

## LEPTOSPIROSE : UNE CAUSE DE FIÈVRE PSEUDO-PALUSTRE AU GABON

par J. L. PERRET (1), L. VELASQUE (2), M. MORILLON (3) & G. MARTET (3) (4)

### Leptospirosis: a cause of pseudo-malarial fever in Gabon.

**Summary:** A first case of leptospirosis has been recently described in Gabon where bioclimatological characteristics could favour the transmission of that disease. Therefore, a search for antibodies to leptospirae was conducted among 55 military Frenchmen with inexplicated fever during a four-month stay in Gabon. Three (5,5 %) were positive with IgM levels attesting for recent contamination. A screening antigenic battery identified *L. bataviae* in two cases and *L. sejroe* in one case. The three patients were employed outside in the precedent weeks. Travelers are exposed to leptospirosis in numerous Third-World countries. Clinical and biological similarities between leptospirosis and *P. falciparum* malaria could induce misdiagnosis. Co-infection could also be encountered. Doxycycline, whose activity against *P. falciparum* is well known, is also effective against leptospirae. Therefore, this drug seems valuable for prophylactic and therapeutic actions in aeras exposed to the both diseases.

**Résumé :** Les caractéristiques bio-climatiques du Gabon paraissant propices à la transmission de la leptospirose, une recherche d'anticorps anti-leptospirae a été réalisée chez 55 militaires français ayant présenté une fièvre inexplicée au cours d'un séjour dans ce pays. Trois d'entre eux (5,5 %) présentaient les stigmates d'une infection récente. Ils avaient tous accompli un stage d'entraînement sur le terrain dans les semaines précédentes. Les similitudes d'expression clinique de la leptospirose et du paludisme à *P. falciparum* font souligner les dangers d'une confusion entre ces deux maladies. La doxycycline, préconisée à titre prophylactique ou comme adjuvant thérapeutique face à certaines formes de paludisme, est active sur les leptospirae. Son intérêt se voit renforcé dans les zones d'endémie mixte.

La description d'un premier cas de leptospirose au Gabon a permis d'évoquer le caractère propice de l'environnement local à la diffusion de cette zoonose (7). La température demeure proche de 27° C, le sol est très humide, les cours d'eau et les zones inondées sont innombrables et les mammifères sauvages ou domestiques susceptibles d'excréter des leptospirae abondent. Des activités de terrain pourraient donc exposer à cette infection qui est responsable de tableaux polymorphes comprenant généralement une hyperthermie d'expression variable (2, 3).

Chez l'occidental transplanté, une fois le paludisme écarté, nombreux sont les états fébriles sans caractéristiques remarquables qui restent « inexplicés » faute d'investigations exhaustives qu'une évolution le plus souvent favorable n'impose d'ailleurs pas. Compte tenu du contexte épidémiologique, on peut se demander si, au Gabon, une part d'entre eux ne correspond pas à des leptospirae. Une étude sérologique a donc été effectuée chez des occidentaux ayant présenté de tels tableaux au cours d'un séjour dans ce pays.

### PATIENTS ET MÉTHODES

L'étude a été réalisée chez les membres du personnel militaire français du 6<sup>e</sup> BIMA de Libreville qui ont présenté une « fièvre inexplicée » de novembre 1992 à février 1994. Celle-ci était définie par une hyperthermie inaugurale supérieure à 39° C, l'absence d'explication étiologique à l'examen clinique, la négativité des recherches répétées d'hématozoaires par frottis et tests à l'acridine orange et une évolution favorable en l'absence de traitement autre que des antithermiques et/ou des antipalustres.

Cinquante-cinq sujets masculins d'âge compris entre 18 et 35 ans pouvaient être inclus. Ils avaient bénéficié d'un hémogramme et, selon l'état, d'autres examens biologiques courants.

Tous ont fait l'objet d'un prélèvement sanguin trois semaines après le début des symptômes. Les sérums ont été isolés par centrifugation puis conservés à -20° C jusqu'à leur étude groupée.

Une recherche d'anticorps antileptospirae a été réalisée à l'HIA Laveran par macroagglutination (Antigènes Leptospirae Thermorésistants — Sanofi Diagnostic Pasteur) et en ELISA-IgM (Kit ELISA Institut Pasteur) puis, en cas de positivité, par MAT (Micro

(1) Service de médecine interne et pathologie infectieuse et tropicale, HIA Laveran, 13998 Marseille-Armées.

(2) Infirmerie du 6<sup>e</sup> BIMA, Libreville, Gabon.

(3) Service de biologie, HIA Laveran, 13998 Marseille-Armées.

