VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2012 - Thèse n°063

La leptospirose humaine en exercice vétérinaire ; point actuel du risque

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 novembre 2012
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Bontemps Marion
Née le 5 mars 1986
à Nice

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2012 - Thèse n°063

La leptospirose humaine en exercice vétérinaire ; point actuel du risque

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 30 novembre 2012
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

Bontemps Marion
Née le 5 mars 1986
à Nice

ENSEIGNANTS DU CAMPUS VETERINAIRE DE VETAGRO SUP (liste au 04/04/2011)

NOM	Prénom	Grade	Unité Pédagogique
ALOGNINOUWA	Théodore	Professeur 1ere cl	Pathologie du bétail
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences hors cl	Gestion des élevages
ARCANGIOLI	Marie-Anne	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
ARTOIS	Marc	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
BECKER	Claire	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
BELLI	Patrick	Maître de conférences associé	Pathologie morphologique et clinique
BELLUCO	Sara	Maître de conférences cl normale	Pathologie morphologique et clinique
BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences cl normale	Equine
BENOIT	Etienne	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
BERNY	Philippe	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
BOULOCHER	Caroline	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
BOURDOISEAU	Gilles	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
BRUYERE	Pierre	Maître de conférences Contractuel	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
BUFF	Samuel	Maître de conférences cl normale	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
BURONFOSSE	Thierry	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
CACHON	Thibaut	Maître de conférences Contractuel	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
CADORE	Jean-Luc	Professeur 1ere cl	Pathologie médicale des animaux de compagnie
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
CAROZZO	Claude	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
CHABANNE	Luc	Professeur 1ere cl	Pathologie médicale des animaux de compagnie
CHALVET-MONFRAY	Karine	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
COMMUN	Loic	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
DEMONT	Pierre	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
DESJARDINS PESSON	Isabelle	Maître de conférences Contractuel	Equine
DJELOUADJI	Zorée	Maître de conférences stagiaire	Santé Publique et Vétérinaire
ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie
FAU	Didier	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
FOURNEL	Corinne	Professeur 1ere cl	Pathologie morphologique et clinique
FRANCK	Michel	Professeur 1ere cl	Gestion des élevages
FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences cl normale	Pathologie du bétail
GANGL	Monika	Maître de conférences Contractuel	Equine
GARNIER	François	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
GENEVOIS	Jean-Pierre	Professeur cl ex	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur 2eme cl	Biologie Fonctionnelle
GONTHIER	Alain	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
GRAIN	Françoise	Professeur 2eme cl	Gestion des élevages
GRANCHER	Denis	Maître de conférences hors cl	Gestion des élevages
GREZEL	Delphine	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
GUERIN	Pierre	Professeur 2eme cl	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
GUERIN-FAUBLEE	Véronique	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
HUGONNARD	Marine	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie

NOM	Prénom	Grade	Unité Pédagogique
JUNOT	Stéphane	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
KECK	Gérard	Professeur 1ere cl	Biologie fonctionnelle
KODJO	Angeli	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
LACHERETZ	Antoine	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
LAMBERT	Véronique	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
LE-GRAND	Dominique	Maître de conférences hors cl	Pathologie du bétail
LEBLOND	Agnes	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences cl normale	Biotechnologies et pathologie de la reproduction
LEPAGE	Olivier	Professeur 1ere cl	Equine
LOUZIER	Vanessa	Maître de conférences cl normale	Biologie Fonctionnelle
MARCHAL	Thierry	Maître de conférences hors cl	Pathologie morphologique et clinique
MIALET	Sylvie	Inspecteur de la santé publique vétérinaire (ISPV) faisant fonction de MC	Santé Publique et Vétérinaire
MOUNIER	Luc	Maître de conférences cl normale	Gestion des élevages
PEPIN	Michel	Professeur 1ere cl	Santé Publique et Vétérinaire
PIN	Didier	Maître de conférences cl normale	Pathologie morphologique et clinique
PONCE	Frédérique	Maître de conférences cl normale	Pathologie médicale des animaux de compagnie
PORTIER	Karine	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
PROUILLAC	Caroline	Maître de conférences cl normale	Biologie fonctionnelle
REMY	Denise	Professeur 2eme cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
ROGER	Thierry	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
SABATIER	Philippe	Professeur 2eme cl	Biologie fonctionnelle
SAWAYA	Serge	Maître de conférences cl normale	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
SERGENTET	Delphine	Maître de conférences cl normale	Santé Publique et Vétérinaire
THIEBAULT	Jean-Jacques	Maître de conférences hors cl	Biologie fonctionnelle
VIGUIER	Eric	Professeur 1ere cl	Anatomie Chirurgie (ACSAI)
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	Maître de conférences Contractuel	Pathologie morphologique et clinique
ZENNER	Lionel	Professeur 2eme cl	Santé Publique et Vétérinaire

REMERCIEMENTS

A Monsieur Peyramond Dominique,

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de thèse,

Hommages respectueux

A Monsieur Kodjo Angeli,

Professeur à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon

Qui a gentiment accepté de diriger ce travail de thèse et qui m'a accordé son temps et son aide,

Sincères remerciements

A Madame Djelouadji Zorée

Maître de conférences à VetAgro Sup, campus vétérinaire de Lyon

Qui m'a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,

Hommages respectueux

SOMMAIRE

Liste des abréviations 12

Liste des tableaux 14

Liste des figures 16

Introduction 18

Partie 1 20

I. Etiologie, Bactériologie 20

1. Historique de la Leptospirose 20

2. Systématique 21

- Classification sérologique ou phénotypique 22
- Nouvelle classification ; génotypique 24

3. Biologie des leptospires 25

- Caractéristiques morphologiques 25
- Propriétés des membranes des leptospires. 27
- Caractéristiques génétiques 29
- Caractéristiques métaboliques 30
- Culture 30
- Habitat 31

II. Pathogénie des leptospires 33

1. Les facteurs de l'infection 33

- Notion de dose infectieuse 33
- Virulence de la bactérie 33
- Facteurs propres à l'hôte ; réceptivité, sensibilité, défense 35

2. Les étapes de l'infection (chez une espèce sensible comme l'homme ou le chien) 36

- Phase de contamination : pénétration du germe dans l'organisme 36
- Phase d'invasion sanguine : bactériémie = leptospirémie 36

- Phase de colonisation tissulaire : atteinte de divers organes 37

III. Epidémiologie 39

1. Epidémiologie descriptive 39

2. Epidémiologie analytique 43

- Les sources de contamination 43
- Les facteurs de réceptivité et de sensibilité 44
- Modes de transmission : direct/indirect et voies de pénétration 46

IV. Lésions, formes et symptômes cliniques 47

1. Les formes de leptospirose chez l'homme 47

- La leptospirose non ictérique ou pseudo-grippale ; une forme subaiguë 47
- La leptospirose ictérique ou pluriviscérale ; une forme aiguë 48
- Les cas de leptospirose chronique ou latente 50

2. Les formes de leptospiroses chez les animaux 51

- Les formes suraiguës et aiguës 51
- Les formes subaigües ou chroniques 52

3. Lésions et conséquences sur les paramètres biochimiques 57

- Les principales lésions décrites 57
- Les modifications des paramètres biochimiques 60

V. Diagnostics 60

1. Diagnostic clinique – Examens complémentaires (chez le chien) 60

- Paramètres hématologiques 60
- Paramètres biochimiques sanguins 61
- Ionogramme 61
- Analyse d'urines 62

2. Diagnostics spécifiques 62

- Diagnostic direct ; mise en évidence des leptospires dans les tissus 62
- Diagnostic direct par mise en culture et isolement 64
- Diagnostic direct par PCR 64

- Diagnostic indirect ; la sérologie 66
- Conclusion partielle sur les diagnostics et recommandations française 69
- De nouvelles techniques en voie de développement 70

VI. Traitement médical et prophylaxie 72

1. Traitement 72
   - Chez l'homme 72
   - Chez l'animal 76
2. Prophylaxie 78
   - Médicale 78
     - Antibioprophylaxie 78
     - Vaccination 79
   - Sanitaire 85

Partie 2 86

I. Les vétérinaires, une profession exposée à la leptospirose… 86

1. Le milieu vétérinaire ; une multitude de métiers plus ou moins exposés aux leptospires ... 86
2. Sérologies post-exposition 87
3. Cas documentés de vétérinaires affectés 95

II. Moyens de protection connus des vétérinaires… 99

1. La connaissance de la maladie, des voies de transmission etc. 99
2. Des mesures d'hygiènes strictes 99
3. Effet de la négligence et du non respect des mesures de protection 101

III. Au bilan, un risque assez faible. 102

1. Bilan des données statistiques concernant les vétérinaires 102
2. Justification de la vaccination actuelle et point de vue personnel 104

Conclusion 106

BIBLIOGRAPHIE 108

ANNEXES 108

- 1: Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque 119

- 2: Fiche de renseignements du CNR leptospires..... 121

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ARN : Acide ribonucléique

ARNr : ARN ribosomique

ATP : Adénosine triphosphate

ATPasique : Utilisant l'ATP

Ca^{2+} : Ion calcique

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CNR : Centre national de référence

CK : Créatine kinase

ELISA: *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EMJH : Milieu Ellinghausen-McCullough modifié par Johnson et Harris

Fe^{2+} : Ion ferreux

GRAM : type de bactérie, positif ou négatif

IgG : Immunoglobuline G

IgM : Immunoglobuline M

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

K^{+} : Ion potassium

KDa: kiloDalton

Kg: kilogramme

L: Valence vaccinale Leptospirose

LCR: Liquide céphalo-rachidien = LCS liquide cérébro-spinal

LipL (32): Lipoprotéine (numéro 32)

LPS: Lipopolysaccharide

LR: Valences vaccinales Leptospirose+ Rage

MAT: Test d'agglutination microscopique

mg: Milligramme

Mg^{2+}: Ion magnésium

ml: Millilitre

MLVA: *Multiple Loci VNTR Analysis*

Na^{+}: Ion sodium

NAC : Nouveaux animaux de compagnie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase alcaline

PCR : *Polymerase chain reaction*

pH : Potentiel hydrogène

PUPD : Polyuro-polydipsie

Rémic : Référentiel en microbiologie médicale

SC : sous cutané

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

TLR-2/4: *Toll-like receptor*

UI: Unité internationale

VNTR: *Variable Number Tandem Repeat*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des leptospires [66]……..21

Tableau 2 : Un extrait de la classification sérologique de *L. interrogans sl* avec ses sérovars organisés suivant les sérogroupes [54]……..23

Tableau 3 : Les quinze espèces génomiques de leptospires [54]……25

Tableau 4 : Taille des chromosomes de quelques souches de *Leptospira* [78]……..29

Tableau 5 : Evolution de l'incidence de la leptospirose humaine due au sérogroupe Icterohaemorrhagiae, et de la population en France entre 1920 et 2003. [11]……40

Tableau 6 : Nombre annuel de cas humains de leptospirose due à Icterohaemorrhagiae et d'autres sérogroupes, en France, entre 1920 et 2003. [11]……41

Tableau 7 : Les sérogroupes représentés dans les cas de leptospirose humaine entre 1920 et 2003. [11]……42

Tableau 8 : Séroprevalence de 6 sérogroupes sur 2457 chiens étudiés en France sur 5 ans, en fonction d'un titre sérologique supérieur ou non à 320. (IH = Icterohaemorrhagiae, CAN = Canicola, SJ = Sejroe, AUS = Australis, GRIP = Grippotyphosa, AUT = Autumnalis) [6]……43

Tableau 9 : Les principaux réservoirs naturels des sérovars les plus courants. [12] [45] [84] [15][77]……45

Tableau 10 : Antibiotiques pouvant être utilisés pour le traitement de la leptospirose chez l'homme [60]……75

Tableau 11: Répartition des catégories professionnelles en fonction des sérogroupes infectants, parmi les 65 cas de leptopsirose humaine répertoriés en Angleterre en 1978…..89

Tableau 12: Seroprévalence de la leptospirose dans une population de l'ouest malaisien, en fonction de l'emploi des personnes. [91]……90

Tableau 13: Prévalence des titres sérologiques positif au test SEL parmi les travailleurs de l'abattoir et le groupe témoin. [28]……..91

Tableau 14: Prévalence des titres sérologiques positifs au test SEL parmi les travailleurs de l'abattoir, en fonction de la nature de leur travail. [28]……92

Tableau 15 : Les blessures lors d'accidents de travail en milieu vétérinaire [33]……94

Tableau 16: Répartition des professions parmi les cas de leptospirose recensés par le CNRL entre 1988 et 2003 [27]……103

Liste des figures

Figure 1 : Quelques sérogroupes et sérovars de *Leptospira interrogans sl* [7]……..24

Figure 2 : Vue au microscope électronique à balayage de *L. interrogans* sérovar icterohaemorrhagiae souche RGA, liée à un filtre à membrane de 0,2 mm……..27

Figure 3 : Modèle architectural des membranes des leptospires [58]……28

Figure 4 : Diagramme de Venn permettant de visualiser les gènes uniques ou partagés entre ces 3 leptospires [78]……..29

Figure 5 : Biofilm de *L.biflexa* au niveau d'une interface eau/air vu au microscope [82]……32

Figure 6 : Déroulement d'une infection leptospirosique [66] [16]……38

Figure 7 : Les principaux symptômes présents chez les chiens atteints de leptospirose, de l'étude [49]……53

Figure 8 : Coupes histologiques de reins de hamsters infectés par une culture de leptospires dérivée de *L. kirschneri*. [13]……59

Figure 9 : Les modifications biologiques observées chez des chiens atteints de leptospirose, dans l'étude [49]……62

Figure 10: Les cas de leptospirose humaine entre le 01/01/1998 et le 30/06/1999, dans le Queensland et toute l'Australie, en fonction du contact animal. [88]……88

Introduction

Le vétérinaire praticien est au service de la santé animal, or il ne faut pas oublier son rôle primordial en matière de santé publique, et notamment vis-à-vis de la transmission de germes entre l'animal et l'Homme. On utilise le terme de « zoonose » pour définir une maladie ou infection naturellement transmissible de l'animal à l'Homme et vice versa. Pour être plus précis, il existe des termes pour désigner le sens de transmission de la maladie ou de l'infection ; anthropozoonose si celle-ci est transmisse de l'Homme à l'animal, et zooanthroponose si c'est l'animal qui la transmet à l'Homme. Le vétérinaire joue un rôle clef à ce niveau car il est apte à suspecter une maladie animale, la diagnostiquer, prendre des mesures de protections et éventuellement la traiter. Le vétérinaire apparait donc comme un garant la santé humaine en tentant de contrôler les germes animaux avant qu'ils n'affectent l'Homme.

Cette thèse se propose d'étudier le risque actuel de zooanthroponose pour la profession vétérinaire, vis-à-vis d'une maladie précise ; la leptospirose.

La leptospirose fait partie des zoonoses au sens large, plus souvent zooanthroponose mais la transmission peut se faire dans les deux sens. C'est une maladie infectieuse provoquée par une bactérie de forme spiralée, le leptospire, qui appartient au genre Leptospira. Cette bactérie se transmet à l'Homme par contact direct ou indirect (le plus souvent via l'eau présente dans le milieu) avec un animal. La maladie présente entre autres des symptômes généraux tels que de la fièvre, des myalgies, des céphalées … Ces symptômes communs à de très nombreuses autres maladies font de la leptospirose une maladie difficile à diagnostiquer car : elle est moins courante que d'autres se présentant par des symptômes similaires (grippes, paludisme…), moins connue et surtout difficile à diagnostiquer avec certitude. Cette maladie, loin d'être récente, semble ré-émerger dans certains pays, dont la France, avec environ 0.5 cas/ 100 000 habitants (soit environ 600 cas par an dont la moitié dans les DOM-TOM). A l'échelle mondiale, cette maladie représente plus de 500 000 cas sévères par an, avec un taux de mortalité variant entre 5 et 20%.

Nous verrons donc dans une première partie les caractéristiques de cette maladie, tant chez l'Homme que chez les animaux, ainsi que les particularités des leptospires, les bactéries responsables. Nous y détaillerons les modes et voies de contamination avant de voir comment s'en protéger et se traiter.

La deuxième partie fait le point sur les données bibliographiques concernant la transmission de la leptospirose, de l'animal au vétérinaire, qu'il soit praticien canin, rural, travaillant dans

un laboratoire, un abattoir etc. Nous verrons que par définition, le vétérinaire est un métier exposé aux leptospires, qu'il sait s'en prévenir mais que le risque n'est jamais nul, l'infection est possible et les conséquences peuvent être graves.

Cette thèse à pour ambition de faire réfléchir sur le sujet de la leptospirose comme risque pour le vétérinaire, de présenter les différentes données publiées à travers le monde, les années, de savoir si aujourd'hui le risque est réel pour le vétérinaire et s'il possède des moyens efficaces de lutter contre.

Partie 1

I. Etiologie, Bactériologie

1. Historique de la leptospirose

La première description détaillée de cette maladie a été réalisée en 1886 par un médecin allemand du nom d'Adolf Weil. La leptospirose humaine sous sa forme grave, également nommée « maladie ou syndrome de Weil » était alors décrite comme une fièvre accompagnée d'un ictère, et associée à des lésions hépatiques, vasculaires et surtout rénales. Plusieurs années auparavant, des descriptions de maladies similaires, probablement des leptospiroses, avaient déjà été faites et notamment chez des riziculteurs en Chine.

C'est Stimson, qui en 1907, observa en premier l'agent responsable de la leptospirose, un spirochète, sur des coupes de reins d'un patient supposé atteint de fièvre jaune. Du fait de la forme allongée en point d'interrogation, il leur donna le nom de *Spirocheta interrogans*. En 1915, l'agent fut isolé au Japon (par Inada et Ido) et en Allemagne (par Uhlenhuth et Fromme ainsi que Hubener et Reiter) [66], et le nom de genre « *Leptospira* » fut donné à ce spirochète en 1917 par Noguchi. [23] Cette même année fut découvert à L'Institut Pasteur, en France, la réaction d'agglutination-lyse, appelée plus tard test d'agglutination microscopique (MAT), qui reste toujours le test de référence pour le diagnostique sérologique de la leptospirose. [11]

Les connaissances sur la leptospirose s'élargirent rapidement par la suite, un japonais mit en évidence l'existence d'animaux « porteurs » en démontrant la présence de ces spirochètes dans des tissus de mulot. Ensuite, d'autres animaux « porteurs » furent découverts et notamment le rat, qui joua un rôle important dans la dissémination de la maladie durant la première guerre mondiale. En effet, les tranchés étant envahies de rats, des centaines de cas humains sont apparus à cette période.

Par la suite, d'autres sérotypes que *Leptospira icterohemorrhagiae*, responsable de la maladie de Weil, ont été identifiés et différenciés par des méthodes sérologiques. Enfin, il faudra attendre 1931 pour que 2 chercheurs suédois isolent des leptospires à partir de l'urine d'un chien atteint de néphrite. Il s'agit d'un nouveau sérotype, appelé *Leptospira canicola.* [23]

L'existence d'autres types de leptospires et de nouvelles formes cliniques chez l'homme et les animaux, ne cessent d'être découverts.

