement comme test de dépistage. L'antigène TR est préparé à partir de la souche *patoc* et réagit avec plusieurs germes responsables de leptospirose humaine. Le test TR n'est donc pas spécifique de sérovar. Depuis quelques années, le Centre National de Référence de l'Institut Pasteur à Paris, n'utilise plus ce test comme dépistage et n'utilise que la sérologie ELISA.

Chacune de ces méthodes nécessite une confirmation par une méthode de référence qui est le MAT (microscopic agglutination test). Ce test se positive généralement 1 à 2 semaines après le début de l'infection c'est-à-dire pendant la phase de convalescence du patient. Il a l'avantage d'être très spécifique. Des antigènes représentant plus de 20 sérovars réagissent avec le sérum du patient afin de détecter l'agglutination des anticorps (visualisés au microscope). Les réactions croisées entre les sérogroupes sont fréquentes d'où la nécessité de répéter l'analyse afin de déterminer le séovar exact [56]. De plus, le MAT nécessite un panel de leptospires qui ne sont pas disponibles dans tous les laboratoires et requiert une expertise technique et du temps [19, 52, 56, 57]. Il existe des faux-négatifs chez des voyageurs infectés par des sérovars « étrangers » non rencontrés dans le pays d'origine. Afin d'identifier les sérovars qui ont été acquis internationalement, il est indispensable d'envoyer l'échantillon dans un laboratoire de référence afin de potentialiser la reconnaissance du séovar. Devant un MAT négatif, il ne faut donc pas exclure le diagnostic. Dans ce cas, le diagnostic devra se baser sur un faisceau d'arguments : la présentation clinique et biologique, l'antécédent de voyage et l'exposition à des facteurs de risque [32].

La PCR (Polymerase Chain Reaction) est utile dans les 7 premiers jours de la maladie. Elle se réalise sur différents échantillons biologiques (sérum ou urine). Elle n'est pas disponible dans tous les laboratoires.

Les hémocultures se positivent dans les 10 premiers jours de la maladie. Après ce délai, les tests sérologiques doivent être utilisés [32].

Face à un patient fébrile de retour des tropiques, spécialement s'il décrit à l'anamnèse un contact avec des eaux douces (baignade, sport, activités de loisir) ou des animaux et qu'il présente des symptômes tels que des myalgies, céphalées et/ou une suffusion conjonctivale dans un délai de 2 à 30 jours post-exposition, le diagnostic de leptospirose doit être évoqué et le traitement introduit rapidement [18,19, 50]. Le traitement est fonction de la sévérité de la maladie. En cas de leptospirose peu sévère, les traitements utilisés sont la doxycycline, l'amoxicilline, l'ampicilline, l'azithromycine, le cefotaxime et la ceftriaxone [19, 58]. Dans les formes sévères, la pénicilline G et la ceftriaxone ont la même efficacité mais la ceftriaxone a l'avantage d'être administrée une seule fois par 24 heures [59]. Les quinolones représentent une alternative mais les données cliniques actuelles ne sont pas suffisantes pour leur utilisation (tableau 2) [58]. De façon générale, un traitement précoce permet de prévenir les formes sévères [60]. Plusieurs études de la littérature s'interrogent sur l'utilité d'un traitement tardif [61, 62].

Tableau 2 : Options de traitement pour la leptospirose

	Premier choix	Second choix	Autres agents potentiels
Maladie sévère	Ceftriaxone, cefotaxime ou pénicilline G	Doxycycline ou aminoglycoside	Céfépime ou pénicilline ou carbapenem à spectre élargi
Maladie de sévérité faible à modérée	Doxycycline	Azithromycine ou amoxicilline ou aminoglycoside	Fluoroquinolones

D'après : *Antimicrobial therapy of leptospirosis, Matthew E. Griffith and al Current Opinion in Infectious Disease 2006, 19:533-537[58]*

Indépendamment d'un traitement curatif, des mesures préventives sont judicieuses. Les voyageurs devraient être informés des mesures nécessaires afin de diminuer leur risque d'infection. Il est conseillé, lors d'activités à haut risque, d'utiliser des vêtements et bottes imperméables, de couvrir toute plaie ou abrasion par des pansements imperméables, d'éviter le contact direct avec des eaux douces stagnantes et l'ingestion accidentelle de celles-ci. L'eau de boisson doit être désinfectée avec de la chlorure ou être bouillie. La filtration de l'eau n'est peut être pas suffisante [19]. Parallèlement à ces mesures individuelles, des mesures générales de dératisation doivent être mises en place dans les pays endémiques. Une chimioprophylaxie par doxycycline 200 mg par semaine devrait être envisagée lors de voyages aventureux ainsi que pour les athlètes et les militaires qui

pratiquent des activités à risque dans des régions endémiques, particulièrement en cas d'inondation. L'utilisation de la doxycycline ne prévient pas l'infection par le leptospire mais a montré un effet bénéfique significatif lors d'épidémie en diminuant le taux de mortalité et morbidité [63]. Le risque de photosensibilité secondaire à la prise de doxycycline est de 3 à 5 %. Ce médicament est contre-indiqué chez les enfants en-dessous de 8 ans et chez les femmes enceintes. De façon intéressante, la prise de doxycycline peut apporter une protection contre le paludisme, les rickettsioses et, dans une moindre mesure, la diarrhée du voyageur [64, 65].