(4) Manuscrit n° 1761. "Santé publique". Accepté le 27 juin 1996.

Agglutination Test) sur une batterie de 19 sérogroupes (Centre national de référence des leptospires, Institut Pasteur).

## RÉSULTATS

Une sérologie positive avec des taux élevés d'IgM témoignant d'une infection récente a été mise en évidence chez trois patients (5,5 %-IC 95 : 5,2-5,8 %).

La fièvre était apparue moins de dix jours après un séjour en brousse assorti de progressions en zones boueuses, de franchissements de marigots ou de cours d'eau. Le sérovar *L. bataviae* était retrouvé chez deux sujets revenus ensemble d'un même site (tableau I).

Tab. 1. — Données épidémiologiques et sérologiques des trois militaires français atteints de leptospirose.

	cas 1	cas 2	cas 3
âge	34	18	18
date d'arrivée au Gabon	12/92	8/93	8/93
date début des troubles	1/93	12/93	12/93
décalé après dernier séjour sur le terrain (jours)	7	10	10
macroagglutination	-	+	-
ELISA IgM	1/800	1/6400	1/400
microagglutination (*) :			
<i>L. bataviae</i>	-	1/3200	1/1600
<i>L. patoc</i>	1/100	1/400	-
<i>L. sejroe</i>	1/800	1/800	1/100

(\*) non significatif pour les autres sérogroupes testés.

Les trois malades s'étaient plaint de myalgies et de céphalées mais aucun n'avait présenté d'injection conjonctivale ou d'oligurie. Le patient 1 signalait des nausées. Les hémogrammes pratiqués à l'entrée étaient dans les limites de la normale. En dépit de la négativité des recherches de *P. falciparum* et malgré une bonne observance de la prophylaxie réglementaire par chloroquine-proguanil, un traitement antipalustre a été instauré par quinine IV dans le cas 1 et halofantrine dans les cas 2 et 3. Les symptômes se sont amendés en moins d'une semaine chez ces derniers alors qu'une fièvre en plateau à 38,5° C et des troubles digestifs persistaient dans le cas 1. Au dixième jour, un ictère cutanéomuqueux est apparu. Il existait alors une leucocytose à 12 000/mm<sup>3</sup> dont 91 % de neutrophiles, une thrombopénie à 66 000/mm<sup>3</sup>, des anomalies hépatiques (bilirubinémie : 92 µmol/l, ASAT : 44 UI/l, ALAT : 89 UI/l, PAL : 226 UI/l) et une hypercréatininémie à 247 µmol/l. Le patient a été évacué en métropole et l'évolution ultérieure fut favorable sans traitement particulier.

## DISCUSSION

Parmi les trois cas diagnostiqués, deux se présentaient sous des formes totalement aspécifiques illustrant la valeur évocatrice supérieure du contexte épidémiologique sur la présentation clinique dont le polymorphisme « infini » est bien établi. Le criblage par ELISA IgM et TR permet de dépister les leptospiroses récentes en écartant les sujets éventuellement porteurs d'anticorps résiduels. Un risque de sous-estimation existe si les sérogroupes prévalents ne répondent pas à l'antigène *L. patoc* qui est utilisé dans ces deux techniques.

Nos résultats confortent l'hypothèse d'une importante circulation des leptospires au Gabon, entraînant un risque élevé de contamination en cas d'exposition cutanée à l'eau douce. *L. bataviae*, rencontré à deux reprises ici, était également en cause dans la première description de la maladie au Gabon (7). Des études séro-épidémiologiques pourraient préciser la cartographie de la maladie dans le pays. Compte tenu du faible effectif, le résultat obtenu ne représente qu'une estimation approximative de la part de la leptospirose dans les fièvres des militaires français en poste dans cette région. Des travaux prospectifs sont nécessaires pour en définir la place exacte.

Les voyageurs occidentaux apparaissent comme d'excellents révélateurs des niveaux d'endémie de la leptospirose dans les pays en développement, puisqu'ils peuvent bénéficier à leur retour d'explorations spécifiques rarement disponibles sur place. En effet, la culture des leptospires exige un milieu spécial et leur visualisation un microscope à fond noir (3). De plus, la MAT, réaction de référence héritée de Martin et Pettit (réaction d'agglutination-lyse), peut être perturbée par des phénomènes de coagglutination tandis que la méthode ELISA, sensible mais non spécifique de séro-groupe, demande une grande rigueur dans l'interprétation (6). La récente augmentation d'incidence observée aux Pays-Bas est en rapport avec des cas survenus chez des touristes revenant de stages de « rafting » en Asie (9). Ces circonstances rejoignent celles que peuvent connaître des troupes en opération. Ainsi, 20 % des fièvres « d'origine inconnue » décrites chez les Américains pendant la guerre du Vietnam ont pu être rapportées à la leptospirose (5).