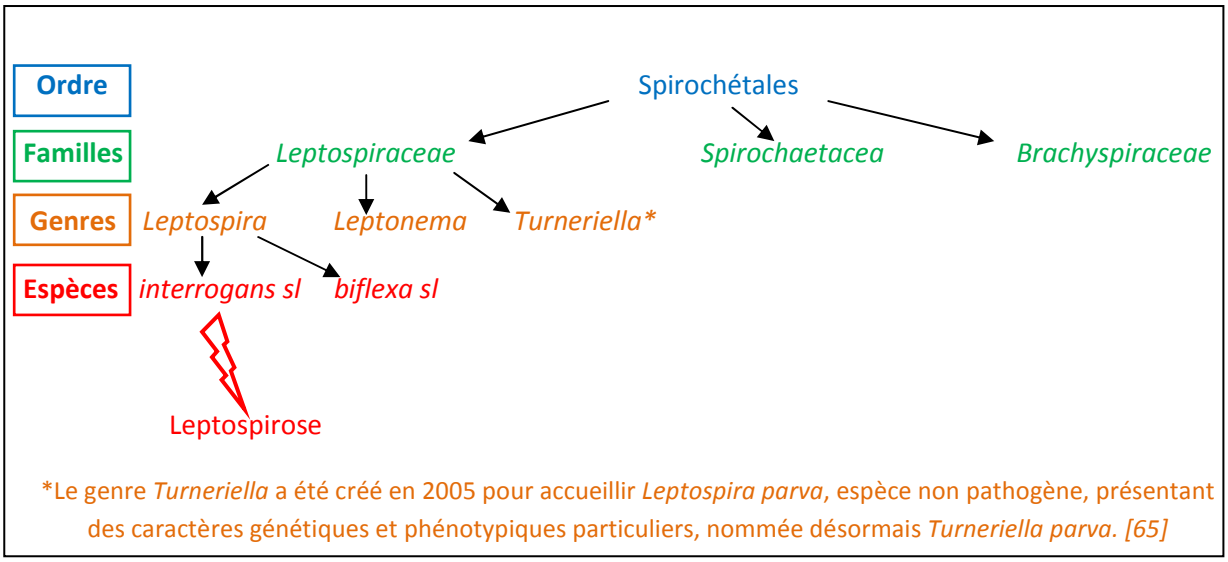
2. Systématique

Les leptospires sont des bactéries faisant partie de l'ordre des Spirochétales (distinct des Protozoaires depuis le vingtième siècle), de la famille des *Leptospiraceae* et du genre *Leptospira*.

Avant 1989, on distinguait classiquement dans ce genre, deux espèces regroupant divers souches :

- *Leptospira biflexa* sensu lato, regroupant des souches saprophytes, non pathogènes.
- *Leptospira interrogans* sensu lato, regroupant les souches pathogènes pour l'Homme et/ou l'animal, et donc responsables de la leptospirose. [66] [54]

Tableau 1 : Classification des leptospires [66]



On différencie l'espèce *Leptospira biflexa* de *Leptospira interrogans* par son caractère non pathogène, comme nous l'avons dit précédemment, mais également par sa capacité à croître à 13°C, sa résistance dans les milieux contenant de la 8-azaguanine* à une concentration de 225 µg/ml et son incapacité à prendre une forme sphérique dans les milieux à 1 mol/l de Na Cl. [66]

* Analogue des bases purines, à activité antinéoplasique

- **Classification sérologique ou phénotypique**

Il s'agit de la classification la plus ancienne, datant des années 1980, mais toujours la plus utilisée actuellement. Elle correspond à la notion de sérovars et de sérogroupes.

Les leptospires sont répartis en sérovars, taxons de base. Un sérovar est une souche ou un groupe de souches se distinguant par un ou plusieurs antigènes à leur surface qui leurs sont propres. Ces antigènes provoquent la production d'anticorps agglutinants, non protecteurs qui sont à la base de la réaction sérologique. [49]

Cette réaction est une réaction d'agglutination-lyse entre d'une part les leptospires et d' autre part un sérum, pouvant être un sérum immun de référence, bien souvent de lapin, au pouvoir d'agglutination spécifique. Le tout peut être évalué au microscope à fond noir. [64]

L. interrogans rassemble environ 250 sérovars alors que *L. biflexa* n'en regroupe qu'une soixantaine. [66][54]

Ces nombreux sérovars peuvent ensuite être rassemblés en sérogroupes. Un sérogroupe est un ensemble de souches qui portent des antigènes communs à leur surface, ainsi on peut regrouper les sérovars apparentés au sein d'un sérogroupe. Les 250 sérovars de *L. interrogans* sont ainsi répartis en 25 sérogroupes. [54]

Tableau 2 : Un extrait de la classification sérologique de L. interrogans sl avec ses sérovars organisés suivant les sérogroupes. [54]

Les sérovars de *L. interrogans sl* appartenant au sérogroupe n°1 Australis

Sérovar	***Souche***	***Sérogroupe***	***Pays***	***Source***
Serovar	**Strain**	**Serogroup**	**Country**	**Source**
australis	Ballico	1	Australia	Human
bangkok	Bangkok-D92	1	Thailand	Dog
bratislava	Jez-Bratislava	1	Czechoslovakia	Hedgehog
fugis	Fudge	1	Malaysia	Human
hawain	LT 62-68	1	New Guinea	Bandicoot
jalna	Jalna	1	Czechoslovakia	Yellow throat mouse
lora	Lora	1	Italy	Human
muenchen	Munchen C 90	1	Germany	Human
wewak	LT 65-68	1	New Guinea	Dog
autumnalis	Akiyami A	2	Japan	Human
bankinang	Bangkinang I	2	Indonesia	Human
bulgarica	Mallika	2	India	Human
carlos	C-3	2	Philippines	Toad
mooris	Moores	2	Malaysia	Human
rachmati	Rachmat	2	Indonesia	Human
weerasinghe	Weerasinghe	2	Sri Lanka	Human
bataviae	Van Tienen	4	Indonesia	Human

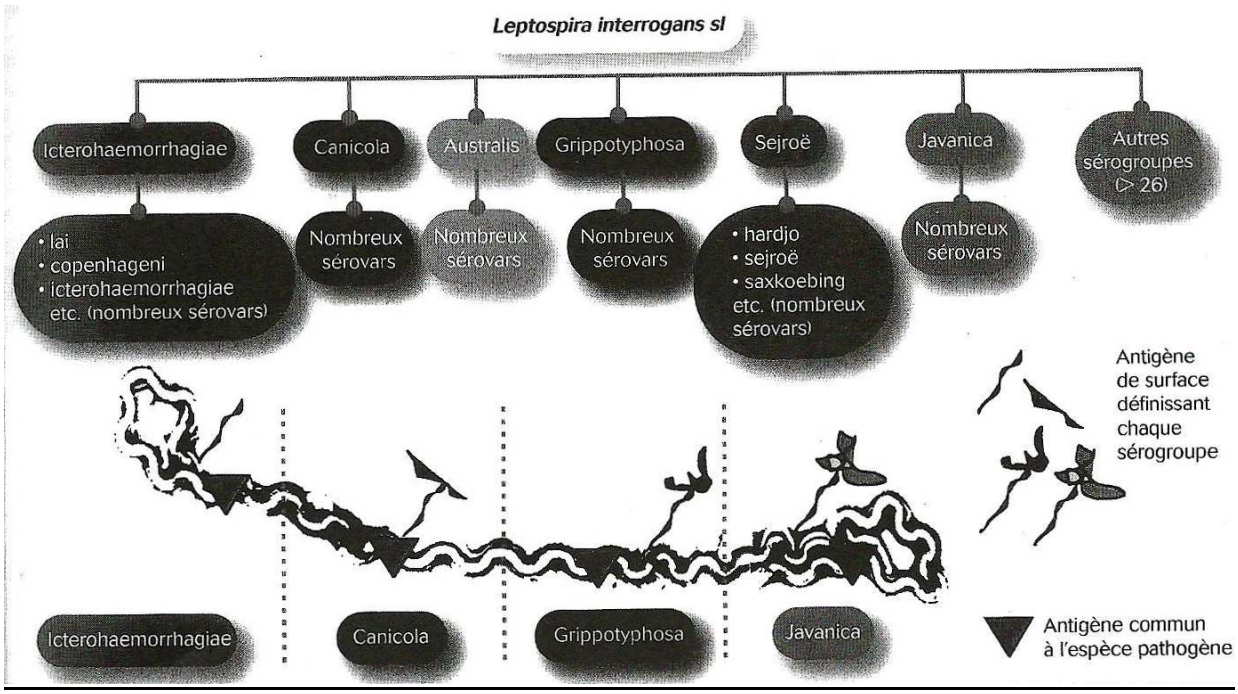


Figure 1 : Quelques sérogroupes et sérovars de *Leptospira interrogans sl* . [7]

- **Nouvelle classification ; génotypique**

Depuis 1987, des études d'hybridation ADN - ADN ont modifié radicalement la taxonomie des leptospires, les classant cette fois en génomospecies selon des critères génétiques. Les génomospecies ou espèces génomiques sont des espèces déterminées par des méthodes génétiques. [18] [100]

Cependant ces espèces génomiques ne font pas clairement de distinction entre espèces pathogènes et non pathogènes, elles regroupent parfois des sérovars de *L. interrogans* et d'autres de *L. biflexa.* Il en découle donc que des sérovars pathogènes cohabitent avec des sérovars qui ne le sont pas, au sein d'une même espèce génomique. De plus cette classification peut séparer les souches d'un même sérovar dans plusieurs espèces génomiques différentes.

Ainsi cette classification distingue 3 grands groupes de leptospires, les pathogènes (regroupant 9 espèces génomiques), les saprophytes (6 espèces génomiques) et les intermédiaires (5 espèces génomiques). [63][77][16]

Tableau 3 ; Les quinze espèces génomiques de leptospires [54]

Numero	Genus	Genomospecies
1	*Leptospira*	*interrogans*
2	*Leptospira*	*borgpetersenii*
3	*Leptospira*	*inadai*
4	*Leptospira*	*noguchii*
5	*Leptospira*	*santarosai*
6	*Leptospira*	*weilii*
7	*Leptospira*	*kirshneri*
8	*Leptospira*	*biflexa*
9	*Leptospira*	*meyeri*
10	*Leptospira*	*wolbachii*
11	*Turneria*	*parva* (proposed)
12	*Leptonema*	*illini*
13	*Leptospira*	genomospecies 1
14	*Leptospira*	genomospecies 2
15	*Leptospira*	genomospecies 3
16	*Leptospira*	genomospecies 4
17	*Leptospira*	genomospecies 5

2 genres à part de Leptospira

Cette classification génotypique, bien que très intéressante, se révèle totalement incompatible avec la classification sérologique précédente.

La classification en sérovars et sérogroupes reste la plus courante car elle apporte des informations notamment sur la clinique, l'épidémiologie etc. Ce sera donc cette classification qui sera utilisée dans notre étude.

3. Biologie des leptospires

➢ Caractéristiques morphologiques

Le mot leptospire vient du grec « *leptos* » qui veut dire fin, grêle, et « *spira* » signifie spire, tour. Les leptospires sont en effet des bactéries spiralées, hélicoïdales, extrêmement fines et flexibles. [46]

Ce sont les plus petits spirochètes connus. Leurs extrémités sont pointues et, une ou les deux, sont repliées en forme de crochets distinctifs. Leur taille varie selon les souches entre 6 et 20 µm de long, parfois plus, pour

environ 0.1 µm de diamètre. L'amplitude de l'hélice est d'environ 0,1 à 0,15 mm et le pas d'environ 0,5 mm. [66] [43]

La bactérie prend ainsi la forme d'une spirale, dextre avec une trentaine de spires régulières et très serrées malgré quelques zones plus lâches. La morphologie des leptospires dépend du sérovars, par exemple, *icterohaemorrhagiae* est plus grand qu'*harjo*. Elle dépend également de l'âge de la culture ; Les spires bien resserrées au début, se relâchent ensuite à quelques endroit avant de donner des formes allongées, sphérulées ou amassées les unes aux autres. [66][3]

La bactérie comprend différentes structures, un cylindre protoplasmique, une enveloppe externe et un organe locomoteur sous forme de deux flagelles internes (aussi nommées filaments axiaux). Dans l'espace périplasmique, entre la membrane peptidoglucidique du cylindre protoplasmique et l'enveloppe externe, sont insérés les deux flagelles à chacune des extrémités sub-terminales du cylindre. Flagelles et cylindre sont entrelacés sur environ un tiers de la longueur de la bactérie, sans chevauchement central. [64] Les flagelles expliquent la grande mobilité de cette bactérie selon des mouvements de translation, rotation et allongement.

Enfin les leptospires sont indistinguables entre elles du point de vue morphologique. [43]

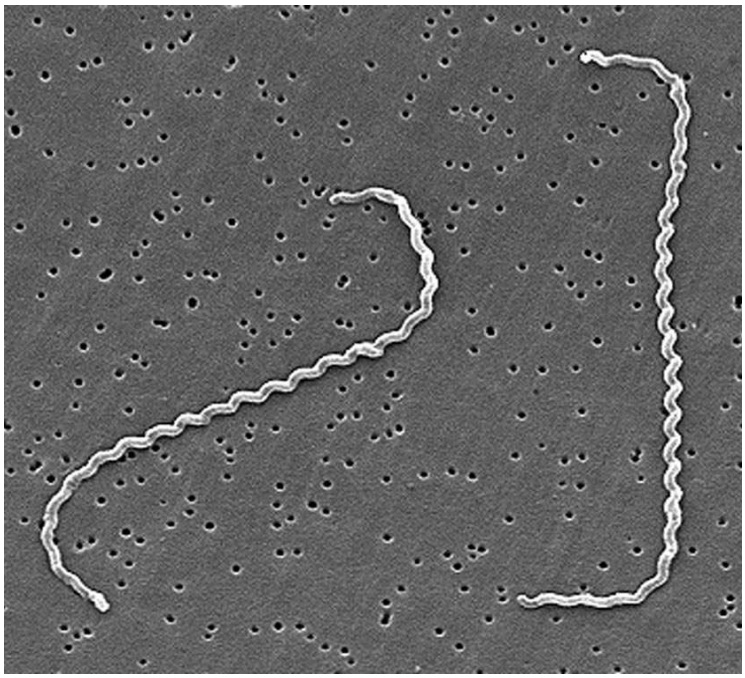


Figure 2 : Vue au microscope électronique à balayage de *L. interrogans* sérovar icterohaemorrhagiae souche RGA, liée à un filtre à membrane de 0,2 mm. [66]

- **Propriétés des membranes des leptospires.**

Les leptospires présentent une double membrane typique, dont la composition en lipopolysaccharides de la membrane externe se rapproche des bactéries à GRAM négatif, avec toutefois une activité endotoxique moins marquée (Par exemple, pour une souris, les LPS des leptospires sont environ 12 fois moins léthaux que ceux d'E.coli). Une certaine ressemblance aux bactéries à GRAM positif réside également car la couche de peptidoglycane est intimement associée à la membrane cytoplasmique. [66] Ces bactéries sont ainsi sensibles à la plupart des antibiotiques, cependant elles ne prennent pas la coloration de GRAM. Ces bactéries ne restent visibles que par microscopie à fond noir après coloration argentique ou épaississement artificiel par immunoperoxydase ou immunofluorescence.

La membrane externe joue un grand rôle, notamment au niveau de l'immunité induite par les leptospires. En effets des préparations de LPS de leptospires sont suffisantes pour entrainer une immunité mais cela est bien souvent sérovar-dépendant. Les différences de structure et de composition de ces LPS seraient à l'origine de la grande diversité des sérovars. Des études plus récentes ont même montré que des combinaisons de protéines recombinantes de la membrane externe ou

des préparations de membrane externe sans LPS étaient également suffisantes pour entrainer une immunité chez l'animal de laboratoire, conférant même une protection de type hétérologue. [34] [89] [3]

L'observation au microscope électronique de la membrane externe de *Leptospira* après cryofracture, démontre qu'environ 10% des protéines transmembranaires sont commune avec *Escherichia coli.* Peu de protéines de la membrane externe des leptospires ont été étudiées en détail. OmpL1, une porine, a été la première protéine transmembranaire identifiée, elle est présente en petite quantité chez les leptospires. Le taux de lipoprotéines est par contre beaucoup plus important, et au moins 16 lipoprotéines différentes ont été mises en évidence par électrophorèse à une dimension, dont LipL36 et LipL41.

La protéine majoritaire (environ 75%) de cette membrane externe est une lipoprotéine nommée LipL32, de 32 kDa, constituant un antigène responsable principalement de l'immunité. LipL32 est un élément qui a été très conservé parmi les espèces pathogènes de leptospires. Cette protéine est exprimée par les leptospires à la fois lors de leur culture mais aussi lors d'infections de mammifères. C'est également une protéine immunogène majeure dans les leptospiroses humaines. Une autre lipoprotéine, LipL36, moins abondante, aurait quant à elle une expression diminuée chez les leptospires adaptées à leur hôte. Cela suggère que cette protéine n'interviendrait pas dans la pathogénie, une fois l'hôte infecté. Cela a été confirmé par immunohistochimie sur des coupes de rein, LipL36 n'est pas exprimée durant l'infection au niveau des reins. [34] [13] [47]

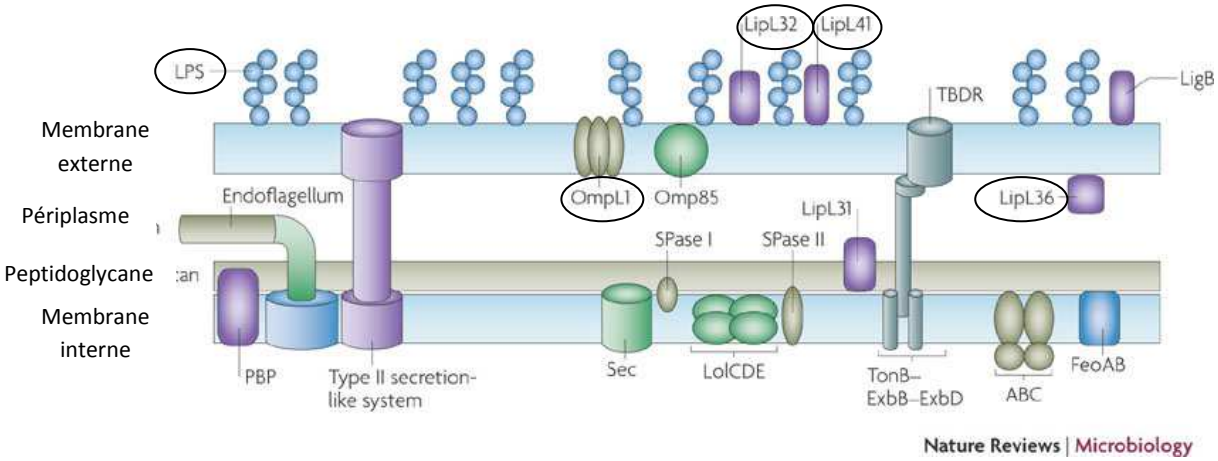


Figure 3: Modèle architectural des membranes des leptospires [58]

- **Caractéristiques génétiques**

Des études portant sur quelques souches ont permis d'apporter des informations sur la structure génétique des leptospires. Le génome est constitué de 2 chromosomes pour les espèces pathogènes, 3 pour *L. biflexa*. Ces chromosomes sont circulaires et de tailles inégales.