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccin offrant une protection suffisante (immunité et durée) et couvrant suffisamment de sérovars pathologiques. Des recherches dans ce domaine sont nécessaires. Le vaccin disponible en France (vaccin inactivé Spirolept®) est un vaccin inactivé contenant 1 ml d'une suspension de 2×10^8 *Leptospira Icterohaemorrhagiae* inactivés par le Formaldéhyde. Il ne protège que contre ce sérotype. Le schéma d'administration comprend deux doses à 15 jours d'intervalle et une 3^{ème} injection après 6 mois. Un rappel tous les deux ans est nécessaire. Il est actuellement utilisé dans certaines circonstances particulières d'exposition intense et répétée évaluée par le médecin du travail (professions à risque tels que les ouvriers d'égouts, travail en pisciculture, garde pêche, activités spécifiques en DOM-TOM...).

Le patient doit être conscient de l'importance de consulter rapidement un médecin en cas de fièvre au retour de voyage. De plus, les médecins devraient être informés des risques de leptospirose liés au voyage et abandonner leur perception de la population à risque correspondant au profil classique de l'exposition professionnelle (agriculteur, vétérinaire etc...)

Cas rapportés :**Introduction :**

Les données cliniques sur la leptospirose chez les voyageurs sont rares. Il existe quelques cas rapportés de leptospiroses sporadiques au retour de voyage [12, 43, 66] mais la plupart des cas décrits dans la littérature sont survenus de façon épidémique chez des groupes de voyageurs particuliers ayant eu des activités de sports ou loisirs en eau douce tropicale [2]. Il existe deux études d'envergure nationales résumant une série de cas leptospirose au retour de voyage [13, 36]. Le diagnostic de leptospirose au retour de voyage est difficile surtout en dehors d'un contexte épidémique [11, 13, 66]. La maladie est probablement sous diagnostiquée à cause de sa présentation clinique variable et son diagnostic biologique malaisé.

Dans ce travail, nous résumons les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques de 9 patients ayant présenté une leptospirose au retour de voyage.

Patients et méthode :

Entre janvier 2008 et septembre 2011, 19 cas de leptospirose ont été diagnostiqués à la consultation d'urgence du service de Maladies infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris. Tous les tests sérologiques ont été réalisés à l'Institut Pasteur à Paris, Centre National de Référence (CNR) de la leptospirose, utilisant la méthode de microagglutination (MAT). C'est la réaction de référence permettant la mise en évidence quantitative des anticorps agglutinants totaux. Elle permet non seulement un diagnostic sensible et spécifique mais aussi la détermination du sérotype. Ce test utilise 16 à 24 antigènes de serovars leptospires différents (annexe 1)

Le diagnostic de leptospirose a été retenu si les critères suivants étaient réunis : (1) une clinique compatible avec la maladie dans les 21 jours après le retour de voyage en région tropicale, (2) la présence d'Antigène thermo-résistant [67] ou anticorps IgM Elisa $\geq 1/400$ [68] et (3) un MAT positif $\geq 1/100$ [69].

Parmi les 19 cas identifiés, 16 étaient secondaires à un voyage (84 %). De ces 16 cas, 15 correspondaient aux critères d'inclusion. Chez un patient, la sérologie Elisa était initialement négative puis s'est positivée (IgM >100) après 2 semaines alors que le MAT est resté négatif. Un troisième prélèvement n'a pas été effectué. Ce cas a donc été exclu. Les données précédant 2008 n'étaient pas disponibles (changement de programme informatique à l'institut Pasteur).

Les dossiers des patients ont été analysés afin de collecter les caractéristiques démographiques, cliniques, épidémiologiques et biologiques, ainsi que les données relatives au mode de contamination (activités à risque). Ces activités à risque comprennent les baignades en eau douce, les sports en eau douce (canoë, rafting, kayak,..), le contact avec des animaux ou leurs urines et les activités tels le jardinage, la chasse et la pêche. Aucun patient ne prenait de doxycycline comme prophylaxie anti-malarique. Les patients dont l'anamnèse était incomplète ont été recontactés (1 cas).