Outre la fièvre, de nombreux symptômes tels les céphalées, les myalgies, les douleurs abdominales et l'ictère sont communs à la leptospirose et au paludisme. Par ailleurs, une thrombopénie est fréquente dans les deux maladies. La suffusion conjonctivale bilatérale, l'exacerbation des myalgies à la pression des masses musculaires et l'existence d'un syndrome méningé sont évocateurs de la leptospirose dans un contexte épidémiologique compatible, surtout s'ils sont associés (3), mais ces particularités sémiologiques sont très inconstantes. La polynucléose, qui existe dans 75 % des cas (4) et atteint parfois 50 000/mm<sup>3</sup>, pourrait aider à la discrimination, de même que l'élévation des transaminases. La crainte d'un accès palustre à

*P. falciparum* pauciparasitémie a entraîné la prescription d'un traitement antipalustre chez les trois patients de l'étude. En raison de l'évolution spontanément favorable de la majorité des leptospiroses, une telle confusion n'a d'autre inconvénient qu'une éventuelle surestimation de l'incidence du paludisme. Il pourrait en aller différemment dans les formes graves de la maladie. Celles-ci peuvent s'observer avec tous les sérovars (3) et 5 à 10 % des cas diagnostiqués sont mortels (2). Les manifestations encéphaliques, l'insuffisance rénale, le purpura, le syndrome de détresse respiratoire aiguë que l'on peut y observer (3, 4) sont susceptibles d'entretenir l'hypothèse d'un accès pernicieux et de retarder, sinon d'éviter, l'instauration d'une antibiothérapie. Or, il est maintenant bien établi que celle-ci réduit la durée et la sévérité des leptospiroses (3). Enfin, à côté du risque de confusion des deux maladies, on peut aussi supposer que la proximité des durées d'incubation et la superposition des contextes épidémiologiques dans certaines régions rendent possible des co-infections. Des tableaux répondant aux critères de gravité du paludisme pourraient même être expliqués par la participation d'une leptospire sévère.

La doxycycline, indiquée dans le traitement des leptospiroses déclarées (3), a également une efficacité préventive en prise hebdomadaire de 200 mg (8). Compte tenu de ses propriétés antipalustres, le recours à cette molécule, en complément de la quinine dans les accès graves ou à titre prophylactique en cas de chloroquinorésistance (1), apparaît d'autant plus justifié dans les zones d'endémie mixte.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYME. — Actualisation des recommandations sanitaires pour les voyageurs. *Bull. Epid. Hebd.*, 1995, **18**, 77-81.
2. BRICAIRE (F.). — Les leptospiroses. *Rev. Prat.*, 1989, **39**, 1308-1312.
3. BROUQUI (P.), BARANTON (G.) & RAOULT (D.). — Les leptospiroses. Éditions Techniques, *Encycl. Méd. Chir.* (Paris-France), Maladies infectieuses, 8039 Q<sup>10</sup>, 9-1990, 10 p.
4. JEANDEL (P.), RAOULT (D.), BAUDUCEAU (B.), ROUGIER (Y.), MAILLOUX (M.) & AUGER (C.). — Aspects épidémiologiques et diagnostiques de 60 cas de leptospiroses observées en Polynésie française. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1982, **75**, 367-374.
5. MAILLOUX (M.). — Les leptospiroses en milieu militaire et opérationnel. *Méd. Armées*, 1980, **8**, 555-558.
6. MAILLOUX (M.) & DUFRESNE (Y.). — Le diagnostic immunologique des leptospiroses. *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, 1986, **22**, 99-101.
7. PERRET (J. L.), MOUSSAVOU-KOMBILA (J. B.), DUONG (T. H.), BERTHONNEAU (J. P.) & NGUEMBY-MBINA (C.). — Première description clinique et sérologique de la leptospire au Gabon. *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1994, **87**, 181-182.
8. TAKAFUJI (E. T.), KIRKPATRICK (J. W.), MILLER (R. N.), KARWACKI (J. J.), KELLEY (P. W.), GRAY (M. R.), MCNEILL (K. M.), TIMBOE (H. L.), KANE (R. E.) & SANCHEZ (J. L.). — An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N. Engl. J. Med.*, 1984, **310**, 497-500.
9. VAN CREVEL (R.), SPEELMAN (P.), GRAVEKAMP (C.) & TERPSTRA (W. J.). — Leptospirosis in travelers. *Clin. Infect. Dis.*, 1994, **19**, 132-134.