Tableau 4 : Taille des chromosomes de quelques souches de Leptospira [78]

	Tailles / Espèces	Chromosome1=C1 (paires de bases)	Chromosome2=C2 (paires de bases)	Chromosome3=P74 (paires de bases)
Pathogènes	***L. borgpetersenii***	3 614 456	317 335	
	L. interrogans	4 277 185	350 181	
Saprophyte	***L. biflexa***	3 603 977	277 995	74 116

De nombreux gènes sont présents chez *L. interrogans* et *L. borgpetersenii*, pathogènes, mais absents chez *L. biflexa*, ce qui renforce le fait que ces gènes jouent un rôle dans la pathogénie. Cependant les deux espèces partagent 2052 gènes, soit environ 61% de leur génome, ce qui représente en quelque sorte le génome « originel » avant la divergence des espèces saprophytes et pathogènes. [78] [4]

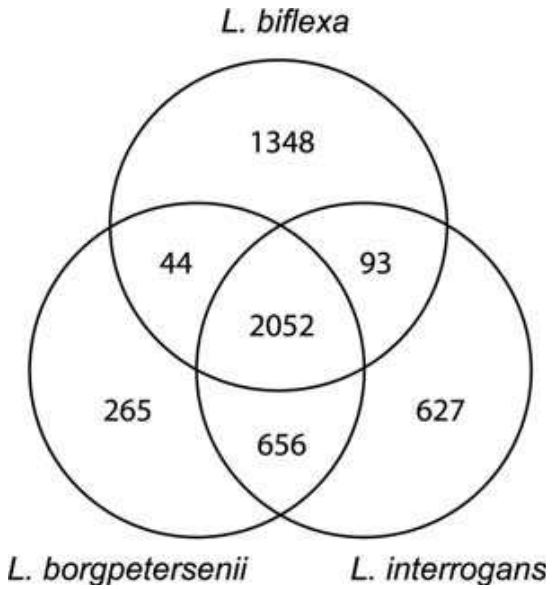


Figure 4 : Diagramme de Venn permettant de visualiser les gènes uniques ou partagés entre ces 3 leptospires [78]

- **Caractéristiques métaboliques**

Les leptospires sont aérobies stricts, catalase positive et/ou oxydase positive et chimio-organotrophes. [66]

La température optimale de croissance se situe entre 28 et 32°C. Le milieu dans lequel se développent les leptospires doit comporter certains éléments particuliers ;

- Des acides gras à longue chaine (au moins 14 atomes de carbone), seule source de carbone, métabolisés ensuite par ß oxydation
- Des sels d'ammonium, source d'azote, sous forme inorganique
- Des vitamines, notamment B_1 et B_{12} qui sont des facteurs de croissance [29], ainsi que les ions Ca^{2+}, Mg^{2+} et Fe^{2+}. [3][43]

- **Culture des leptospires**

Les paramètres physico-chimiques doivent être les suivant ; une température optimale entre 28 et 32°C (mais croissance encore possible au-delà des 39°C), un pH stable entre 7.2 et 7.6, de l'obscurité et de l'oxygène mais pas trop (un agitateur magnétique peut être utile).

Le temps de doublement se situe théoriquement entre 6 et 8h dans les meilleures conditions, du fait du temps de fission très long chez les leptospires pathogènes, mais couramment cela prend approximativement 16h. De plus, un temps de latence pouvant aller jusqu'à plusieurs jours avant le début de la croissance est souvent décrit. La culture est une étape nécessitant du temps et pouvant réclamer jusqu'à 16 semaines. Une fois la croissance débutée, il faut veiller à ce que la concentration du milieu en leptospires ne soit pas excessive car cela engendre une lyse massive. Ainsi, il faut veiller à régulièrement réaliser des sous cultures (= repiquage) et des dilutions. [94]

Concernant le milieu, il faut que tous les composés essentiels, cités précédemment, soient présents (cf. caractéristiques métaboliques). Plusieurs milieux de cultures ont été décrits dans la littérature, notamment des milieux liquides contenant du sérum de lapin, mais le milieu le plus utilisé en pratique courante est l'EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris), milieu contenant de l'acide oléique (contenu dans le Tween 80) et de l'albumine de sérum bovin. La culture de certaines souches peut cependant nécessiter un ajout de sérum de lapin ou de pyruvate. La contamination par d'autres bactéries est à éviter à tout

prix, notamment en médecine vétérinaire où les bactéries contaminantes sont plus fréquentes. L'ajout de certains antibiotiques (néomycine…) ou de 5-fluorouracil sont ainsi souvent nécessaires. Des milieux sans protéines ont par la suite été utilisés pour permettre la production de vaccin. Le milieu peut être rendu semi-solide en rajoutant de l'agar à faible concentration, puis le stockage définitif se fera par lyophilisation ou congélation à -70°C. Des milieux solidifiés par de l'agar ou de la gomme Gellan permettent à la fois la croissance bactérienne, l'identification, la séparation de différentes cultures bactériennes et la visualisation de la production d'hémolysine. [66] Le stockage des leptospires sur le long terme se fait également dans de l'azote liquide et constitue une méthode efficace pour conserver la virulence des souches. [3]

- **Habitat**

Qu'ils soient pathogènes ou saprophytes, les leptospires ont globalement besoin des mêmes conditions de vie au niveau nutriments, pH… Par contre, ils sont détruis par la dessiccation, la chaleur (56°C), les UV, les pH acides ou extrêmement alcalins, les antiseptiques classiques et la congélation hormis des conditions bien précises (lors du stockage après mise en culture par exemple).

Les leptospires saprophytes sont des organismes aquatiques, ils vivent à l'état libre dans des eaux plutôt stagnantes et n'utilisent pas nécessairement d'animal hôte dans leur cycle de vie. Ils se nourrissent de matière organique microscopique en décomposition dans l'eau et peuvent survire, se reproduire n'importe où s'il y a de l'eau et de la matière organique convenable. Ils ne peuvent pas être responsables d'infections graves mais peuvent entrainer des tests positifs lors d'analyses de la sécurité de l'eau par exemple. La présence de ces leptospires dans l'eau n'apporte aucune indication sur l'impureté de cette eau ou la possible présence de leptospires pathogènes. Cependant, une théorie existe selon laquelle ces leptospires saprophytes induiraient une immunité contre certaines souches pathogènes pour les poissons et amphibiens peuplant ces plans d'eau.

Les leptospires pathogènes ont besoin d'un hôte pour réaliser leur cycle de vie. Même lors de cultures en laboratoire dans des milieux appropriés, ils ne sont pas capables de donner une colonie stable dans le temps hors d'un hôte. Sans lui, ils ne peuvent se reproduire, même si quelques scissions binaires ont été déjà rapportées hors d'un hôte. Ces bactéries peuvent cependant survivre hors de l'hôte, si les conditions le permettent.

Ainsi elles peuvent survivre plusieurs semaines dans des étendues d'eau stagnantes (égouts, marais, boues, étangs…), sans que leur nombre n'augmente. Leur présence est d'autant plus assurée si des hôtes déjà porteurs viennent uriner fréquemment dans ces zones. [32][94]

Une étude récente a démontré que ces deux espèces de leptospires étaient capables de former des biofilms. Un biofilm est une communauté de cellules vivant en symbiose au sein d'une matrice protectrice qu'elles synthétisent. Cela permet une adhésion des leptospires aux cellules et à d'autres surfaces. Ces biofilms permettent aux leptospires de survivre dans des milieux inhospitaliers et de résister aux biocides, antibiotiques, et autres, favorisant ainsi la transmission de la maladie via l'environnement.

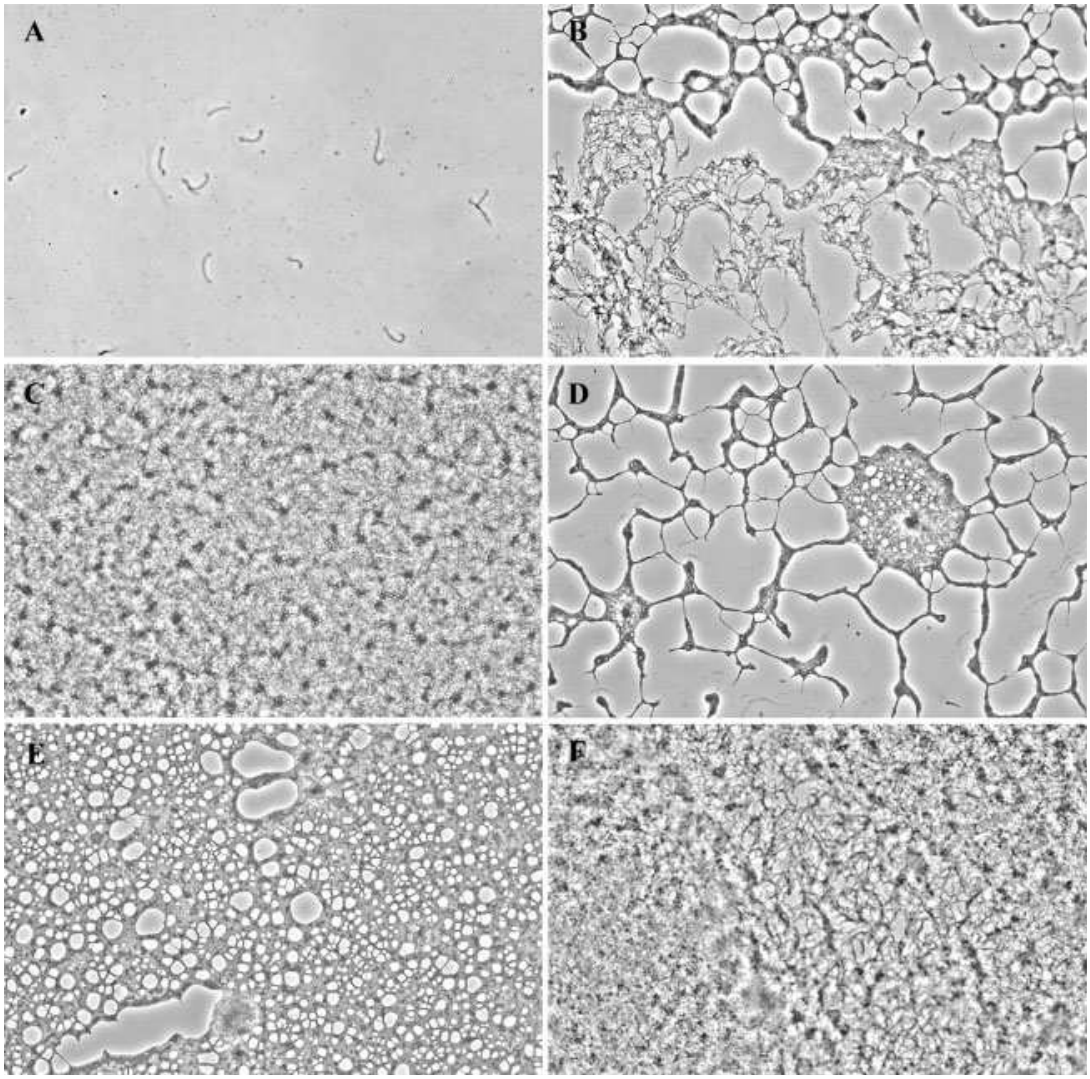


Figure 5 : Biofilm de *L.biflexa* au niveau d'une interface eau/air vu au microscope, A : quelques leptospires isolés au bout d'1h, B : structure formée d'agrégats cellulaire à 24h, C : bactéries attachées à une matrice amorphe à 2j, D : structure moins dense sous le biofilm à 2j,

E : agrégats cellulaires avec des zones dépourvues de cellules et de matrice à 4j, F : pellicule richement cellulaire à 4j. [82]

On peut voir sur les images la formation progressive du biofilm qui débute par l'adhésion de quelques bactéries sur une surface, création d'une colonie au sein d'une matrice, qui finit par former une structure tridimensionnelle. La survie d'un grand nombre de leptospires au sein des biofilms pourrait expliquer les cas sévères de leptospirose par exposition à des eaux hautement concentrées en leptospires pathogènes. Ces biofilms seraient également mis en jeu lors de la colonisation des tubules proximaux des reins et ils permettraient de mieux comprendre le portage rénal chronique de *L .interrogans* dans le réservoir animal. [82]

II. Pathogénie des leptospires

1. Les facteurs de l'infection

➢ **<u>Notion de dose infectieuse</u>**

L'infection n'aura lieu que si une quantité suffisante de leptospires pathogènes, d'une souche donnée, pénètre l'organisme. Si ceux-ci sont en nombre insuffisant, il n'y aura donc pas d'infection possible. [8]

➢ **<u>Virulence de la bactérie</u>**

La connaissance de la pathogénie de la leptospirose est principalement basée sur l'étude des modèles animaux expérimentaux (cobaye, hamster mais pas sur la souris car elle est résistante). En effet, la virulence du germe décroît rapidement dans les conditions *in vitro* et le passage à un animal sensible est nécessaire à la conservation du pouvoir pathogène. Les facteurs de virulence ne sont pas encore très bien connus, mais un certains nombre de propriétés étudiées semblent jouer un rôle important dans la pathogénie.

- Tout d'abord, la morphologie et la mobilité particulières des leptospires, leur permet de passer les barrières cutanées et muqueuses puis d'envahir le sang et les organes, même denses, comme l'humeur aqueuse ou l'humeur vitré. [84]

- Effet direct du LPS (activité endotoxinique controversée), et d'autres toxines comme des hémolysines et des lipases, sur les tissus de l'animal infecté.
  En effet, l'hémolyse est causée par des phospholipases ; la phospholipase

A commune à toutes les leptospires pathogènes ou non, et la sphingomyélinase C retrouvée chez certaines souches pathogènes, comme *Leptospira interrogans* sérovar Hardjo, souche Sponselee. Ces sphingomyélinases peuvent être, selon les souches, sécrétées ou faire partie de la membrane externe des leptospires. Les séquences codant cette sphingomyélinase C présente une certaine homologie avec celles codant pour la ß-hémolysine de *Staphyococcus aureus* et 3 autres sphingomyélinases de certaines souches de *Bacillus cereus*. Cette sphingomyélinase jouerait également un rôle dans la libération et l'obtention du fer et des acides gras, nécessaires aux leptospires, après avoir lysé les érythrocytes ou d'autres cellules. De plus les produits de dégradation des sphingomyélinases pourraient avoir un rôle en tant que second messager. [14][87]

- Le LPS stimule l'adhésion des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales et aux plaquettes, causant des agglutinations et pouvant être à l'origine d'une thrombocytopénie. [66] Le LPS fixe la surface des macrophages et monocytes, via leurs récepteurs CD 14, et entraine la libération de médiateurs pro-inflammatoires et de cytokines

- En plus de la capacité des leptospires à former des biofilms, il a été montré que les espèces pathogènes avaient l'incroyable capacité d'adhérer fortement aux cellules animales, notamment au niveau des tubules rénaux. [82] [3] Cette adhésion, pouvant être inhibée par les anticorps, impliquerait des structures de surface se liant à la fibronectine, au fibrinogène, à la laminine ou au collagène I ou IV de la matrice extra cellulaire. Les protéines LigA et LigB (Lig=Immunoglobin Like), uniquement présentes à la surface des leptospires pathogènes, présentent des domaines communs avec des adhésines qui sont des facteurs de virulence connus chez d'autres bactéries ; l'intimine d'*Escherichia coli* et l'invasine de *Yesinia pseudotuberculosis.* Ces protéines Lig semblent étroitement associées aux infections chez les mammifères, et elles seraient responsables d'une immunité protectrice. La ressemblance aux adhésines, combinée à l'effet virulent font penser que LigA et LigB font partie des MSCRAMM (composants de surface bactérienne reconnaissants des molécules d'adhésion de la matrice). D'autres protéines du même type ont été découvertes chez les spirochètes, comme Lsa24 chez *L. interrogans* sérovar Copenhageni, adhérant à la laminine. Ces protéines bactériennes jouent ainsi un rôle majeur dans la colonisation des tissus hôtes. [29]

- Il existe une affinité des leptospires pour la lumière des tubules rénaux, notamment car l'urée serait leur principale source d'azote. Les leptospires pathogènes possèdent même une activité uréasique pour maintenir un pH alcalin qui leur est favorable. [42]

- La possibilité d'une pénétration intracellulaire, est un sujet controversé. Certains leptospires auraient été observés dans des cellules du parenchyme rénal ou hépatique, de manière *in-vivo* mais cela n'a pas été prouvé *in vitro.* [42]

- L'immunité acquise humorale est stimulée par le LPS et les protéines de la membrane externe. Les immunoglobulines vont permettre l'opsonisation puis la phagocytose des leptospires par les macrophages. L'immunité cellulaire, quant à elle, joue un rôle notamment dans la synthèse d'interférons gamma. [84]

➢ **<u>Facteurs propres à l'hôte ; réceptivité, sensibilité, défense</u>**

De nombreuses espèces animales sont dites réceptives, c'est-à-dire qu'une fois entrées dans leur organisme, les leptospires sont capables de s'y multiplier. Cependant tous les animaux ne sont pas sensibles à la maladie, ils peuvent juste héberger le germe, sans qu'il n'y ait une quelconque répercussion sur cet animal (par exemple chez certains rongeurs et lagomorphes). Les espèces sensibles quant à elles, pourront souffrir de la maladie, c'est le cas notamment de l'homme, des carnivores, des ruminants, des équidés et des suidés, qu'ils soient sauvages ou domestiques. [96] L'immunité innée serait stimulée via les TLR-2 et TLR-4 (*Toll like receptor 2 et 4)* à la surface des cellules immunitaires. Une étude a également montré que les souris, naturellement résistantes aux leptospires, peuvent devenir sensibles si un autre récepteur, le TLR-4, était muté. [84] Même chez les espèces dites sensibles, certaines se révèlent être plus gravement atteintes que d'autres, avec des symptômes plutôt aigus chez l'homme et le chien et plus souvent chronique chez les porcs et ruminants. [64]

Dans « Les données récentes sur la leptospirose » d'André-Fontaine et *al* en 1994, sont détaillés les facteurs de sensibilité du chien à la leptospirose.

- L'âge de l'hôte ; un animal très jeune ou âgé aura des conséquences plus importantes suite à l'infection par des leptospires.

- Le statut immunitaire de l'hôte ; s'il est immunodéprimé alors il sera plus sensible à l'infection leptospirosique.

- Le statut vaccinal de l'hôte ; Si l'animal est correctement vacciné alors il est moins susceptible de développer la maladie, ou avec des signes cliniques plus faibles. Cependant l'immunité est spécifique du sérogroupe inclus dans le vaccin, donc si l'infection fait intervenir un autre sérogroupe que le sérogroupe vaccinal, la protection n'est plus garantie.

- La réaction immunitaire de l'hôte ; est variable, propre à chaque hôte. Si elle n'est pas efficace, des signes cliniques importants seront présents, pouvant mener à la mort de l'animal. Si une réponse immunitaire efficace est mise en place, on peut espérer une guérison et une élimination des leptospires. Cependant les germes peuvent quand même échapper à la réponse immunitaire en colonisant les tubules rénaux. [61][16][50]

2. Les étapes de l'infection (chez une espèce sensible comme l'homme ou le chien)

➢ Phase de contamination : pénétration du germe dans l'organisme

Les leptospires pénètrent principalement par voie cutanéo-muqueuse. [8] Ceci regroupe la voie transcutanée (présence d'abrasions, d'excoriations ou de lésions plus profondes, voire une peau saine mais dont la perméabilité a été augmenté par un long séjour dans l'eau. Les zones de peau fine comme l'oreille ou les espaces interdigités semblent être également des voies d'entrée) ou muqueuse (buccale, oculaire, nasale et génitale). La transmission du germe de la mère au fœtus et lors du rapport sexuel est possible. [32][31] Il en va de même par ingestion d'aliments contaminés comme l'a montré une étude sur un chien thaïlandais, atteint de leptospirose à la suite d'ingestion de viande crue, ou un cas humain après ingestion de jambon en Suisse, mais ces cas de transmission par voie alimentaire sont exceptionnels. [90] [30] Le germe est rarement présent dans la salive, la morsure seule ne suffit bien souvent pas à transmettre des leptospires, cependant cela peut constituer une porte d'entrée pour la bactérie par la suite. [42] Le plus souvent, la contamination ne se fait pas au contact direct des animaux mais plutôt via des urines, des eaux contaminées et des végétaux souillés. [32] [92] [46]

➢ Phase d'invasion sanguine : bactériémie = leptospirémie

Une fois entrés dans l'organisme, les leptospires passent dans la circulation sanguine, où ils se multiplient. [32] Le sang est la matière virulente la plus infectieuse durant

cette phase. On parle alors de bactériémie et c'est à ce stade que nous utiliserons préférentiellement le sang comme échantillon à analyser pour faire le diagnostic de leptospirose. C'est le seul moment ou l'hémoculture sera possible. Cette bactériémie est une étape relativement courte. Chez les espèces les plus sensibles, elle ne dure pas plus de 8 jours après l'apparition des premiers signes cliniques [8], mais cela peut varier entre 3 et 10 jours. [84]

A ce stade, toutes les sécrétions ou excrétions peuvent être contaminantes car les leptospires, très mobiles, traversent facilement les endothéliums vasculaires. [8] Du fait de la présence de la bactérie dans le sang, les lésions vasculaires vont être les premières à apparaitre ; vascularites, saignements, parfois CIVD, trombocytopénie et une splénomégalie sera également notée. Cela variera selon la virulence de la souche et son action cytotoxique (notamment par les hémolysines). Selon C.E Greene (1984), les premiers signes généraux sont souvent de la fièvre, une léthargie et une anorexie.