Résultats :

Quinze cas de leptospirose au retour de voyage ont été rapportés sur une période de 3 ans et demi, de janvier 2008 à septembre 2011. Le tableau 3 résume les caractéristiques épidémiologiques et démographiques des patients. La majorité des patients (14/15) sont des hommes. L'âge médian des patients est de 34 ans (IQ : 28-52). L'infection a été contractée majoritairement (47%) en Asie. La durée médiane du voyage est de 18 jours (IQ : 15-32). Le facteur de risque le plus fréquent est la baignade en eau douce (67%), suivi d'activités sportives nautiques (kayak, rafting, canoë) dans 4 cas sur 15 (27%) et de la présence d'une plaie cutanée chez 3 patients (20 %). Un patient a été en contact avec de l'eau dans le cadre d'inondations. Chez un patient, la source de contamination n'a pas été établie (séjour en région rurale).

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et épidémiologiques de 15 cas de leptospirose au retour de voyage diagnostiqués à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris) entre janvier 2008 et septembre 2011

Cas de leptospirose N = 15 (100%)	
Sexe	14 hommes; 1 femme
Age median , année (IQ)	34 (28-52)
Lieu de contamination	
Asie	7 (47%)
Thaïlande	5
Cambodge	1
Indonésie	1
Afrique	3 (20%)
Gabon	1
République de Centre Afrique	1
Cameroun	1
Caraïbes	3 (20 %)
Guadeloupe	1
Jamaïque	1
Martinique	1
Océan Indien	2 (13%)
Iles de la Réunion	2
Durée médiane voyage, jours (IQ)	18 (15-32)
Exposition	
Baignade en eau douce	10
Kayak, rafting, canoë	4
Plaie membre	3
Inondations	1
Indéterminé	1
Durée d'incubation entre les symptômes et le retour au pays d'origine (IQ)	5 (2-7)

Le tableau 4 résume la présentation clinique. La fièvre (température > 38°C) est le symptôme le plus fréquent puisqu'on le retrouve dans 100% des cas. Les plaintes digestives sont présentes dans 10 cas sur 15 (67%) avec 7 cas sur 15 de nausées ou vomissement, et 5 cas sur 15 de diarrhée. Les

céphalées sont présentes chez 80 % des patients. Myalgies, arthralgies et perte de poids se retrouvent chez presque la moitié des patients. La suffusion conjonctivale est plus rare (7 %).

Deux patients présentent un ictère cutanéomuqueux (20%). L'atteinte pulmonaire (toux (27%), hémoptysie (7%)) est peu fréquente.

Tableau 4 : Symptômes de 15 cas de leptospirose au retour de voyage diagnostiqués à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris) entre janvier 2008 et septembre 2011

Symptômes cliniques	Cas de leptospirose N = 15
Symptômes cliniques	
Fièvre	15 (100%)
Céphalées	12 (80%)
Plaintes digestives	10 (67%)
Asthénie	9 (60%)
Myalgies	8 (53%)
Arthralgies	7 (47%)
Perte de poids	5 (33%)
Toux	4 (27%)
Éruption cutanée	3 (20%)
Ictère	3 (20%)
Hépatosplénomégalie	3 (20%)
Suffusion conjonctivale	1 (7%)
Hématurie macroscopique	1 (7%)
Hémoptysie	1 (7%)

Le tableau 5 décrit les anomalies biologiques. La cytolyse est présente chez 100 % des patients (valeurs moyennes : GGT= 199 UI/l (5N), ASAT=93UI/l (3N), ALAT=137UI/l (4N)). La majorité des patients présentent une thrombopénie (valeur moyenne thrombocytes : 93809/l (NI 150000-500000)), une lymphopénie (valeur moyenne lymphocytes : 694/l (NI 1500-4000)) ainsi qu'une insuffisance rénale modérée (valeur moyenne créatinine : 193 μ mol/l (2N)). Les sérogroupes infectants ont été identifiés dans 13 cas sur 15 (87%): L. Sejroe serovar Hardjobovis (n=3), L. Cynopteri (n=1), L. Bataviae (n=1), L. Grippytyphosa (n=2), L. Hebdo (n=1), L. Javanica (n=1), L. Icterohaemorrhagiae (n=1), L. Tarrassovi (n= 2), L. Canicola (n=1).

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques et sérogroupes de 15 cas de leptospirose au retour de voyage diagnostiqués à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris) entre janvier 2008 et septembre 2011

Cas de leptospirose	
N = 15	
Biologie sanguine	
Cytolyse	15 (100%)
Lymphopénie	12 (80%)
Thrombopénie	10 (67%)
Syndrome inflammatoire	10 (67%)
Insuffisance rénale	8 (53%)
Cholestase	6 (40%)
Anémie	4 (27%)
Hyperleucocytose	4 (27%)
Élévation de CPK	3 (20%)
Leucopénie	2 (13%)
Biologie urinaire	
Hématurie microscopique	8 (53%)
Leucocyturie	6 (40%)
Protéinurie	3 (20%)
Hémoglobinurie	2 (13%)
Sérogroupes	
Sejroe serovar Hardjobovis	3 (20 %)
Tarrassovi	2 (13%)
Grippotyphosa	2 (13%)
Cynopteri	1 (7%)
Bataviae	1 (7%)
Hebdo	1 (7%)
Javanica	1 (7%)
Icterohaemorrhagiae	1 (7%)
Canicola	1 (7%)
Non confirmés	2 (13%)

L'évolution et le traitement sont décrits dans le tableau 6.