Il faut noter que cette phase passe inaperçue chez la plupart des rongeurs. [8]

- **Phase de colonisation tissulaire : atteinte de divers organes**

Les leptospires se concentrent ensuite au niveau des organes cibles ; le foie et surtout les reins. D'autres organes peuvent être également la cible des leptospires, comme la rate, le cerveau, les poumons, les organes génitaux, le tube digestif, les yeux, etc. Les lésions vasculaires entrainent au niveau tissulaire des phénomènes ischémiques variables selon l'organe ; nécrose des tubules rénaux, myosite, méningite, etc.

Cette phase correspond également à une production importante d'anticorps spécifiques du sérogroupe infectant, d'abord sous forme d'IgM puis d'IgG, qui permettront l'osponisation et la phagocytose du germe par les macrophages. [96][66][3] Ces anticorps agglutinant ne sont malheureusement détectables qu'à partir d' une dizaine de jours après l'infection. [7] Cependant, les leptospires sont en partie à l'abri de la réponse immunitaire dans les tubules rénaux (mais aussi dans les yeux etc.), où ils peuvent rester jusqu'à plusieurs mois selon les souches. Les leptospires peuvent être émis dans les urines, d'où l'intérêt de récolter cette fois un échantillon d'urine pour le diagnostic. Cette leptospirurie apparait vers 10-15 jours après infection. [48]

A ce stade, le pouvoir de contamination sera en partie limité grâce à : normalement l'absence de leptospire dans le sang, l'inactivation des leptospires par les enzymes salivaires, et par l'acidité naturelle des urines des carnivores. Cependant une insuffisance rénale, entrainant fréquemment une alcalinisation des urines, peut permettre la survie des leptospires dans les urines. De la même manière, un reflux de bile peut venir neutraliser l'acidité due à un vomissement et permettre la survie des leptospires au niveau du tube digestif. [8]

La réponse immunitaire, cellulaire mais surtout humorale, qui sera mise en place, déterminera le devenir de l'infection. Si elle n'est pas suffisamment efficace, la maladie évoluera jusqu'à la mort, sinon l'élimination du germe aura lieu progressivement et une guérison sera possible. Il existe également d'autres cas, où la réponse immunitaire est efficace mais où le germe n'est pas entièrement éliminé, ou pas immédiatement car inaccessible, ceci explique les cas de portage chronique et les excrétions urinaires quelques temps après guérison apparente. Dans certains cas, la réponse immunitaire est telle que des répercussions immunopathologiques apparaissent comme l'uvéite, décrite essentiellement chez le cheval. [66]

Chez les rongeurs, cette phase est asymptomatique, cependant ils sont porteurs rénaux et excrètent la bactérie dans leur urines, probablement durant toute leur vie. [8]

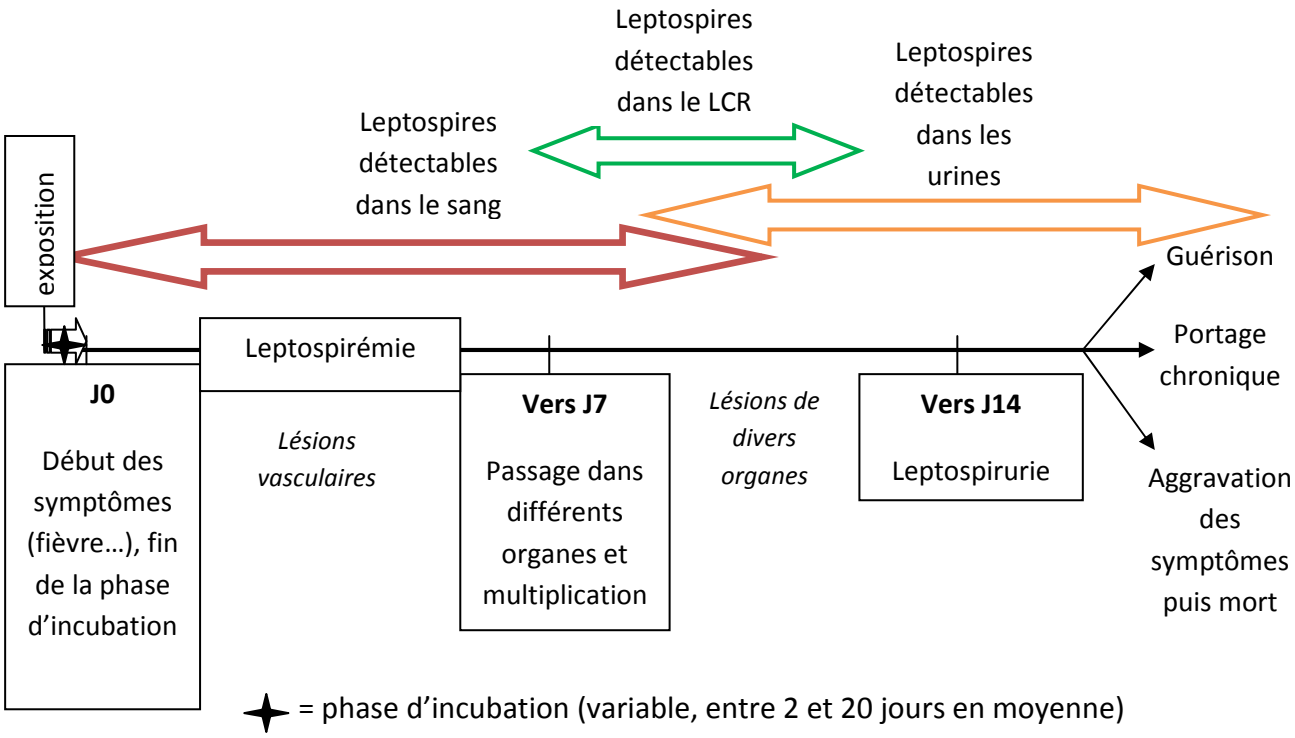


Figure 6 : Déroulement d'une infection leptospirosique de manière schématique. [66][16]

III. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

La leptospirose est une maladie infectieuse et zoonotique, importante à échelle mondiale. Des milliers de cas humains apparaissent chaque année dans le monde, on estime à environ 500 000 le nombre de cas sévères par an, ceci étant évidement sous évalué car très peu de pays des zones endémiques ont mis en place une surveillance épidémiologique et les outils diagnostiques ne sont pas toujours disponibles. Cette maladie est une maladie grave, le taux de mortalité peut atteindre jusqu'à 25% selon les régions. Les leptospires survivent dans le milieu et notamment dans les eaux souillées et stagnantes, mais ce sont certains animaux qui constituent le réservoir de la bactérie en permettant à celle-ci de se multiplier. [54]

La leptospirose a une répartition mondiale, touchant à la fois les pays industrialisés et ceux en voie de développement. L'incidence de la maladie est cependant plus élevée dans les régions tropicales où l'environnement est plus chaud et humide, propice à la survie des leptospires dans le milieu. [12] Les derniers rapports indiquent que le taux d'incidence est approximativement de 0,1 à 1/100 000 par an pour les climats tempérés et de 10 à 100/100 000, soit une incidence 100 fois plus élevée, en régions tropicales. Lors d'épidémie ou chez les personnes hautement exposées, l'incidence s'élève même à 100/100 000. [92] Cette maladie présente un caractère saisonnier, avec un pic estivo-automnal en zones tempérées s'expliquant par les chaleurs et intempéries de cette période, et pendant la saison des pluies pour les régions plus chaudes. [66]

La France présente l'incidence la plus élevée d'Europe concernant la leptospirose humaine, cependant l'analyse des données sérologiques, collectées entre 1920 et 2003, permet de mettre en évidence que cette incidence décroit lentement en France et dans d'autres pays développés. La leptospirose a disparu en Hollande, Belgique et Allemagne, mais au contraire, elle reste toujours un problème de santé publique en Espagne, au Portugal et au Royaume-Unis. Concernant la France, il y a eu une recrudescence de cas depuis 1930 jusqu'à ces vingt dernières années où l'incidence était élevée, mais la situation semble désormais s'améliorer lentement. On recense moins de 300 cas annuel pour la France métropolitaine, cependant l'incidence annuelle est 100 fois plus élevée aux Antilles et en Nouvelle Calédonie.

La France a depuis longtemps mis en place un système de surveillance passive grâce à l'Institut Pasteur, Centre Nationale de Référence (CNR) des leptospires,

qui réalise des diagnostics sérologiques de leptospirose par la technique MAT et qui répertorie les cas humains. [11] [73] Les demandes d'analyses qui lui sont envoyées doivent être couplées avec une fiche de renseignements permettant la réalisation d'analyses épidémiologiques (cf. Annexe 2). Malheureusement très peu de fiches sont ainsi envoyées et correctement remplies (En 2011, environ 244 fiches remplies pour 3033 dossiers traités, soit seulement près de 8% des cas). Ce centre réalise des diagnostics de routine, des investigations sur les cas suspectés et confirmés pour identifier les sources de contamination, et il transmet les données à la Société internationale de la leptospirose qui collecte les données à l'échelle mondiale. Cette surveillance permet de faire un bilan épidémiologique de la leptospirose en France et d'établir des stratégies d'intervention pour la santé publique et la santé vétérinaire. [93] Un centre national de référence pour la leptospirose animale existe également, basé dans l'enceinte de VetAgro Sup à Lyon. Il assure environ les mêmes fonctions, mais pour les cas animaux, et collabore étroitement avec l'Institut Pasteur. [49]

Tableau 5 : Evolution de l'incidence de la leptospirose humaine due au sérogroupe Icterohaemorrhagiae, et de la population en France entre 1920 et 2003 (données manquantes entre 1953 et 1970). [11]

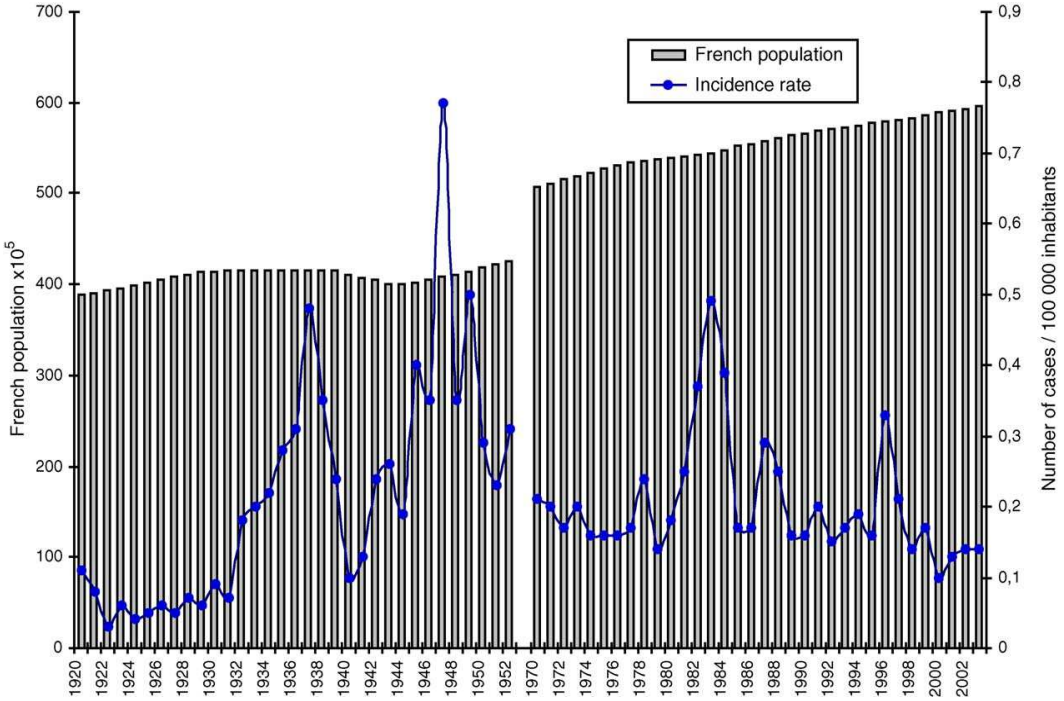
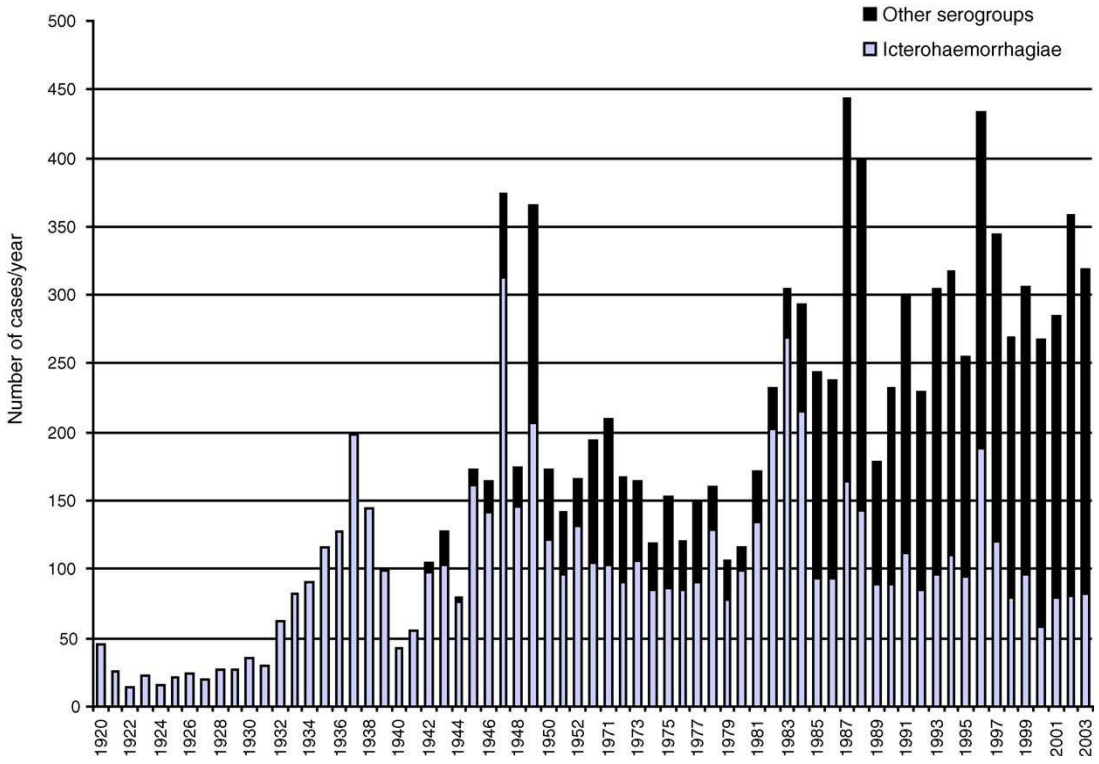
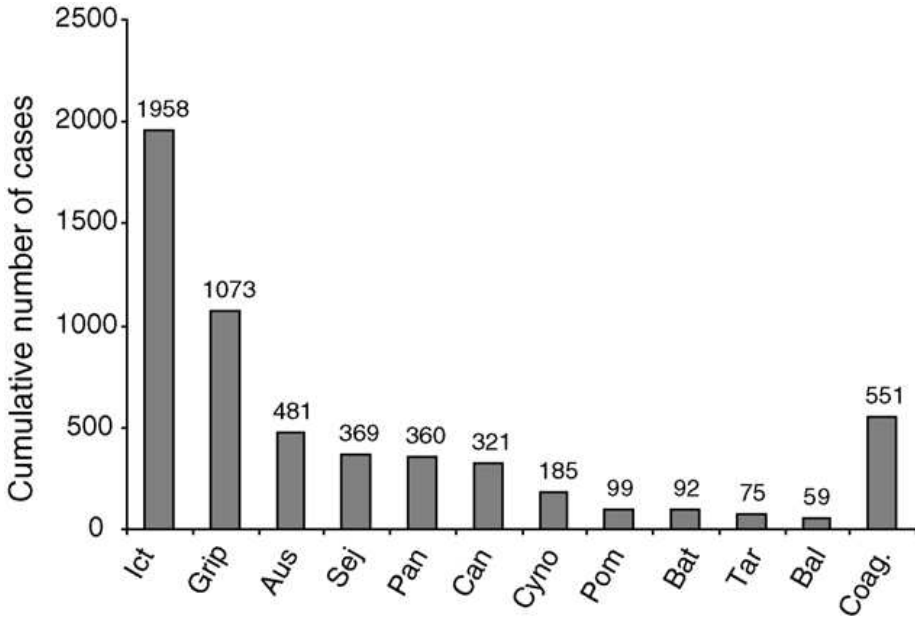


Tableau 6 : Nombre annuel de cas humains de leptospirose due à Icterohaemorrhagiae et d'autres sérogroupes, en France, entre 1920 et 2003. [11]



Le nombre de cas, dû au sérogroupe Icterohaemorrhagiae, est bien supérieur en 2003 qu'en 1920, cependant, la population française ayant augmenté, l'incidence est à peu près la même. On peut également noter que depuis 1985, 7 nouveaux antigènes ont été ajoutés au panel MAT, et cela a entrainé une augmentation du nombre de cas détectés depuis les années 80. Les sérogroupes les plus fréquents en France chez l'Homme sont, dans l'ordre décroissant ; Icterohaemorrhagiae (37.8%), Grippotyphosa (20.7%), Australis (9.3%), Sejroe (7.1%), Panama (6.9%), Canicola (6.2%) et Cynopteri (3.6%), mais cela peut varier légèrement d'une année à l'autre. [11]

Tableau 7 : Les sérogroupes représentés dans les cas de leptospirose humaine entre 1920 et 2003. [11]



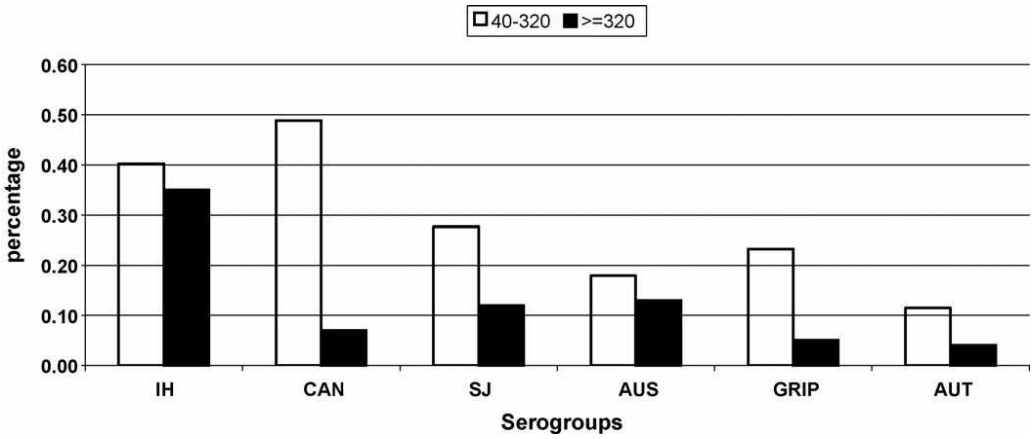
(Ict: Icterohaemorrhagiae, Grip: Grippotyphosa, Aus: Australis, Sej: Sejroe, Pan: Panama, Can: Canicola, Cyno: Cynopteri, Pom: Pomona, Bat: Bataviae, Tar: Tarassovi, Bal: Ballum, Coag: Co-agglutinines.)

En 2009, 757 cas humains ont été recensés en France, dont 197 en métropole et 560 en Outre-mer. Ce fût l'année avec le plus petit nombre de cas recensés parmi ces dix dernières années. [79]

On peut cependant parler de maladie ré-émergente car c'est une maladie connue depuis longtemps mais qui est en recrudescence chez l'homme et l'animal, notamment au Canada et aux Etats-Unis, où de nouveaux sérovars pathogènes font leur apparition. [19][49]

A titre comparatif, voici un tableau concernant les sérogroupes les plus fréquents chez le chien, selon une étude française de 2006 portant sur 2457 cas de chiens séropositifs au MAT et répertoriés sur 5 ans. Ce tableau, indique les séroprévalence en fonction d'un titre sérologique supérieur ou non à 320. Un titre supérieur, nous permet de nous affranchir des résultats positifs liés uniquement à la vaccination. On retrouve les mêmes sérogroupes que pour l'Homme en France, mais dans un ordre un peu différents. Cependant, cela renforce la démonstration d'une forte pression d'infection par le sérogroupe Icterohaemorrhagiae dans notre environnement et celui des chiens, à cause notamment des rongeurs. [6]

Tableau 8 : Séroprevalence de 6 sérogroupes sur 2457 chiens étudiés en France sur 5 ans, en fonction d'un titre sérologique supérieur ou non à 320. (IH = Icterohaemorrhagiae, CAN = Canicola, SJ = Sejroe, AUS = Australis, GRIP = Grippotyphosa, AUT = Autumnalis) [6]



2. Epidémiologie analytique

➢ Les sources de contamination

La source « originelle » des leptospires est principalement constituée par les urines d'animaux infectés. En effet, ces urines sont à l'origine de la contamination du milieu ; eau, sol etc. C'est à partir de ce milieu, dans lequel les leptospires ne font que survivre, que la plupart des hommes et animaux se contaminent. La contamination au contact direct d'un animal infecté est rare, cela se déroule généralement suite à l'émission d'urines contaminées conséquence d'une leptospirose avec atteinte rénale, ou lors de portage rénal chronique.

Il existe de très nombreux animaux susceptibles d'être infectés par les leptospires, dont environ 150 espèces de mammifères. [90] Tout animal infecté est une possible source de contamination, cependant les leptospires sont censés disparaitre de l'organisme par la suite, grâce à la réponse immunitaire mise en place par l'animal, et par un éventuel traitement.

Le vrai problème vient surtout des porteurs rénaux chez qui l'infection passe inaperçue, elle est asymptomatique, et pourtant il y a excrétion de leptospires dans les urines du fait de l'atteinte rénale chronique. Cette excrétion peut être intermittente ou continue et durer quelques mois jusqu'à des années voire toute une vie.

Le plus grand réservoir est ainsi représenté par certains rongeurs sauvages, porteurs sains mais excréteurs, notamment les rats et souris. Du fait de leur présence massive en tout lieu de la planète, de la difficulté

de les maitriser, et surtout leurs capacités à excréter un grand nombre de leptospires dans leurs urines, jusqu'à 10^8 bactéries par millilitre, les rongeurs constituent donc une source majeure d'infection. [92] [3]

La présence des leptospires dans les urines n'est possible qu'à condition que les urines soient à pH neutre ou alcalin, les leptospires ne pouvant survivre dans les milieux acides. Ainsi les urines naturellement basiques comme chez les herbivores, ou les urines de carnivores (normalement acides) alcalinisées par un régime alimentaire particulier ou lors d'affection rénale, présenteront un plus grand nombre de leptospires excrétés. [8]

Il peut paraitre curieux que les leptospires survivent si bien dans le milieu extérieur, loin de regrouper toutes les conditions idéales, alors que la culture de ces bactéries en laboratoire se révèle relativement compliquée. Cela ne fait en fait que souligner le rôle essentiel des animaux dans l'excrétion des leptospires dans l'environnement et l'entretien de ces germes infectant. [77]

- **Les facteurs de réceptivité et de sensibilité**

Nous avons vu que de nombreux animaux sauvages sont des réservoirs de leptospires. Ceci s'explique par le fait qu'ils sont réceptifs, c'est-à-dire qu'ils sont capables de multiplier le germe, et ce de manière prépondérante. Dans certains cas ils ne sont pas sensibles à la maladie. En plus du rat, nous pouvons citer en Franc ; les ragondins, les hérissons, les lapins etc.

D'autres espèces, en plus d'être réceptives, sont sensibles aux leptospires et donc peuvent déclarer la maladie ; l'homme, les carnivores, les ruminants, les équidés, les suidés et autres, tant sauvages que domestiques. [96] Ces animaux servent également de réservoirs, de manière plus ou moins efficace. Les porcs et les bovins par exemple, vivent en collectivité dans un espace confiné et excrètent une quantité abondante d'urines, d'où un risque de contamination supérieur pour les eaux aux alentours, comparativement à un chien. Cependant, le chien est beaucoup plus fréquemment en contact avec de nombreux hommes d'où un risque croissant de zoonose. [23]

Chaque espèce peut être infectée par différents sérovars, cependant, selon les régions du monde, certains sérovars semblent être adaptés à

leur hôte et l'infecter préférentiellement. Il y a donc une spécificité hôte-sérovar qui domine mais qui n'est pas exclusive. Ainsi l'hôte préférentiel de tel ou tel sérovars est défini comme réservoir naturel de ce sérovar, cependant tout animal peut être un réservoir pour un autre sérovar. On peut donc distinguer les hôtes réservoirs et les hôtes accidentels. Le chien fait par exemple partie des deux catégories, étant l'hôte réservoir de Canicola mais aussi hôte accidentel d'autres sérovars. [92] [48] [15]

Tableau 9 : Les principaux réservoirs naturels des sérovars les plus courants [12] [45] [84] [15] [77]

Réservoirs naturels	**Sérovars communément associés**
Chiens	Canicola
Bétail (Bovins, ovins)	Hardjo (> Pomona)
Porcs	Pomona (> Tarassovi) aux USA Icterohaemorrgagiae, Australis, Grippotyphosa en France
Chevaux	Bratislava
Rats	Icterohaemorrhagiae (> Copenhageni)
Souris	Ballum
Hérissons	Australis
Ragondins	Icterohaemorrhagiae, Australis
Ecureuils, ratons laveurs	Grippotyphosa

Le chien est défini comme le réservoir naturel du sérogroupe Canicola, et cela a été confirmé dans plusieurs pays européens car la prévalence de ce sérogroupe ne fait que diminuer depuis la vaccination, quasi-systématique des chiens, incluant ce sérogroupe. Comme beaucoup de chiens sont désormais régulièrement vaccinés contre la leptospirose avec les sérogroupes Canicola et Icterohaemorrhagiae, on peut s'attendre à trouver des anticorps agglutinants dirigés contre ces deux sérogroupes. Or lors d'une étude en France sur 2400 sérums canins positifs à la

leptospirose, la séroprévalence de Canicola est 20% plus faible que celle d'Icterohaemorragiae. Cette différence s'expliquerait par une exposition plus fréquente des chiens à des souches sauvages d'Icterohaemorrhagiae. La pression d'infection dans l'environnement est en effet plus grande pour Icterohaemorrhagiae à cause des animaux sauvages comme les rongeurs. A l'inverse, la pression d'infection de Canicola diminue car les chiens, réservoirs naturels de ce sérogroupe, sont vaccinés à grande échelle contre ce sérogroupe, et ils sont donc moins susceptibles d'en être porteurs.

Le rat surmulot (*Rattus norvegicus*) est lui réservoir du sérogroupe Icterohaemorrhagiae, cela a été prouvé car la plupart sont séropositifs pour ce sérogroupe mais surtout, ils ont la capacité de disperser la bactérie via leurs urines car ils sont porteurs rénaux. Ainsi, si près 50% des rats surmulots, des ragondins (*Myocastor coypu*) et des rats musqués (*Ondatra zibethicus*) sont séropositifs, seuls les rats surmulots (pour Icterohaemorrhagiae) ou musqués (pour Grippotyphosa) sont porteurs rénaux à 30%, contre seulement 5% pour les ragondins. Les rats constituent ainsi des réservoirs particulièrement efficaces pour les leptospires, permettant leur multiplication intense et la dissémination à grande échelle. [6]

En France, le ragondin n'est cependant pas à négliger non plus. Il est présent dans 80% des départements français avec une densité relativement élevée (jusqu'à 300 individus/km^2 selon les régions, comme en Poitou-Charentes). Du fait de son mode de vie particulier, en partie dans les eaux stagnantes, proche des habitats et des pâtures pour le bétail, il constitue également un réservoir idéal à partir duquel les leptospires, principalement des sérogroupes Icterohaemorrhagiae et Australis, sont disséminés. [68]

- **<u>Modes de transmission : direct / indirect et les voies de pénétration</u>**

La leprospirose peut se transmettre de deux façons, soit de manière directe à partir du contact avec un animal/homme infecté, soit de manière indirecte via l'environnement. La transmission directe bien que possible, reste relativement rare et se fait principalement lors du rapport sexuel, de la grossesse ou si un individu se fait uriner dessus par un animal infecté. Le plus souvent la transmission du germe est indirecte et se fait via un contact avec des eaux ou végétaux souillés. On peut ainsi parler de « maladie hydrique ». Cela explique que certaines professions ou activités de loisirs sont plus à risque que d'autres, en fonction de leur

exposition aux animaux infectés ou aux milieux aquatiques contaminés. [32] [48]

Ainsi du point de vue professionnel, les éleveurs, les vétérinaires, le personnel d'abattoir, les inspecteurs des viandes, les égoutiers etc. ont un risque accru du fait de leur contact direct avec un animal potentiellement infecté. [5] La leptospirose fait même partie des tableaux des maladies professionnelles n°19 (pour le régime général) et n°5 (pour le régime agricole). Cependant, les cas survenant en France sont de plus en plus liés aux loisirs. [38] Concernant ces loisirs, les risques concernent encore le contact animal, comme lors de la chasse, mais surtout l'exposition à des zones souillées, comme lors de la pèche, de baignades en eau douce, ou lors de canotage. [72]

Pour les voies de pénétrations, nous avons déjà vu que les leptospires pénètrent principalement par voie cutanéo-muqueuse ; c'est-à-dire par voie transcutanée (favorisée par la présence d'abrasions, d'excoriations, d'une peau fine ou ayant séjourné longtemps en milieu acqueux) ou muqueuse (buccale, oculaire, nasale et génitale). La transmission du germe lors de la gestation, par ingestion ou même par transfusion sanguine est également possible. [32] [8] [90] [92] [46]

IV. Lésions, formes et symptômes cliniques

1. Les formes de leptospirose chez l'Homme

La symptomatologie de la leptospirose présente un grand polymorphisme chez l'Homme, comme chez tous les animaux. L'incubation est généralement de 5 à 15 jours, mais varie entre 2 et 30 jours. Une forme asymptomatique est rapportée.

- **<u>La leptospirose non ictérique ou pseudo-grippale ; une forme subaiguë</u>**

Cette forme de leptospirose représente la majorité des infections par des leptospires chez l'homme, soit 80% des cas. Il s'agit d'une forme subclinique ou de sévérité faible à moyenne. Même s'il n'y a pas d'ictère, cette forme peut être due à L. Icterohaemorrhagiae.

Dans la majorité des cas, on retrouve des symptômes peu spécifiques;

- Un état fébrile biphasique d'apparition brutale, avec frissons, courbatures et fièvre à 39-40°C. On parle de syndrome pseudo-grippal, pouvant récidiver après 3-4 jours d'amélioration avec des symptômes plus intenses.
- Des douleurs musculaires, abdominales et maux de tête.
- Des suffusions conjonctivales, du purpura et des pétéchies sont souvent notées.
- Une éruption cutanée transitoire, type exanthème morbiliforme, y est présente dans un faible nombre de cas.
- Une hépato-splénomégalie.
- Une méningite aseptique, surtout chez les plus jeunes.

Cette forme de leptospirose ne dure en général pas plus d'une semaine et elle disparait spontanément dès la production d'anticorps protecteurs. Des récidives de fièvre et algies sont parfois observées.

La mortalité est quasi nulle pour la leptospirose anictérique, cependant des cas de mort suite à des hémorragies pulmonaires ont été décrits en Chine. [19] [66] [16]

➢ **<u>La leptospirose ictérique ou pluriviscérale ; une forme aiguë</u>**

C'est la forme la plus communément décrite dans la littérature, celle nommée également « maladie de Weil », car elle est classiquement due à L. Icterohaemorrhagiae.

C'est une forme moins fréquente, entre 5 des 10% des cas (plutôt 20% en France), et bien plus grave car les signes cliniques évoluent extrêmement rapidement, et les patients sont souvent pris en charge trop tard, ce qui explique un taux de mortalité relativement élevé entre 2 et 30% selon les zones géographiques, environ 8% en France. [66][92][16]

Les symptômes débutent d'abord par un syndrome pseudo-grippal comme précédemment décrit, puis 4 à 5 jours plus tard, apparaissent des signes d'atteintes divers ;

- Un ictère hémolytique dit « flamboyant » car il y a une surcoloration jaune des muqueuses, déjà congestionnées, par une

bilirubine conjuguée ou mixte. Ceci traduit une atteinte fonctionnelle du foie.

- Une insuffisance rénale aiguë (néphrite tubulo-interstitielle aiguë) très fréquente, dans 16 à 40% des cas. Elle se traduit cliniquement par une oligurie, voire anurie, hématurie et une modification des paramètres biochimiques. Elle est le signe d'un pronostic sombre et nécessite souvent une dialyse.

- Un syndrome méningé avec maux de tête, myalgie et raideur de la nuque, ainsi que des vomissements. Il s'agit d'une méningite lymphocytaire.

- Des hémorragies de type purpura, épistaxis, hémorragies digestives etc.

- Des troubles respiratoires pouvant être des signes d'appel ; toux, dyspnée, hémoptysie et détresse respiratoire. Des hémorragies pulmonaires, essentiellement intra-alvéolaires peuvent précipiter la mort du patient. Ces formes de leptospiroses pulmonaires se traduisant par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), sont notamment relativement nombreuses sur l'île de la Réunion. [41]

- Des atteintes cardiaques (myocardites, péricardites… avec choc cardiogénique), neurologiques et oculaires (uvéites) peuvent être rapportées. [48]

- Quelques rares cas d'avortement (fausse couche), de mort fœtale et néonatale ont été décrits. [66]

L'expression clinique de l'infection dépendra de la souche et du sérogroupe du germe, ainsi que des mécanismes de défense de l'individu. Les facteurs de gravités sont l'âge du patient (supérieur à 60 ans), l'insuffisance rénale aiguë, l'ictère, la myocardite et le SDRA. Certains sérogroupes auraient une expression clinique préférentielle, donnant lieu à des formes atypiques et graves ;

- Forme pseudo-grippale par Grippotyphosa et Hardjo.

- Formes fébriles comme la fièvre des 7 jours ou fièvre japonaise due à Hebdomadis et la fièvre des rizières due à Bataviae.

- Formes neurologique avec une dominance des symptomes nerveux à cause de Sejroë-hardjo.

- Forme purement méningée ; maladie des porchers due à Pomona, Tarassovi et la méningite canicolaire de Canicola. [48]

- Des formes uniquement rénales sont également décrites.

Le sérovar Copenhageni est ainsi, de manière significative, la cause la plus commune de leptospirose sévère chez l'homme, le taux de mortalité est très élevé, contrairement au sérovars Hardjo causant rarement la mort. [4]

Même si le rétablissement clinique est possible, des séquelles se font souvent sentir jusqu'à plusieurs années suivant l'infection. Fatigue, amaigrissement et changement comportementaux (confusion, perte de contrôle, schizophrénie etc.) sont assez fréquents. [55]

Dans tous les cas, la leptospirose peut se présenter sous des formes tellement variables avec des symptômes pas toujours très évocateurs, c'est pourquoi il y a nécessité de faire un diagnostic differentiel avec la grippe, les méningites virales, l'abdomen aiguë, les glomerulonéphrites… En zone tropicale, il faut éliminer en premier le paludisme et la dengue, et en métropole, toutes les infections virales, la légionellose, les bactériémies à bacille GRAM négatif et les infections à virus Hantaan. Actuellement, le diagnostic en humaine repose essentiellement sur les méthodes de biologie moléculaire et la sérologie pour le suivi. [3][16]

- **<u>Les cas de leptospirose chronique ou latente</u>**

L'existence d'infections chroniques à leptospires chez l'homme est mal connue, non documentée et mis en évidence essentiellement par sérologie. Des symptômes apparaissant tardivement après une première infection ont déjà été décrits. Un cas de méningite, avec des leptospires isolés dans le liquide cérébrospinale et dans les urines, a été rapporté consécutivement à une leptospirose ictérique. Les uvéites sont également considérées comme des séquelles chroniques faisant suite à une leptospirose aiguë chez l'homme. L'uvéite apparait à la phase immunologique de la maladie, dans un délai variant entre 3 et 6 mois en moyenne mais pouvant atteindre plusieurs années. Les leptospires peuvent ainsi être isolés à partir des yeux atteints d'uvéites, et l'ADN

amplifié à partir de l'humeur aqueuse. Des maux de tête peuvent également persister après une infection aiguë. [66][16]

2. Les formes de leptospiroses chez les animaux

➢ **Les formes suraiguës et aiguës**

Elles ont lieu chez des espèces animales très sensibles, comme le chien, et sont relativement proches de celles de l'homme pour les formes aiguës.

- La forme suraiguë ou fulminante : La mort survient brutalement en quelques heures. Les symptômes n'ont pas vraiment le temps de se mettre en place, il est donc difficile d'intervenir.

- Les formes fébriles aiguës : Elles sont principalement de trois sortes, mais elles peuvent se combiner. Chaque forme présente des symptômes qui lui est propre, avec cependant des signes communs à toutes ; fièvre, frissons, raideurs musculaires, troubles de l'hémostase etc. L'incubation est d'environ 5 ou 6 jours chez le chien, parfois moins en cas de gastro-entérite ou d'ictère.

  - Une gasto-entérite hémorragique avec hématémèse et méléna. Une insuffisance rénale aiguë se développent ensuite et d'autres lésions peuvent apparaitre ; myocardite, iridocyclite, encéphalite etc. La mort est alors quasi-inévitable.