L'hospitalisation s'est avérée nécessaire dans 53% des cas. Un traitement antibiotique a été administré chez 93 % des patients. Sept patients sur 15 (47%) ont été traités par de l'amoxicilline à la dose de 1 à 2 g 3 à 4x/jour pendant 10 jours. Les autres patients ont reçu de la doxycycline (n=4), 200 mg/Jour pendant 10 jours et de la ceftriaxone (n=2) 1g/j pendant 10 jours. Un patient n'a pas été traité car il s'agissait d'un diagnostic rétrospectif. L'évolution a été favorable chez l'ensemble des patients en 10 à 15 jours.

Tableau 6 : Traitement et évolution de 15 cas de leptospirose au retour de voyage diagnostiqués à l'hôpital Pitié-Salpêtrière (Paris) entre janvier 2008 et septembre 2011

Cas de leptospirose N= 9	
Hospitalisation	53%
Traitement antibiotique	93%
Mortalité	0%

Discussion :

Cette étude rétrospective confirme le risque de leptospirose lors d'un voyage en zone tropicale et les facteurs de risque de contracter la maladie. Elle rappelle que la clinique est souvent atypique et que le diagnostic biologique est tardif. Elle suggère l'importance de penser au diagnostic de leptospirose devant toute fièvre au retour des tropiques, en particulier s'il y a eu un contact avec des eaux douces.

L'épidémiologie de la leptospirose s'est modifiée ces dernières années avec la reconnaissance de la maladie dans les régions tropicales. Avec l'amélioration de l'hygiène, la prévention dans les professions à risque et les nouvelles techniques agricoles, l'incidence de la leptospirose a fortement diminuée dans les pays développés. Parallèlement, le nombre de cas de leptospirose au retour de voyage a augmenté. Le voyage représente donc de nos jours une des causes principales de leptospirose [13, 18, 28, 37, 40, 41, 70, 71].

Dans notre étude, 84 % des cas de leptospirose diagnostiqués à la consultation de Maladies Infectieuses et Tropicales de l'Hôpital Pitié Salpêtrière à Paris, étaient secondaires à un voyage en zone tropicale. L'étude rétrospective française la plus récente publiée en 2005 portant sur une série de 34 patients (sur une période de 10 ans), montrait que seulement 6 % des cas étaient secondaires à un voyage en zone tropicale [24]. En Israël, Leshem et al ont montré que 42% des cas de leptospirose diagnostiqués entre 2002 et 2008, étaient secondaires à des voyages [36].

Les données démographiques et épidémiologiques de ce travail correspondent à ce qui a été décrit dans d'autres séries: la prédominance masculine [25, 30, 31] et les facteurs d'exposition tels que les baignades et sports (canoë, kayak, rafting) en eaux douces ainsi que la présence de lésion cutanée [11, 72]. Un récent article montrait une prédominance des formes sévères de la maladie chez les individus de sexe mâle [25]. Notre étude n'a pas pu évaluer ce paramètre en raison du faible nombre de cas et d'une représentation féminine minoritaire.

La plupart des cas de leptospirose secondaires à un voyage surviennent dans un contexte épidémique [2, 73, 74]. Seulement deux études [13, 36] résument les caractéristiques des cas de leptospirose sporadiques au retour de voyage. Ces deux études montrent des caractéristiques communes : la prédominance male, un contact avec des eaux douces dans la majorité des cas, le taux important d'hospitalisation (86 % en moyenne), la prédominance du sérotype

ictérohemorragique et le lieu de contamination (surtout l'Asie). Ces caractéristiques sont retrouvées dans notre série à l'exception du sérotype et du lieu de contamination.

En effet, nos résultats montrent un nombre significatif d'infections contractées en Afrique. Or, dans la littérature, la majorité des cas de leptospirose secondaire à un voyage en zone tropicale sont en provenance d'Asie, des Caraïbes et d'Amérique Centrale et du Sud [12, 13, 24, 28, 43]. Il existe encore peu de données sur l'incidence de la leptospirose au niveau mondiale.

L'incidence en Afrique reste peu connue. Une épidémie (2004) de leptospirose au Kenya suggère que la maladie est présente mais reste sous-diagnostiquée [75]. Une étude au Gabon a montré une séroprévalence de 15 % dans une population de 5 villages au Nord Est du Gabon [76]. De meilleures données épidémiologiques pourraient permettre d'évaluer le risque pour le voyageur qui se rend dans ce continent.

Il faut noter que les patients en voyage en Afrique ont été majoritairement contaminés suite à une baignade, 1 seul patient a participé à des activités de canoë-kayak. Par contre, les patients infectés en Asie (n=3) ont majoritairement participé à des activités telles que le rafting, canoë et Kayak. Cette différence s'explique probablement par l'augmentation des activités sportives nautiques proposées par les structures touristiques en Asie. Ainsi, devant tout voyageur fébrile au retour de voyage, il est important d'établir une anamnèse complète dont la notion de baignade ou d'activités à risque tels que le canoë, le rafting et le kayak.

La majorité des patients de cette étude effectuaient un voyage et seulement 3 étaient originaires du pays visité. Cette information confirme que ces patients sont également à risque. Dans la littérature, il semble que les personnes rendant visite à leur famille ou des amis (VFR) ont un risque accru de développer une maladie infectieuse par rapport au touriste classique [46].

La présentation clinique est comparable à celle décrite dans la littérature avec par ordre de fréquence fièvre, céphalées, myalgies, arthralgies et plaintes digestives (vomissement, diarrhée, nausées) [13, 23, 36, 77, 78].

Les résultats de laboratoire sont également comparables à ceux de la littérature avec une prédominance de cytolyse, lymphopénie, thrombopénie et insuffisance rénale [36, 44, 70, 77, 79]. La présence d'une insuffisance rénale permet d'écartier certains diagnostics différentiels (grippe,

gastroentérite, hépatite virale ou méningite). Dans notre travail, la fréquence de la lymphopénie est de 67%. Cette valeur est plus élevée que celle classiquement rapportée dans la littérature à l'exception de l'étude de Jauréguiberry et al (85%) [24].

Cette étude montre une grande diversité des sérogroupes responsables de leptospirose.

Quatre études [80-83] récentes étudient les causes de fièvre au retour de voyage en zone tropicale. De 0 à 1,2% des patients avaient un diagnostic de leptospirose. Cependant, dans les 4 séries, 5,5 à 24 % des patients avaient un diagnostic de fièvre d'origine indéterminée. Ainsi, il est possible que la leptospirose soit sous-diagnostiquée et répertoriée dans ces cas de fièvre d'origine indéterminée.

La grande majorité des patients (14/15) ont reçu un traitement. Un seul patient n'a pas reçu de traitement en raison du diagnostic tardif (4 mois). Le traitement le plus utilisé dans notre étude est l'amoxicilline (47%). Quatre patients ont reçu la doxycycline. Deux cas plus sévères (atteinte pulmonaire et digestive pour le premier, et atteinte rénale et pulmonaire dans le second) ont été traités par ceftriaxone seul et ceftriaxone associé à la doxycycline et rovamycine. Un patient présentant une atteinte pulmonaire, cutanée et rénale a été traité par rovamycine durant 15 jours associé à de l'amoxicilline pendant 10 jours. La rovamycine a été prescrite dans le cadre d'une possible pneumopathie bactérienne atypique associée. Actuellement, amoxicilline, doxycycline, pénicilline G, cefotaxime et ceftriaxone sont recommandés en cas de leptospirose peu sévère. La ceftriaxone et la pénicilline G sont utilisés par voie IV dans les cas plus sévères avec une préférence pour la ceftriaxone en raison de son mode d'administration (1x/ 24 heures). [19, 58, 59].

L'évolution clinique a été favorable pour l'ensemble des patients après 15 jours. L'information concernant le suivi manquait chez un patient.

Le taux élevé d'hospitalisation (53%) et le taux de mortalité nulle sont retrouvés dans la plupart des études [2, 12, 13, 43, 66, 73, 74]. Ceci peut s'expliquer par la qualité des soins de santé reçus dans les pays industrialisés, la fréquence peu élevée du sérovar *Icterohaemorrhagiae* mais également par le probable bon état de santé préalable des patients (âge jeune).

Les limites de cette étude résident dans son caractère rétrospectif et son nombre limité de cas. Cependant, elle confirme les données épidémiologiques, cliniques et biologiques décrites dans la littérature. De plus, elle rapporte une série de cas de leptospirose au retour de voyage alors que la plupart des études décrivent des cas survenus dans un contexte épidémique. Elle montre également que le risque apparaît important en Afrique et que la lymphopénie est une caractéristique biologique fréquemment rencontrée en cas de leptospirose.