  - Une atteinte hépatique (leptospirose ictéro-hémorragique ou ictère leptospirosique), se traduisant par un ictère flamboyant, des troubles digestifs et des hémorragies multiples. La présence de pétéchies est très évocatrice. Là aussi il y a apparition secondaire d'insuffisance rénale aiguë et de myocardite. Le taux de mortalité est aussi très élevé.

  - Une atteinte rénale (néphrite leptospirosique) avec insuffisance rénale subaiguë à aiguë ou syndrome urémique. Les symptômes associés peuvent être nombreux ; abattement, anorexie, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, déshydratation, oligurie ou anurie et bien sur polyuro-polydipsie. On retrouve fréquemment des troubles respiratoires, une asthénie, une uvéite et une myosite.

Une autre forme semble s'ajouter, de plus en plus observée ces dernières années en Europe, tant chez le chien que chez l'homme. Il s'agit de la forme pulmonaire, se manifestant par un SDRA et des hémorragies pulmonaires très importantes. Des troubles de l'hémostase intensifient les hémorragies intra-alvéolaires résultant de la nécrose des parois alvéolaires, du dépôt de fibrine et immunoglobulines intra-alvéolaires. L'évolution clinique est rapide, souvent mortelle. Une étude allemande a montré une forte prévalence de cette forme, supérieure à 80% des cas canins. [50][57].

Le foie et les reins sont les organes cibles des leptospires mais d'autres organes peuvent être atteints, comme chez l'homme. Les méningo-myélites leptospirosiques ne sont cependant pas encore décrites chez le chien, mais les atteintes cardiaques, nerveuses et oculaires, décrites dans de très rares cas.

On associe souvent les phénomènes d'ictère et d'hémorragie à L. Icterohaemorrhagiae et les néphrites à L. Canicola. Cela est souvent vrai, mais tous les sérogroupes sont capables de donner ces formes aiguës. Par exemple, des souches appartenant aux sérogroupes Autralis, Pyrogenes et autres, ont été isolées chez un chien mort de leptospirose ictéro-hémorragique.

La variabilité des signes cliniques s'explique essentiellement par l'importance de l'inoculum, la virulence de la souche, les défenses de l'hôte et de l'adaptation de la souche à ce dernier. [50]

Actuellement, les formes de leptospirose chez le chien, sont généralement moins sévères et associent hépatite avec ictère et insuffisance rénale.

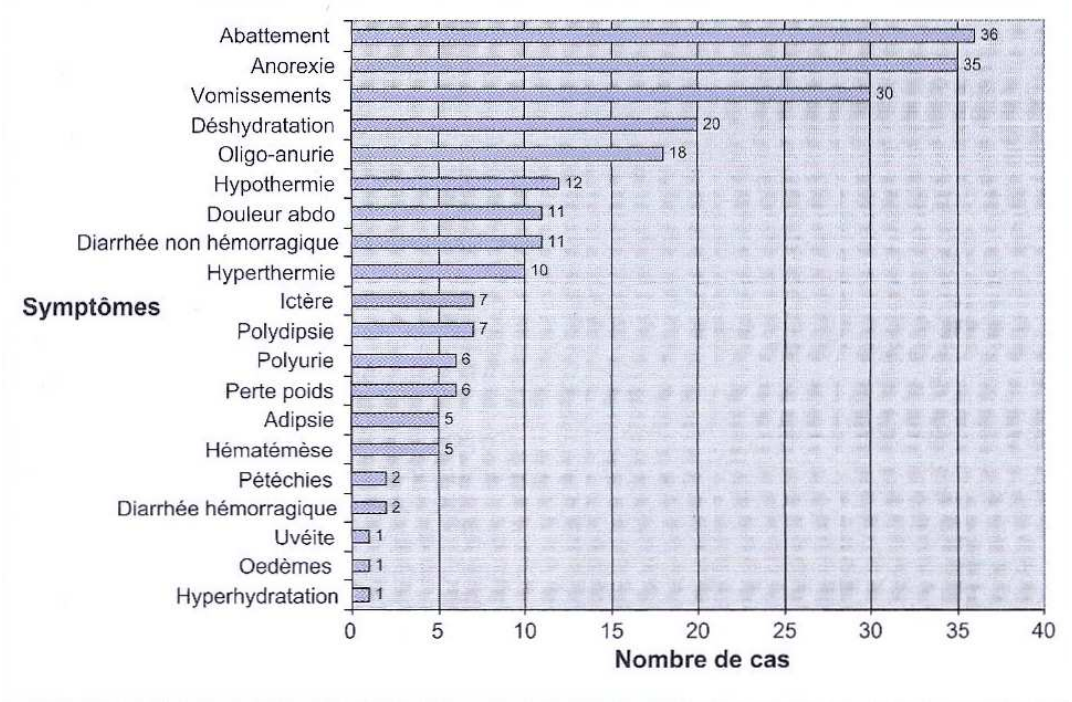


Figure 7 : Les principaux symptômes présents chez les chiens atteints de leptospirose, de l'étude [49]

Dans le cas de la gerbille de Mongolie, elle est également sensible à la plupart des leptospires et présente des formes semblables à celles du chien. Il en est de même avec les hamsters et les cobayes mais uniquement lors de leur six premiers mois, car ils deviennent résistants par la suite.

Ces formes sont bien souvent létales en l'absence d'un traitement adéquat initié précocement. [7][8][90][23][70]

Chez le bétail, les formes aiguës sont rares, elles se retrouvent plutôt chez les jeunes (L. pomona chez le veau) et se traduisent par une forte hyperthermie (proche des 42°C), un ictère, une hémoglobinurie, une hématurie et une évolution rapide vers le mort dans environ 15% des cas. L'autopsie révèle un cadavre ictérique avec une distension de la vésicule biliaire ; une splénomégalie et une glomérulopathie aiguë. [21][45][5]

Chez le cheval, la description des signes cliniques est moins détaillée. En effet, si le cheval est sensible aux leptospires, il n'exprime pas autant de signes cliniques que les autres espèces. En effet, au fil des années, de plus en plus de formes cliniques ont été décrites ;

- Syndrome hémoglobinurique avec hyperthermie, anémie et ictère, rare (5 cas confirmés sur 6 suspicions)
- Syndrome hépatoméningé (7/14)
- Syndrome hépatique ; hyperthermie,ictère, azotémie (62/126)
- Syndrome typhique ; anémie sans azotémie (88/169)
- Forme rénale avec néphrite tubulo-interstitielle
- Forme abortive (13%) ; avortement tardif après 9 mois de gestation

Parallèlement à ses formes, les uvéites récidivantes ont beaucoup été décrites dans cette espèce, s'expliquant par des phénomènes immunologiques, les leptospires et la cornée, partageant des antigènes communs. [24]

➢ **Les formes subaigües ou chroniques**

Les rongeurs sont tous réceptifs aux leptospires mais ils sont pour la plupart peu ou non sensibles. C'est le cas des rats et des souris sauvages qui peuvent être infectés sans que cela ai un impact sur leur santé, l'infection est asymptomatique. Cependant, près de 40% des rats surmulots sauvages (*Rattus norvegicus*) sont excréteurs de leptospires à cause du portage rénal.

Les lagomorphes (Lapins etc), peu sensibles présentent une infection du même genre. En ce sens, on peut définir cette forme de leptospirose comme subclinique ou chronique. [8]

Chez le bétail, la leptospirose est le plus souvent inapparente, mais certains signes cliniques peuvent être présents, la forme varie selon l'âge, le sexe, l'immunité mais elle est essentiellement subaiguë. L'incubation est d'environ 15 jours.

Chez les bovins, la forme chronique touche surtout les femelles gestantes. On peut noter une hyperthermie modérée avec une chute de la production lactée (20-25%), des mammites, des avortements, de la mortinatalité et de la stérilité. Le lait est souvent très épais, la mamelle flasque. Les avortements surviennent surtout chez les génisses, durant le dernier tiers de gestation, avec une incidence plus importante entre

octobre et janvier. Les vaches guérissent relativement vite et la production lactée retrouve la normale en une quinzaine de jours. [20][t5] Certaines complications vers une forme ictéro-hémoglobinurique peuvent être observées.

Chez les chevaux, une grande partie des infections par les leptospires demeurent inapparentes. [24]

Chez les porcs, on peut observer un ictère mais surtout des problèmes de reproduction : retours en chaleur, avortements tardifs, momification, mortinatalité, naissance de porcelets anormaux. La présence de lésion est très rare. [45][62]

Chez les ovins, on retrouve surtout des avortements en fin de gestation, une agalaxie, parfois un syndrome hémolytique et également une photosensibilisation en cas d'atteinte hépatique. [21]

Chez le chien, il existe des formes asymptomatiques peu connues et des formes d'insuffisances hépatiques et rénales chroniques dues notamment aux sérogroupes Australis, Autumnalis, Pyrogenes, Serjroë et Grippotyphosa. [8]. Les leptospiroses chroniques du chien, c'est-à-dire évoluant depuis plus de 3 semaines, sont moins décrites et plus difficiles à diagnostiquer, surtout que les signes cliniques peuvent apparaitre chez des chiens vaccinés. En effet la vaccination, permet d'éviter l'apparition de la maladie ou de ses formes létales mais un animal vacciné « correctement » peut présenter tout de même des signes cliniques, surtout s'il s'agit d'une souche virulente ou que la dose infectieuse est massive. [26] Une seule étude a réussi à montrer la présence de l'agent infectieux dans des foies de chiens beagles présentant les signes d'une hépatite chronique. 9 des 16 foies atteints d'hépatite chronique étaient positifs pour la leptospirose par méthode d'immunohistochimie, et 6 foies sur 16 par isolement direct de la bactérie. Cependant, prouver que les leptospires sont la cause de l'hépatite chronique et non pas les séquelles d'une ancienne forme aiguë, n'est pas chose aisée. [50] En effet, le plus souvent, des formes chroniques font suite à une infection aiguë car des bactéries survivent dans les cellules du foie et du rein de manière silencieuse, constituant un risque zoonotique puis causant insuffisances hépatiques et/ou rénales quelques semaines ou mois plus tard. La leptospirose chronique n'est donc pas à négliger chez le chien lors de syndrome polyuro-polydipsie d'origine inconnue. Quelques cas plus rares de répercussion sur la reproduction du chien sont également décrits, comme chez les espèces de production. Une leptospirose chronique peut,

dans certains cas, se manifester par des avortements et de la mortinatalité, il faut donc y penser quand des agents étiologiques classiques du type herpes virus, n'ont pas été identifiés. [6]

Cas particulier du chat : Peu d'études portent sur la leptospirose chez le chat, il y a donc peu de données sur ce sujet, cependant il semblerait que l'affection soit asymptomatique, même si le développement d'une maladie existe mais reste extrêmement rare. [8] Il a été prouvé que les chats étaient naturellement exposés et parfois infectés par différents sérovars de leptospires, cependant la manifestation clinique de ces infections est controversée car le chat serait une espèce réceptive mais relativement résistante. [90] La séroprévalence a été mesurée à 10% en Ecosse, et 20% en Allemagne. Une étude menée en Grèce, dans un hôpital félin a tenté d'étudier ce sujet. 99 chats ont été répartis en 2 groupes ; un groupe de chats présentant des maladies systémiques ou localisées et un groupe de chats en bonne santé. De nombreuses données ont été collectés auprès des propriétaires afin de mettre en évidence d'éventuels facteurs de risque; âge, sexe, race, mode de vie, contact avec les chiens, les rongeurs, les oiseaux, le bétail... Après des tests sérologiques (MAT), utilisant des sérovars similaires à d'autres études portant sur les chats, 33 chats sur les 99 ont été diagnostiqués séropositifs, soit 35% du groupe malade et 31% du groupe apparemment sain. Aucune différence significative n'a ainsi pu être mise en évidence, entre les chats malades et ceux en bonne santé. Cela montre cependant que les chats sont hautement exposés aux leptospires et que la plupart du temps, l'animal reste asymptomatique. On ne peut donc pas conclure si les maladies observées sont liées aux leptospires ou non. Les chats réagissaient positivement le plus souvent avec le sérogroupe autumnalis sérovar Rachmati. Cette séroprévalence est significativement plus grande chez les chats âgés et ceux n'étant pas en contact avec les chiens. Cela semble juste suggérer qu'un chat âgé, est plus longtemps exposé au germe, d'où une seroprévalence plus importante chez les vieux chats. De plus, cela prouve que les chats vivants dehors ou au contact des chiens n'ont pas plus de risque d'infection. De plus, on peut alors imaginer l'existence d'autres réservoirs, non connus pour le moment, ou des modes de transmission différents chez le chat (rôle hypothétique d'insectes ou d'invertébrés en tant que vecteurs). [71]

D'autres études sont plus en faveur d'une répercussion clinique de la leptospirose chez le chat, comme des lésions hépatiques et rénales se traduisant notamment par une polyuro-polydipsie (PUPD). Ainsi dans une

étude de 2004, 48% des 98 chats étaient séropositifs aux leptospires dont 14 chats sur 16, présentant une PUPD, contre 32/80 sans PUPD. La relation entre séropositivité et PUPD apparait alors comme significative. La séroprévalence massive du sérogroupe Canicola dans plus de 55% des cas, pose à l'inverse de l'étude précédente la question de la transmission du germe par cohabitation avec un chien. [6] Un autre article rapporte un cas de leptospirose chez un chat britannique, qui à l'autopsie présentait des hémorragies multiples, diffuses, et du liquide jaune paille anormalement abondant dans les cavités thoraciques et péritonéales. Les examens histologiques ont confirmé les hémorragies localisées au cerveau et aux poumons, et ont montré une nécrose hépatique centro-lobulaire. De plus, des leptospires ont été mis en évidence dans différents tissus grâce à des sérums anti-leptospires ou par imprégnation argentique. [22] Pour conclure, il reste encore beaucoup à explorer dans le domaine de la leptospirose féline.

3. Lésions et conséquences sur les paramètres biochimiques

- **<u>Les principales lésions décrites</u>**

Concernant les vaisseaux sanguins, les lésions endothéliales présentes dès les premiers jours de l'infection, auront des répercussions à distance avec des lésions ischémiques au niveau des principaux organes, la mise en place de CIVD et d'œdèmes tissulaires. [46]

Au niveau rénal, les leptospires se multiplient et persistent dans les cellules épithéliales des tubules rénaux. Les leptospires sont visibles dans la lumière des tubules, la bordure en brosse des cellules tubulaires est dénudée et leur membrane basale est épaissie. [66] Il y a libération de cytokines suivie du recrutement de cellules inflammatoires, pouvant aller jusqu'à la nécrose des tubules avec une glomérulonéphrite. La néphrite peut être responsable d'une insuffisance rénale aiguë, mais des néphrites interstitielles peuvent être également présentes en cas de maladie chronique.

Une étude de 1998, portant sur l'expression de différents composants de la membrane externe des leptospires durant une infection rénale chez des hamsters, illustre relativement bien les lésions rénales. Des coupes de reins de hamsters infectés avec une culture dérivée de *L. kirschneri*, sont analysées histologiquement. [413]

Voici la description des images ci-dessous :

B : Après dix jours d'infection, l'architecture du cortex et de la medulla est intact, cependant presque tous les glomérules sont de taille diminuée, ils semblent contractés. L'espace glomérulaire est lui élargi, et il contient parfois une substance protéique. Aucune cellule inflammatoire n'est par contre présente dans ces espaces.

On note la présence d'une substance protéique mélangée avec des érythrocytes dans les tubules rénaux.

Il y a une congestion des vaisseaux, avec par endroit un infiltrat de lymphocytes et de cellules plasmatiques autour des grosses artères, ce qui n'est pas le cas des plus petites.

A : Après 28 jours d'infection, on note un infiltrat cellulaire mixte, composé de cellules plasmatiques, de lymphocytes et de monocytes, principalement dans le cortex rénal, autour des vaisseaux de taille moyenne. Cependant cela ressort encore mieux autour des petites artères et artérioles. Les glomérules sont toujours contractés avec un espace glomérulaire rempli de substance protéique.

C : La coloration argentique des coupes de reins à 28 jours post-infection, met en évidence que certains tubules du cortex contiennent une quantité élevée de leptospires le long des parois des tubules.

D : Sur certains champs, on peut voir un unique leptospire coloré lorsque ceux-ci se répartissent dans toute la lumière du tubule rénal.

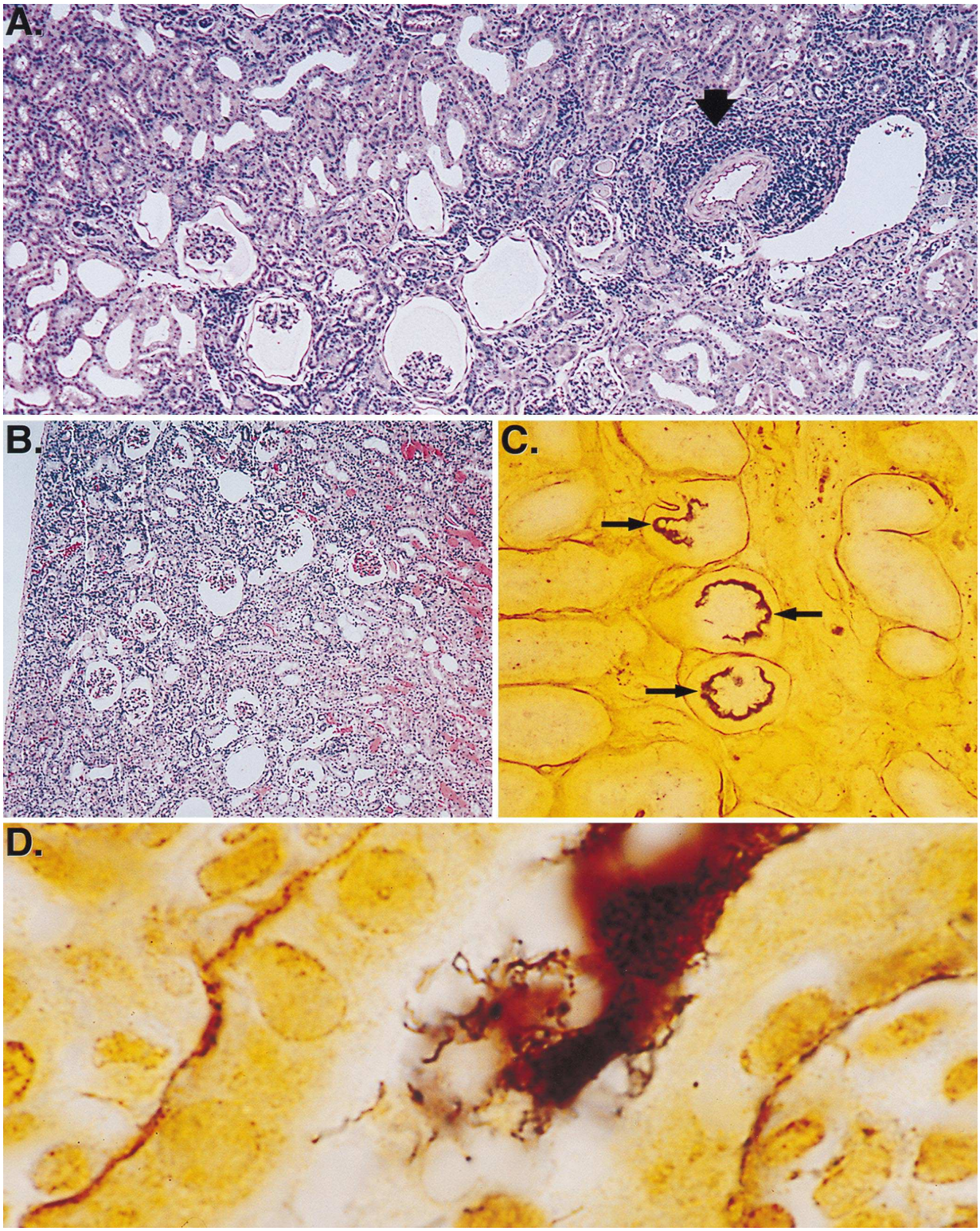


Figure 8 : Coupes histologiques de reins de hamsters infectés par une culture de leptospires dérivée de *L. kirschneri*. (C et D ont subit une coloration argentique) [13]

Au niveau du foie, les lésions d'ischémie sont responsables d'une nécrose centro-lobulaire et de dégâts cellulaires. S'ajoute à cela, l'occlusion des canalicules biliaires et du canal cholédoque qui aggrave la mise en place

de l'ictère. En plus de la simple nécrose, des lésions inflammatoires de type hépatite neutrophilique périportale sont rapportées. L'inflammation du foie est variable, on trouve des hépatiques aiguës ou chroniques. [46] Une hyperplasie avec hypertrophie des cellules de Kupffer a été mise en évidence, ainsi que des images d'erythrophagocytose. [66]

De même, les lésions pulmonaires sont prioritairement dues à des hémorragies, consécutives à des brèches vasculaires et des vascularites.

L'invasion du liquide cérébrospinal par les leptospires, au pouvoir pro-inflammatoires, est responsable de l'apparition de la méningite. [46]

- **Les modifications des paramètres biochimiques**

Cf. paramètres biochimiques sanguins page suivante

V. Diagnostics

1. Diagnostic clinique et examens complémentaires (exemple du chien)

Au regard des données épidémiologiques et des signes cliniques évocateurs, on peut facilement suspecter une leptospirose. Cependant à cause du polymorphisme considérable de cette maladie, des examens complémentaires doivent être effectués, principalement pour investiguer une atteinte hépatique ou rénale et pour s'informer des conséquences hématologique de la bactériémie. [7]

- **Paramètres hématologiques**

L'analyse des résultats hématologiques est difficile car ils sont très fluctuants et peuvent se situer par moments dans les valeurs usuelles. Cependant, comme lors de tout phénomène septicémique, une leucocytose est observée, après une légère leucopénie présente dans les premiers jours. Cette leucocytose peut être très élevée et s'explique surtout par l'augmentation du nombre de polynucléaires. Une lymphopénie est rapportée.

Une anémie régénérative faible à modérée est constatée de manière transitoire. Lors d'hémorragies gastro-intestinales ou pulmonaires, des anémies plus sévères peuvent être présentes.

Chez plus de 58% des chiens infectés, une thrombopénie brutale et importante est observable très tôt, dès le troisième jour environ, puis une normalisation s'effectue par la suite. [7] [90]

- **Paramètres biochimiques sanguins**

Pour investiguer l'atteinte rénale, c'est l'urée et de la créatinine sériques qui sont les plus indicatifs, et qui montrent une atteinte en cas d'augmentation importante et simultanée de ces deux paramètres. Selon les études, ces paramètres seraient modifiés dans 57 à 90% des cas chez des chiens infectés.

Concernant le foie, le marqueur de la cytolyse chez le chien est l'ALAT (alanine aminotransférase). Une augmentation des ALAT correspond à une lyse des hépatocytes, compatible avec la nécrose centrolobulaire du foie décrite dans les formes hépatiques aiguës. Pour étudier la fonction hépatique, c'est la bilirubine totale et conjuguée ainsi que les acides biliaires sériques à jeun et postprandiaux qui sont utilisés. Une augmentation de la bilirubine conjuguée est le signe d'un ictère soit d'origine pré-hépatique (hémolyse), hépatique (comme lors d'hépatite) ou post-hépatique (affection des voies biliaires notamment). En cas d'ictère post-hépatique, les PAL (phosphatases alcalines) seront également augmentées. L'augmentation de la bilirubine totale est en faveur d'une affection hépatobiliaire. L'augmentation des acides biliaires montre un dysfonctionnement hépatique dû soit aux lésions des hépatocytes soit à une diminution de la vascularisation hépatique. [7][90]

Lors de troubles musculaires et myalgies intenses, l'augmentation de la CK (créatine kinase) peut être observée, traduisant les lésions de myosite. [90]

- **Ionogramme**

Le ionogramme peut subir des modifications du fait des pertes gastro-intestinales et rénales. Les endotoxines des leptospires inhiberaient les pompes $Na^{+/}K^{+}$ ATPasiques du néphron, ce qui engendrerait des pertes rénales responsables d'une hyponatrémie, hypochlorémie, hyperphosphatémie et hypokaliémie marquée sauf chez les chiens avec oligurie ou anurie, qui sont en hyperkaliémie.

- **Analyse d'urines**

L'atteinte rénale entraine des modifications au niveau de l'urine. Isosthénurie, parfois hyposthénurie, glucosurie, protéinurie, hématurie, bilirubinurie, pyurie et cylindrurie sont rapportées.

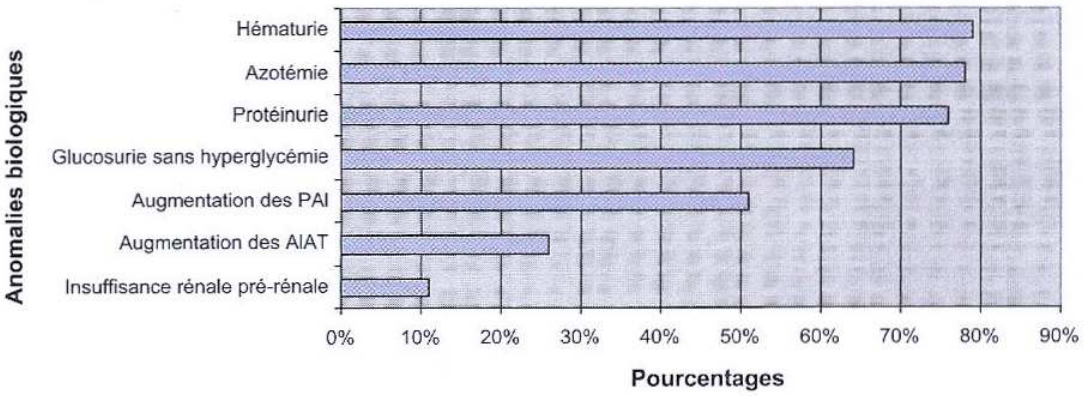


Figure 9 : Les modifications biologiques observées chez des chiens atteints de leptospirose, dans l'étude [49]

2. Diagnostics spécifiques

- **Diagnostic direct ; mise en évidence des leptospires dans les tissus**

Différents échantillons peuvent être prélevés pour observer des leptospires ; des fluides de l'organisme (sang, urines, lait, liquide cérébrospinal, péritonéal ou thoracique) ou des organes internes (rein, foie, poumon, cerveau, appareil génital etc.) : [76]

- Le sang, est l'échantillon le plus approprié, il contient des leptospires durant la phase de leptospirémie, qui pourront être mis en culture durant les dix premiers jours de la maladie. Le sang doit être collecté de manière aseptique sur tube hépariné pour la culture (tube sec pour une sérologie, tube EDTA pour la PCR).

- Les urines et le cortex rénal sont exploitables durant la phase de leptospirurie, à partir d'une dizaine de jours suivant les premiers symptômes. Le recueil des urines après un traitement diurétique, augmenterait les chances de détecter des leptospires. Les individus porteurs peuvent excréter des leptospires dans leurs urines pendant plusieurs années de façon intermittente. Ainsi, trouver des leptospires dans les urines, sans symptôme associé ni sérologie effectuée, traduit un état de porteur et non pas

forcément une infection aiguë. A l'inverse, l'excrétion étant intermittente, ne pas trouver de leptospires dans les urines, indique que l'individu n'excrète pas une quantité suffisante de leptospires pour être détectés au moment du test. Dans certains cas, comme par exemple lors du retour d'un étalon ayant été infecté dans son élevage, l'obtention de trois tests sur les urines, successivement négatifs, à sept jours d'intervalle, objective le fait qu'il n'y ai plus d'excrétion de leptospires dans les urines. Les urines acides peuvent nécessiter l'ajout de base dans le milieu en cas de culture.

- Le liquide cérébrospinal, peut être intéressant à étudier, mais cela n'est possible globalement que dans la première semaine de la maladie.

- Des tissus ou organes peuvent être utilisés post mortem, pour mettre en évidence des leptospires, principalement par la mise en culture. La présence de leptospires dans des organes de fœtus mort-né ou avorté, permet par exemple de diagnostiquer une infection aiguë du fœtus résultant d'une leptospirose chronique chez la mère.

Ces prélèvements seront exploitables à condition qu'il n'y ai pas de résidus d'antibiotiques et qu'ils soient récents (cela limite l'autolyse).

Il faut noter que si les échantillons ne peuvent pas être acheminés rapidement au laboratoire d'analyses, il est conseillé de les garder à 4°C pour éviter l'envahissement par les autres bactéries et l'autolyse des tissus. [76] [92] [39]

Il est possible d'observer directement des leptospires, mais dans certaines conditions. En effet, les leptospires sont extrêmement fins, cela se fait en laboratoire, par microscopie à fond noir. Sauf préparation spéciale, les leptospires sont mis en évidence, mais l'on ne peut pas en déduire le sérovar. Une sérologie est donc à réaliser en parallèle. Le prélèvement doit être extrêmement récent, frais (de quelques heures) pour éviter la lyse des leptospires. La lecture est difficile, nécessite de l'expérience et la confusion est possible avec des filaments de fibrine, des débris etc. La spécificité de cette méthode est donc relativement faible.

Sa sensibilité est également relativement faible ; on estime qu'il faut 10^4 leptospires/ml pour qu'un de ces leptospires soit décelable par champs, avec microscope à fond noir. La sensibilité du test peut être augmentée

grâce à des techniques d'immunofluorescence (sur urines, eaux, sol etc.) ou d'immunohistochimie (sur urines et sang). [66]

La recherche directe des leptospires, sans passer par la mise en culture, est une technique utile lorsque l'échantillon prélevé est impropre à la culture ou si un diagnostic rapide est nécessaire. Cependant, lors d'individus porteurs, le nombre de leptospires mis en jeu étant moindre, cette technique est moins appropriée. [7] [76]

La mise en évidence du germe peut également se faire par inoculation à de jeunes cobayes ou hamster sensibles. Cette pratique, longue (sur 4 semaines environ pour un résultat catégorique) et peu éthique, est de plus en plus rarement utilisée. [103]

- **Diagnostic direct par mise en culture et isolement**

Cette technique permet d'établir un diagnostic de certitude. Le prélèvement une fois effectué doit être mis en culture le plus rapidement possible. La culture est délicate, elle se fait dans des milieux spécifiques pour leptospires, et elle est surtout longue, entre deux et quatre semaines, voire plus, ce qui explique la confirmation parfois tardive par cette méthode. La culture peut être initiée à partir du sang ou d'urines prélevées de manière la plus aseptique possible, généralement par cystocenthèse pour les urines, mais aussi à partir de divers tissus et organes.

L'isolement et l'identification des leptospires prennent du temps, et se font dans des laboratoires de référence. [7][76]

La mise en culture est essentielle avant l'isolement et l'identification des leptospires. L'identification se fait soit par des méthodes sérologiques, soit par des techniques moléculaires. C'est une étape incontournable pour connaitre de sérovars précis et faire de l'épidémiologie. [66]

- **Diagnostic direct par PCR**

C'est un test récent, basé sur la réaction de polymérisation en chaine (PCR), une méthode d'amplification du génome de l'agent pathogène. Ce sont les données apportées par le séquençage des génomes des leptospires qui ont permis le développement du diagnostic par PCR. Ainsi,

dans un échantillon donné, des fragments génomiques spécifiques de leptospires peuvent être mis en évidence. [7]

On utilise pour cela des amorces (courtes séquences de nucléotides spécifiques au genre *Leptospira* ou même spécifique de certains sérovars, visant en général les gènes codant l'ARNr 16s ou 23s, les gènes lipL32, fib1, secY, gyrB, rrs d'autres éléments répétés dans le génome [66] [39]) en présence de nucléotides et d'une enzyme active à haute température, l'ADN polymérase. Après des cycles alternant hautes et basses températures, on obtient un grand nombre de séquences d'ADN leptospirosique. La PCR est bien souvent associée à une hybridation avec des sondes permettant la détection par fluorescence. [92]

La PCR se fait généralement sur sang ou urines mais cela peut éventuellement se faire sur le liquide cérébrospinal, l'humeur aqueuse ou d'autres tissus. [66] Un procédé magnétique particulier, de préparation des échantillons d'urines avant la PCR, semble être prometteur. Celui-ci utilise des billes magnétiques recouvertes d'anticorps anti-leptospires permettant d'augmenter la détection des leptospires dans les urines. [76]

La PCR est une méthode rapide (résultats dans la journée), permettant un diagnostic précoce (avant la séroconversion), qui ne nécessite pas l'intégrité des cellules, c'est donc un outil diagnostique très intéressant. Etablir un diagnostic précoce permet d'augmenter l'efficacité du traitement et les chances de survie, mais également de limiter l'extension de l'infection au sein d'une population. De plus, c'est un outil diagnostique relativement sensible et spécifique. La limite de détection des leptospires par PCR est d'environ 10^3 bactéries/ml. [7][95] [39]

La PCR sur urines fraichement émises peut être considérée comme la meilleure méthode. En effet, selon une étude, la PCR sur urines fraiches serait deux fois plus sensible que la méthode par culture. Les leptospires seraient ainsi détectés dans 90% à 100% des échantillons, et de manière précoce (avant les 14 jours décrits comme début de leptospirurie). Etrangement, la PCR sur urines donnerait des résultats positifs précoces contrairement aux PCR sur sérum, positives dans seulement 29% des cas. De plus, même chez les patients ayant déjà reçu un traitement antibiotique, des leptospires sont encore détectés dans les urines. [10] [63]

Cette méthode PCR n'est cependant pas parfaite, dans une étude, la culture et la PCR étaient positives dans respectivement 48 et 62% de cas

confirmés de leptospirose, alors que la sérologie était positive à 97%. [20] De plus, certaines approches peuvent donner des résultats faux-positifs, comme la méthode décrite par Merien. Cette méthode permet d'amplifier un fragment, de 331 paires de bases, du gène codant l'ARNr 16s, gène existant chez les leptospires pathogènes ou non. Ainsi, la contamination d'un prélèvement par des leptospires saprophytes donnera un résultat faussement positif. Des procédés de PCR plus spécifiques aux leptospires pathogènes ont été décrits ultérieurement, comme l'approche de Gravekamp qui utilise deux paires d'amorces pour détecter tous les sérovars pathogènes. [66]

Il faut également noter qu'une PCR positive chez un animal ayant déjà commencé un traitement antibiotique, peut signifier la présence de leptospires dans l'organisme, mais sous une forme non viable, les leptospires étant tués mais pas encore totalement éliminés, le risque zoonotique n'est alors plus présent. [90]

- **Diagnostic indirect ; la sérologie**

La sérologie ne permet non pas une mise en évidence directe des leptospires, mais elle révèle la présence d'anticorps anti-leptospires.

Cette technique est efficace et est très employée actuellement, c'est même la technique de laboratoire utilisée le plus fréquemment pour confirmer un diagnostic clinique, ou faire de l'épidémiologie et connaitre la prévalence dans une population. Cependant le principal défaut de cette méthode, est que les anticorps anti-leptospires ne sont détectables qu'à partir de 7-10 jours post-infection environ. Dans le cas des formes aiguës, il est donc nécessaire de mettre en place un traitement avant même la confirmation par les résultats sérologiques. Si la clinique, l'épidémiologie et les examens complémentaires nous permettent de fortement suspecter une leptospirose, alors la thérapeutique doit être initiée au plus vite. Ce n'est pas le cas dans les formes d'évolution plus lentes, comme dans les formes chroniques, ou la sérologie sera très informative. Dans certains cas de portages chroniques, le titre en anticorps peut être tellement bas, qu'il ne sera pas détectable. La mise en évidence directe des leptospires dans les urines ou les organes génitaux par exemple, plus sensible, peut s'avérer utile. Pour la sérologie, encore faut-il pouvoir différencier des anticorps post-vaccinaux de ceux post-infectieux, notamment chez le chien où la vaccination est très répandue.

- Le MAT (test d'agglutination microscopique ou de microagglutination) est le « gold standard », la référence en matière de sérologie pour les leptospires. C'est une méthode facilement accessible et surtout très peu chère. Le sérum à tester est mis en présence d'un panel d'antigènes de différentes souches de leptospires vivants, et la lecture se fait au microscope à fond noir. La plus haute dilution du sérum causant l'agglutination de 50% des leptospires constitue le résultat du test. [90] Le panel d'antigènes leptospirosiques, nécessite la culture et la surveillance en laboratoire de très nombreux sérovars, ce qui représente un danger pour les personnes en charge des cultures et également un risque de contamination des cultures.

  C'est une méthode qualitative (elle permet de connaitre contre quel sérogroupe les anticorps sont dirigés) et quantitative (le titre sérologique informe sur l'existence d'un contact avec les antigènes des leptospires, et s'il s'agit d'une infection récente, en cours, ou résultant d'une vaccination). Pour une sensibilité optimale, il faudra tester les antigènes représentatifs de tous les sérogroupes connus, existants dans la région ou vit l'individu (16 sérogroupes différents testés à l'Institut Pasteur). On peut encore augmenter la sensibilité en utilisant non pas des souches de références, mais seulement des isolats locaux (présents dans la région de l'individu), cependant la comparaison entre laboratoire n'est plus forcément possible.

  Si la sensibilité du MAT n'est pas exceptionnelle, la spécificité de ce test est bonne, il n'y a pas, en général, de réaction croisée entre *Leptospira* et les autres bactéries, par contre des réactions entre sérovars de leptospires sont possibles, même si elles sont de faibles intensités. Il est important de connaitre l'historique vaccinal de l'animal, car il pourra présenter des anticorps dirigés contre les sérovars vaccinaux, sans pour autant avoir été infecté.

  Il est ainsi intéressant de mettre en évidence une séroconversion en réalisant deux sérologies espacées dans le temps. Si le patient présente déjà des symptômes, 3 à 5 jours d'intervalle entre les 2 sérologies peuvent être suffisants, par contre si on intervient plus tôt lors de l'infection ou si la date de contamination n'est pas connue, ce qui est souvent le cas, un intervalle de 15 jours est préconisé. Rappelons que ce test repose sur la détection

d'anticorps contre les leptospires, cela est alors réalisable qu'en phase immunologique, c'est-à-dire environ 7 jours après l'infection.

Notons cependant que certains chiens apparemment sains présentent une sérologie positive, dans 3 à 50% selon les études, cette méthode doit donc souvent être complétée par d'autres tests, comme la PCR. Une étude menée sur l'école à ainsi montré que 7 chiens sur 30, non suspectés de leptospirose, avaient une sérologie positive, non imputable à la vaccination. [50]

Une étude sur 19 chiens montre la complémentarité des méthodes PCR sur sang et MAT, illustrée par le tableau suivant :

MAT / PCR	positif	négatif
positif	5	5
négatif	9	

Si la méthode PCR donnait 10 positifs sur les 19 chiens, la méthode MAT en donnait 14 positifs, or seulement 5 individus se révèlent être positifs aux 2 (Profil vaccinal récent surestimant le MAT ? Sérologie trop précoce par rapport à l'infection? Phase bactériémique terminée ? Traitement antibiotique déjà initié ?) Beaucoup de données conditionnent les résultats c'est pourquoi multiplier les tests permet d'optimiser les chances d'obtenir un bon diagnostic. [49] [50] Ainsi, il est actuellement conseillé de coupler MAT et PCR pour le diagnostic de leptospirose et de les interpréter en fonction de la clinique de l'animal. [39]

- D'autres tests existent comme l'ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) également très utilisée en usage vétérinaire, et l'agglutination sur lame. Cependant les renseignements fournis sont moins riches et on ne peut pas distinguer les anticorps post-vaccinaux des anticorps post-infectieux.