Conclusion :

La leptospirose, longtemps considérée comme une maladie professionnelle, change de profil épidémiologique. La majorité des cas de leptospirose diagnostiqués dans les pays développés sont maintenant secondaires à des voyages en région tropicale ou subtropicale. Les baignades ou activités de loisirs (canoë, kayak, rafting) en eaux douces dans des régions tropicales représentent des facteurs de risque significatifs de contraction de la leptospirose. La plus grande fréquence de voyages internationaux et en particulier aventureux, est responsable d'une réapparition de la maladie dans nos pays. Il est important d'informer les cliniciens et d'augmenter leur degré de vigilance. Devant une fièvre au retour de voyage, en particulier en présence de facteurs de risque, le diagnostic de leptospirose doit être évoqué. Le diagnostic biologique étant difficile, des sérologies répétées doivent être réalisées et un traitement présomptif peut être administré en cas de forte suspicion clinique. Les patients doivent également être informés des risques de contracter la maladie lors d'un voyage en région tropicale et de la nécessité de consulter un médecin en cas de fièvre dans les 21 jours après le retour. La prophylaxie par doxycycline occupe à l'heure actuelle une place limitée et vise plus particulièrement des groupes de patients à risque (athlètes, militaires...). Ce traitement prophylactique mérite une attention particulière puisqu'il peut apporter une protection conjointe contre le paludisme et les rickettsioses.

Annexe 1: Antigènes utilisés dans le MAT réalisé au CNR
(espèce, sérotype, serovar, souche)

L. interrogans Australis Australis Ballico
L. interrogans Autumnalis Autumnalis Akiyami A
L. interrogans Bataviae Bataviae Van Tienen
L. interrogans Canicola Canicola Hond Utrecht IV
L. borgpetersenii Ballum Castellonis Castellon 3
L. kirschneri Cynopteri Cynopteri 3522 C
L. kirschneri Grippotyphosa Grippotyphosa Moskva V
L. interrogans Sejroe Hardjo Hardjo Prajitno
L. interrogans Hebdomadis Hebdomadis Hebdomadis
L. interrogans Icterohaemorrhagiae Copenhageni Wijnberg
L. noguchii Panama Panama CZ 214 K
L. biflexa Semarang Patoc Patoc 1
L. interrogans Pomona Pomona Pomona
L. interrogans Pyrogenes Pyrogenes Salinem
L. borgpetersenii Sejroe Sejroe M 84
L. borgpetersenii Tarassovi Tarassovi Mitis Johnson

(Institut Pasteur ,Paris, France)

Références

- 1 Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al. Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:406-12.
- 2 Sejvar J, Bancroft E, Winthrop K, et al. Leptospirosis in "Eco-Challenge" athletes, Malaysian Borneo, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9:702-7.
- 3 Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis* 2002;34:1593-9.
- 4 Perra A, Servas V, Terrier G, et al. Clustered cases of leptospirosis in Rochefort, France, June 2001. *Euro Surveill* 2002;7:131-6.
- 5 Jena AB, Mohanty KC, Devadasan N. An outbreak of leptospirosis in Orissa, India: the importance of surveillance. *Trop Med Int Health* 2004;9:1016-21.
- 6 Narita M, Fujitani S, Haake DA, et al. Leptospirosis after recreational exposure to water in the Yaeyama islands, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2005;73:652-6.
- 7 Haake DA, Dundoo M, Cader R, et al. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002;34:e40-3.
- 8 Abb J. Acute leptospirosis in a triathlete. *Wilderness Environ Med* 2002;13:45-7.
- 9 Koay TK, Nirmal S, Noitie L, et al. An epidemiological investigation of an outbreak of leptospirosis associated with swimming, Beaufort, Sabah. *Med J Malaysia* 2004;59:455-9.
- 10 Nardone A, Capek I, Baranton G, et al. Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: results of a national case-control study, 1999-2000. *Clin Infect Dis* 2004;39:751-3.
- 11 Antony SJ. Leptospirosis - An Emerging Pathogen in Travel Medicine: A Review of its Clinical Manifestations and Management. *J Travel Med* 1996;3:113-8.
- 12 Gelman SS, Gundlapalli AV, Hale D, et al. Spotting the spirochete: rapid diagnosis of leptospirosis in two returned travelers. *J Travel Med* 2002;9:165-7.
- 13 van Crevel R, Speelman P, Gravekamp C, et al. Leptospirosis in travelers. *Clin Infect Dis* 1994;19:132-4.
- 14 Haddock RL, Gilmore JW, Pimentel F. A leptospirosis outbreak on Guam associated with an athletic event. *Pac Health Dialog* 2002;9:186-9.
- 15 Gaynor K, Katz AR, Park SY, et al. Leptospirosis on Oahu: an outbreak associated with flooding of a university campus. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:882-5.
- 16 Hadad E, Pirogovsky A, Bartal C, et al. An outbreak of leptospirosis among Israeli troops near the Jordan River. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74:127-31.
- 17 Ansdell V. Leptospirosis . In: Jong EC, McMullen R, eds. *The travel and tropical medicine manuel* . Philadelphia: Saunders, 2003: 335-344.
- 18 Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.
- 19 Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis* 2003;3:757-71.
- 20 Miller RI, Ross SP, Sullivan ND, et al. Clinical and epidemiological features of canine leptospirosis in North Queensland. *Aust Vet J* 2007;85:13-9.
- 21 Zwijnenberg RJ, Smythe LD, Symonds MI, et al. Cross-sectional study of canine leptospirosis in animal shelter populations in mainland Australia. *Aust Vet J* 2008;86:317-23.
- 22 Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, et al. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis* 2008;12:351-7.
- 23 Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, et al. Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998: epidemiologic analysis of 353 laboratory-confirmed cases. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66:61-70.

- 24 Jaureguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:391-4.
- 25 Jansen A, Stark K, Schneider T, et al. Sex differences in clinical leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clin Infect Dis* 2007;44:e69-72.
- 26 Human leptospirosis: Guidance for diagnosis, surveillance and control. Geneva, Switzerland, WHO. Available from <http://www.who.int/zoonoses/resources/Leptospirosis/en/>. 2003
- 27 Hartskeerl RA. Leptospirosis: current status and future trends. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:309.
- 28 Jansen A, Schoneberg I, Frank C, et al. Leptospirosis in Germany, 1962-2003. *Emerg Infect Dis* 2005;11:1048-54.
- 29 Lin PC, Chi CY, Ho MW, et al. Demographic and clinical features of leptospirosis: three-year experience in central Taiwan. *J Microbiol Immunol, Infect = Wei mian yu gan ran za zhi* 2008;41:145-50.
- 30 Hunter PR. Climate change and waterborne and vector-borne disease. *J Appl Microbiol* 2003;94 Suppl:37S-46S.
- 31 Sanders EJ, Rigau-Perez JG, Smits HL, et al. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996 [correction of 1966]. *Am J Trop Med Hyg* 1999;61:399-404.
- 32 Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: an emerging disease in travellers. *Travel Med Infect Dis* 2010 8:33-9.
- 33 Balmford A, Beresford J, Green J, et al. A global perspective on trends in nature-based tourism. *PLoS Biol* 2009;7:e1000144.
- 34 Young CC, Niedfeldt MW, Gottschlich LM, et al. Infectious disease and the extreme sport athlete. *Clin Sports Med* 2007;26:473-87.
- 35 Johnston V, Stockley JM, Dockrell D, et al. Fever in returned travellers presenting in the United Kingdom: recommendations for investigation and initial management. *J Infect* 2009;59:1-18.
- 36 Leshem E, Segal G, Barnea A, et al. Travel-related leptospirosis in Israel: a nationwide study. *Am J Trop Med Hyg* 2010;82:459-63.
- 37 Ciceroni L, Stepan E, Pinto A, et al. Epidemiological trend of human leptospirosis in Italy between 1994 and 1996. *Eur J Epidemiol* 2000;16:79-86.
- 38 Vieira ML, Gama-Simoes MJ, Collares-Pereira M. Human leptospirosis in Portugal: A retrospective study of eighteen years. *Int J Infect Dis* 2006;10:378-86.
- 39 Olszyna DP, Jaspars R, Speelman P, et al. [Leptospirosis in the Netherlands, 1991-1995]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:1270-3.
- 40 Ciceroni L, Pinto A, Benedetti E, et al. Human leptospirosis in Italy, 1986-1993. *Eur J Epidemiol* 1995;11:707-10.
- 41 Christova I, Tasseva E, Manev H. Human leptospirosis in Bulgaria, 1989-2001: epidemiological, clinical, and serological features. *Scand J Infect Dis* 2003;35:869-72.
- 42 Shaw RD. Kayaking as a risk factor for leptospirosis. *Missouri Med* 1992;89:354-7.
- 43 Grobusch MP, Bollmann R, Schonberg A, et al. Leptospirosis in travelers returning from the Dominican Republic. *J Travel Med* 2003;10:55-8.
- 44 Yersin C, Bovet P, Merien F, et al. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): a population-based study. *Am J Trop Med Hyg* 1998;59:933-40.
- 45 Bhardwaj P, Kosambiya JK, Desai VK. A case control study to explore the risk factors for acquisition of leptospirosis in Surat city, after flood. *Indian J Med Sci* 2008;62:431-8.

- 46 Leder K, Tong S, Weld L, et al. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006;43:1185-93.
- 47 Russell KL, Montiel Gonzalez MA, Watts DM, et al. An outbreak of leptospirosis among Peruvian military recruits. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:53-7.
- 48 Rathnam SR, Rathnam S, Selvaraj S, et al. Uveitis associated with an epidemic outbreak of leptospirosis. *Am J Ophthalmol* 1997;124:71-9.
- 49 Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Lethal leptospiral pulmonary hemorrhage: an emerging disease in Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2002;8:1004-5.
- 50 Segura ER, Ganoza CA, Campos K, et al. Clinical spectrum of pulmonary involvement in leptospirosis in a region of endemicity, with quantification of leptospiral burden. *Clin Infect Dis* 2005;40:343-51.
- 51 Slack A. Leptospirosis. *Aust Fam Physician* 2010;39:495-8.
- 52 Vijayachari P, Sehgal SC. Recent advances in the laboratory diagnosis of leptospirosis and characterisation of leptospire. *Indian J Med Microbiol* 2006;24:320-2.
- 53 Cohen AL, Dowell SF, Nisalak A, et al. Rapid diagnostic tests for dengue and leptospirosis: antibody detection is insensitive at presentation. *Trop Med Int Health* 2007;12:47-51.
- 54 Bajani MD, Ashford DA, Bragg SL, et al. Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2003;41:803-9.
- 55 Effler PV, Bogard AK, Domen HY, et al. Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol* 2002;40:1464-9.
- 56 Levett PN. Usefulness of serologic analysis as a predictor of the infecting serovar in patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:447-52.
- 57 Chappel RJ, Goris M, Palmer MF, et al. Impact of proficiency testing on results of the microscopic agglutination test for diagnosis of leptospirosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:5484-8.
- 58 Griffith ME, Hospenthal DR, Murray CK. Antimicrobial therapy of leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:533-7.
- 59 Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, et al. Ceftriaxone compared with sodium penicillin g for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2003;36:1507-13.
- 60 Kobayashi Y. Clinical observation and treatment of leptospirosis. *J Infect Chemother* 2001;7:59-68.
- 61 Pappas G, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J of Antimicrob Agents* 2006;28:491-6.
- 62 Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1417-24.
- 63 Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, et al. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *Int J of Antimicrob Agents* 2000;13:249-55.
- 64 Wilson ME, Freedman DO. Etiology of travel-related fever. *Curr Opin Infect Dis* 2007;20:449-53.
- 65 Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsioses and the international traveler. *Clin Infect Dis* 2004;39:1493-9.
- 66 Paz A, Krimerman S, Potasman I. Leptospirosis masquerading as infectious enteritis. *Travel Med Infect Dis* 2004;2:89-91.
- 67 Mailloux M, Mazzonelli J, Dorta de Mazzonelli GT. Thermoresistant antigen in leptospire. Possibility of a macroscopic diagnosis of leptospirosis with a single antigen. *Zentralbl Bakteriologie* 1974;229:238-41.
- 68 Mailloux M, Mazzonelli J, Dorta de Mazzonelli G, et al. [The biological diagnosis of leptospirosis today]. *Bull Acad Natl Med* 1984;168:621-5.
- 69 Merien F, Baranton G, Perolat P. Comparison of polymerase chain reaction with microagglutination test and culture for diagnosis of leptospirosis. *J Infect Dis* 1995;172:281-5.

- 70 Kariv R, Klempfner R, Barnea A, et al. The changing epidemiology of leptospirosis in Israel. *Emerg Infect Dis* 2001;7:990-2.
- 71 Meslin FX. Global aspects of emerging and potential zoonoses: a WHO perspective. *Emerg Infect Dis* 1997;3:223-8.
- 72 Pavli A, Maltezou HC. Travel-acquired leptospirosis. *J Travel Med* 2008;15:447-53.
- 73 Corwin A, Ryan A, Bloys W, et al. A waterborne outbreak of leptospirosis among United States military personnel in Okinawa, Japan. *Int J Epidemiol* 1990;19:743-8.
- 74 Mackenzie RB, Reiley CG, Alexander AD, et al. An outbreak of leptospirosis among U. S. army troops in the Canal Zone. *Am J Trop Med Hyg* 1966;15:57-63.
- 75 Leptospirosis in Kenya. World Health Organization. Epidemic and Pandemic Alert Response. available at : http://www.who.int/csr/don/2004_06_17a/en/
- 76 Bertherat E, Renaut A, Nabias R, et al. Leptospirosis and Ebola virus infection in five gold-panning villages in northeastern Gabon. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:610-5.
- 77 Farr RW. Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1-6; quiz 7-8.
- 78 Martone WJ, Kaufmann AF. Leptospirosis in humans in the United States, 1974-1978. *The J Infect Dis* 1979;140:1020-2.
- 79 Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, et al. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001;33:1834-41.
- 80 Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-8.
- 81 Bottieau E, Clerinx J, Schrooten W, et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch of Intern Medicine* 2006;166:1642-8.
- 82 Stienlauf S, Segal G, Sidi Y, et al. Epidemiology of travel-related hospitalization. *J Travel Med* 2005;12:136-41.
- 83 Ansart S, Perez L, Thellier M, et al. Predictive factors of imported malaria in 272 febrile returning travelers seen as outpatients. *J Travel Med* 2010;17:124-9.