  L'ELISA est relativement sensible et précoce, elle détecte entre 10^4 et 10^5 leptospires/ml, voire 10^2 pour les méthodes les plus

récentes, cependant il n'a pas la spécificité du MAT. Des tests ELISA mesurant les IgM et IgG anti-leptospires canins ont été développés en Europe. Les IgM seraient détectables moins d'une semaine après l'infection et les IgG dès la deuxième semaine jusqu'à une longue période. Ainsi un chien ayant des titres élevés en IgM mais bas en IgG, souffre d'une leptospirose aiguë. A l'inverse, un titre en IgM faible mais en IgG élevé, traduit une ancienne infection ou une vaccination.

Cette méthode peut aider l'interprétation du MAT car elle est plus sensible et constitue une alternative au couplage traditionnel MAT/PCR dans certains pays en développement. [17] L'ELISA a également été développée chez d'autres espèces et elle permet notamment le dépistage d'infection récente ou non dans les troupeaux bovins où le lait (individuel ou de mélange) peut être aussi utilisé. [7][76][66]

D'autres applications découlent directement de cette détection des anticorps sérovars-spécifiques dans le milieu vétérinaire. L'ELISA est en effet utilisée pour détecter l'infection dans les aliments d'origine animale ; les sérovars Pomona et Hardjo peuvent être recherchés chez les bovins et Hardjo également chez les ovins.

En pratique vétérinaire, la technique par fixation du complément peut être également utilisée, mais cela est moins standardisé. [66]

- **Conclusion partielle sur les diagnostics et recommandations françaises**

Suivant le stade de l'infection, on peut choisir le prélèvement idéal pour le diagnostic. Il est conseillé de prendre ceci en compte dans la recommandation française « Rémic » (Référentiel en microbiologie médicale) de 2010, afin de choisir au mieux la technique de diagnostic.

Les données divergent d'un article à l'autre, mais approximativement, le sang sera représentatif dans les dix premiers jours de la maladie environ, le liquide cérébrospinal sera exploitable entre 5 et 15 jours et l'urine entre 7 et 25 jours suivant le début de la maladie. Même si la culture et le MAT restent les méthodes de référence, la culture étant difficile et longue, c'est le MAT, L'ELISA IgM et la PCR qui sont actuellement les plus utilisés. La technique de PCR est recommandée en première intention sur les prélèvements récents. Lors des sérologies (IgM décelables dès le sixième par ELISA, dès le huitième jour par MAT), deux prélèvements

consécutifs à environ 15 jours d'intervalle sont nécessaires pour mettre en évidence une séroconversion. L'ELISA est plutôt utilisée en humaine et le MAT, autant en humaine qu'en vétérinaire, nécessite la prise en charge par un laboratoire agréé.

D'autres méthodes sont utilisables, toutes ont des avantages et inconvénients mais il est suggéré d'abandonner la technique de macroagglutination avec l'antigène thermorésistant (TR) autrefois utilisée mais qui ne démontre que peu d'intérêt à l'heure actuelle. [63]

Il faudra bien retenir la définition d'un « cas certain», qui peut varier selon les espèces et les études, mais qui est en général défini par ; une manifestation clinique (forte fièvre, myalgies etc.) et soit ;

- Une culture ou une PCR positive

- Ou un résultat sérologique par MAT positif c'est-à-dire deux prélèvements à au moins 15 jours d'intervalle avec un titre supérieur ou égal à 100 et une augmentation de ce titre d'au moins 4 fois entre les deux prélèvements.

Le « cas probable » est lui défini par une manifestation clinique (fièvre et myalgies) et un unique résultat de MAT avec un titre supérieur ou égal à 400. [72] [48]

Un faible titre en anticorps lors des deux prélèvements, par exemple 100, indique un contact ancien avec un leptospire et exclut cette étiologie pour expliquer le cas clinique. [48]

- **De nouvelles techniques en voie de développement**

Le typage moléculaire repose sur différentes techniques comme le polymorphisme des fragments de restriction, l'amplification de l'ADN avec des amorces aléatoires, et l'électrophorèse en champ pulsé.

Le polymorphisme des fragments de restriction repose sur la digestion de l'ADN des leptospires par des enzymes de restriction à activité endonucléasique. Ceci est réalisé après amplification de l'ADN par technique PCR et permet d'obtenir des fragments de restriction de tailles extrêmement variables. Ces fragments sont ensuite séparés par électrophorèse en champ pulsé*. Les profils ainsi obtenus caractériseront un certain type de souches.

*Technique d'électrophorèse développée en 1984 permettant de séparer les molécules d'ADN volumineuses (>50 kb), ce que ne permet pas de faire les électrophorèses

classiques (porosité du gel d'agarose insuffisant). L'orientation du champ électrique alterne au cours du temps, la molécule d'ADN se réoriente, augmentant la probabilité de passer à travers les mailles du gel d'agarose. [53]

En utilisant l'enzyme de restriction Eco R1 pour la digestion de l'ADN, et des ARNr 16s et 23s d'*Escherichia coli* comme sondes, une base de donnée importante a été établie. Certains sérovars présentent un profil unique, alors que d'autres ne peuvent être différenciés comme par exemple Icterohaemorrhagiae et Copenhageni.

D'autres études, utilisent trois enzymes de restriction et une sonde d'ARNr 16s. Ainsi chaque sérovars peut être identifié par trois profiles différents selon les enzymes utilisées.

Cette méthode moléculaire à divers avantages ; l'électrophorèse a été reconnue utile dans la différenciation des sérovars. Cela a montré que les génomes des différents sérovars se révèlent être bien conservés à travers le temps et à travers les zones géographiques. Il existe une bonne corrélation entre la classification génotypique des leptospires en génomospécies, et les résultats donnés par ce typage. Il existe cependant un facteur limitant à cette méthode, en effet, elle requiert une grande quantité d'ADN purifié et donc nécessite au préalable d'amplifier le génome par PCR. [66]

Depuis 2005 environ, un autre type de typage se développe, basé sur le nombre variable de répétitions en tandem (VNTR). Tous les génomes présentent des séquences d'ADN répétées, on parle de répétitions en tandem. L'analyse du nombre variable de ces répétitions en tandem sur différents loci (MLVA), permet d'établir une « cartographie » des espèces bactériennes pathogènes comme *Mycobacterium tuberculosis, Bacillus anthracis* et *Yersinia pestis*. Cette méthode appliquée aux leptospires, permet d'identifier les sérovars et même les souches d'un même sérovar. Pour cela, des dizaines d'amorces ont été définies à partir de *L. interrogans* sérovar Lai, afin d'amplifier les VNTR des différents loci. Une étude de 2006 s'est intéressée au typage de toutes les espèces de leptospires, comme L. kirschneri et L.borgpetersenii, espèces différentes de *L. interrogans*, pourtant associées à de nombreuses infections animales et retrouvées également en humaine. Par exemple, la combinaison des locus VNTR-4, VNTR-7 et VNTR-10, locus très conservés au sein des leptospires, est très utile pour typer *L. interrogans* et *L.kirschneri* puisque toutes les souches de ces 2 espèces peuvent être

distinguées les unes des autres à l'exception de respectivement quatre et deux souches. [86]

En 2007, une autre technique de typage moléculaire a été développée en Thaïlande, ne faisant pas intervenir d'enzymes de restriction. Ce typage repose uniquement sur des variations au sein du gène *wzy* codant pour une hypothétique enzyme antigène O polymérase. La différence structurale entre les lipopolysaccharides réside dans l'antigène O, or les protéines intervenant dans la synthèse de cet antigène sont codées par des gènes du locus *rfb.* Ce locus a été étudié et le gène *wzy* joue un rôle majeur en codant l'antigène O polymérase. Cette étude propose un nouveau système de typage moléculaire en étudiant l'hétérogénéité du gène *wzy*. Pour cela le gène *wzy* (et en parallèle celui codant l'ARNr 16s) est comparé chez différentes souches de leptospires. Grâce à cette technique, tous les sérovars de *L. interrogans* isolés chez l'Homme et des rongeurs en Thaïlande, ont pu être amplifiés et rangés dans un arbre phylogénétique selon le degré de similitude des gènes *wzy*. [100]

La spectrométrie de masse (MALDI-TOF), autre technique en développement, semble avoir un avenir prometteur dans le diagnostic précoce de première intention. En effet, chaque espèce de leptospire est associée à un profil protéique unique. En les comparants aux 20 profils de références, on peut identifier le sérogroupe correspondant. Les premières études donnent une reproductibilité de 100% et une identification en seulement 40 minutes. [39]

VI. Traitement médical et prophylaxie

1. Traitement

- **<u>Chez l'homme</u>**

Les traitements contre la leptospirose dépendent de la sévérité du cas et de la durée d'évolution des symptômes avant la présentation en consultation du patient.

Les patients présentant par exemple des symptômes pseudo-grippaux modérés nécessiteront seulement un traitement symptomatique. Les patients présentant une leptospirose anictérique plus sévère devront être hospitalisés. Enfin les cas de leptospirose ictérique nécessitent l'hospitalisation et la prise en charge immédiate en service de soins intensifs.

Les patients présentant une azotémie pré-rénale seront réhydratés par perfusion, alors que ceux souffrant d'insuffisance rénale aiguë devront subir une hémodialyse en urgence. Une dialyse péritonéale peut être nécessaire et un monitoring de la fonction cardiaque est souvent conseillé dans les premiers jours de l'admission. [66]

Le traitement de la leptospirose, consiste bien souvent en une antibiothérapie initiée au plus tôt, de préférence dans les cinq premiers jours de la maladie, soit cinq jours après apparition des premiers symptômes. L'efficacité des traitements antibiotiques passé ces cinq jours est controversée du fait de la localisation alors tissulaire des bactéries, mais la plupart des médecins traitent quand même, quelque soit la durée d'évolution de la maladie. Ceci est d'ailleurs recommandé par l'OMS de traiter tous les patients atteints de leptospirose avec des antibiotiques.

Il est très important d'agir vite, que les médecins n'attendent pas les résultats de laboratoire avant de commencer le traitement antibiotique car certains résultats sont longs à obtenir, comme les sérologies qui ne peuvent pas être positives avant la première semaine de maladie, ou la culture qui nécessite plusieurs semaines d'attente.

Différents antibiotiques peuvent être utilisés. Le meilleur traitement n'est pas connu, mais certains antibiotiques sont traditionnellement plus utilisés que d'autres. Les cas les plus sévères doivent être traités avec de grandes doses de pénicilline par voie intraveineuse. Les cas moins sévères peuvent être traités par voie orale avec des antibiotiques comme l'amoxicilline, l'ampicilline, la doxycycline, la minocycline ou l'érythromycine. Les céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone et cefotaxime) seraient aussi des antibiotiques efficaces, tout comme les quinolones et l'oxytétracycline. [90] [92] [66] [48]
Des tests *in vitro* et *in vivo* sur des animaux, ont montré que de très nombreux antibiotiques seraient efficaces contre les leptospires, cependant nous ne disposons que d'un recul très limité concernant les nouveaux antibiotiques. [92]
Les molécules de choix seraient donc restreintes à la pénicilline et la doxycycline essentiellement, voire l'ampicilline, ou l'amoxicilline. [19]

L'utilisation par la suite de molécules plus récentes comme la ceftriaxone, permettrait une administration moins fréquente (une fois par jour contre toutes les quatre heures pour la pénicilline), et la possibilité d'une administration par voie intramusculaire (IM) en plus de la voie intraveineuse (IV). Elle permet également la gestion des patients allergiques à la pénicilline, ce qui n'est pas rare, mais cela a l'inconvénient d'être plus couteux.

L'évaluation de l'efficacité des différentes molécules antibiotiques a été établie sur un modèle animal syrien : des hamsters infectés par *L. interrogans* sérovar *Icterohaemorrhagiae* souche Verdun. Ceci a permis de déterminer les antibiotiques à utiliser en pratique médicale. Par exemple, la doxycycline à 10mg/kg élimine en 2 jours les leptospires du sang et de tous les tissus, excepté le foie pour lequel le traitement doit se faire pendant 3 jours. L'ampicilline à 100mg/kg élimine en 6 jours les leptospires de l'individu, excepté les reins et le cœur. [15]

La doxycycline, à 100mg deux fois par jour *per os* pendant 7 jours chez l'adulte, réduirait la sévérité et la durée de la maladie à 2 jours lors de leptospirose anictérique.
La pénicilline intraveineuse à 6 millions d'UI par jour pendant 7 jours chez l'adulte, réduirait la durée de la fièvre de moitié, éviterait la dialyse et la mort des patients atteints de leptospirose sévère.

Le choix et la posologie des antibiotiques dépendent de divers paramètres, mais voici un tableau regroupant certaines options thérapeutiques.

Tableau 10 : Antibiotiques pouvant être utilisés pour le traitement de la leptospirose chez l'homme [60]

ANTIBIOTIQUE	POSOLOGIE	COMMENTAIRE
CAS POUVANT ÊTRE TRAITÉS EN MÉDECINE AMBULATOIRE		
Doxycycline	• adulte : 100 mg *po bid* X 7 jours • enfant ≥8 ans : 2 mg/kg/jour divisés en 2 doses (max. de 200 mg/jour) X 7 jours	Contre-indiqué pour les femmes enceintes et les enfants <8 ans.
Amoxicilline	• adulte : 500 mg *po tid* X 7 jours • enfant : 25 à 50 mg/kg/jour, divisés en 3 doses (max. de 3 g/jour) X 7 jours	
CAS PLUS GRAVES NÉCESSITANT UNE HOSPITALISATION ET UN TRAITEMENT INTRAVEINEUX		
Doxycycline	• adulte : 100 mg IV toutes les 12 heures X 7 jours • enfant ≥ 8 ans : 4 mg/kg/jour IV divisés en 2 doses (max. de 200 mg/jour) X 7 jours	Contre-indiqué pour les femmes enceintes et les enfants <8 ans.
Pénicilline	• adulte : 1,5 million U IV toutes les 6 heures X 7 jours • enfant : 250 000 à 400 000 U/kg/jour divisées en 4 à 6 doses (max. de 6 millions U/jour) X 7 jours	
Ceftriaxone	• adulte : 1 g IV par jour X 7 jours • enfant : 80 à 100 mg/kg/jour en 1 dose (max. de 4 g/jour) X 7 jours	
Céfotaxime	• adulte : 1 g IV toutes les 6 heures X 7 jours • enfant : 150 à 200 mg/kg/jour divisés en 4 doses (max. de 12 g/jour) X 7 jours	
ENFANTS DE MOINS DE 8 ANS AYANT UNE ALLERGIE GRAVE À LA PÉNICILLINE		
• Désensibilisation à la pénicilline (ceftriaxone ou céfotaxime) suggérée		
• Si la désensibilisation est impossible :		
Azithromycine	10 mg/kg le 1er jour (max. de 500 mg/jour) puis 5 mg/kg/jour en 1 dose (max. de 250 mg/jour) les jours suivants X 6 jours	
Clarithromycine	15 mg/kg/jour divisés en 2 doses (max. de 1 g/jour) X 7 jours	

Par exemple, le Docteur André Boibieux, praticien hospitalier au service des maladies infectieuses et tropicales à l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon, évoque deux prises en charge différentes, lors du Symposium sur la Leptospirose en 2012 à l'école vétérinaire de Lyon. En effet, un traitement symptomatique doit être associé à un traitement curatif de 7 à 10 jours ; 200mg/jour de doxycycline ou 3g/jour d'amoxicilline pour les formes anictériques et 4 à 6 g/jour

d'amoxicilline et 1g/jour de ceftriaxone pour les formes plus sévères. [16]

Cependant des études ont également montré qu'il n'y avait pas de différence concernant la survenue et la durée de la maladie, entre des patients traités ou non avec de tels antibiotiques, de manière précoce ou non. Des cas de leptospirose sévère se résolvent parfois spontanément. Cela explique que l'antibiothérapie soit controversée et qu'il n'existe pas de directives claires sur ce sujet. [66] [15]
Il existe quand même une justification quant à l'utilisation des antibiotiques de manière précoce, démontrée par ces mêmes études ; les antibiotiques permettent de prévenir la leptospirurie ou d'en réduire significativement sa durée. [66]

- **Chez l'animal**

Le traitement de l'animal souffrant de leptospirose chronique, a pour objectif principal d'éliminer les porteurs rénaux. Seule l'utilisation des antibiotiques a permis d'obtenir la stérilisation des porteurs dans le cas du bétail.

En effet, chez les bovins, l'administration de tétracycline de 10 à 20 mg/kg par voie intramusculaire ou intraveineuse, a donné de bons résultats en 3 ou 5 jours. La dihydrostreptomycine reste cependant l'antibiotique considéré comme le plus efficace, injecté par voie intramusculaire à la dose de 25mg/kg pendant 3 jours minimum. Le traitement doit alors être appliqué à tout le troupeau et le milieu désinfecté. [45] [64]

Chez le chien, animal de compagnie souffrant le plus souvent de leptospirose aiguë, le but du traitement est autant de soigner l'animal que de réduire les risques de portage rénal.

Les cas de leptospirose sévères seront traités à la fois par des antibiotiques, pour enrailler l'infection, et une fluidothérapie, pour corriger les désordres électrolytiques. Il faut également combattre les insuffisances rénales et hépatiques, et faire un traitement symptomatique de la gastro-entérite si elle est présente. Il faudra également initier l'antibiothérapie au plus tôt pour éviter que les bactéries ne deviennent intracellulaires et échappent ainsi au

traitement. Si le traitement est plus tardif, les bactéries auront colonisé divers tissus et causé des lésions pouvant être responsables de désordres chroniques. Il faudra alors réaliser un traitement antibiotique long, de plusieurs semaines, en espérant que des lésions irréversibles (type fibrose etc.) n'aient pas encore eu lieu. Dans les cas trop tardifs, les antibiotiques ne seront plus suffisamment efficaces pour stopper la maladie. [6]

Basé sur le même modèle expérimental d'hamster que pour l'homme, le traitement recommandé chez le chien est la doxycycline à 5mg/kg par voie orale ou intraveineuse, deux fois par jour pendant deux semaines ou plus suivant les cas. Le traitement doit être précoce, mis en place dès la suspicion clinique et ne doit pas attendre les résultats de sérologie ou PCR. Des effets secondaires tels que des vomissements peuvent apparaitre. La doxycycline peut alors être remplacée par de l'ampicilline à 20 mg/kg en IV, trois fois par jour ou de la pénicilline G de 25 000 à 40 000U/kg, en IV, deux fois par jour. Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées chez le chien, car elles contribuent à l'antibiorésistance d'autres bactéries. [90][46][50]

Le Dictionnaire Pratique de Thérapeutique Chien, Chat et NAC, recommande l'utilisation de doxycycline (Ronaxan®, pharmacopée vétérinaire) à 10mg/kg/j ou la minocycline (Mestacine®, pharmacopée humaine) à 2,5mg/kg/j pour les chiens malades ou porteurs asymptomatiques. La pénicilline G est décrite comme une molécule toujours très utilisée, mais peut être d'efficacité limitée du fait du temps de génération long chez les leptospires. Toutefois, la posologie donnée est de 40 000 UI/kg/j, 3 fois par jour en IM ou perfusion IV. L'amoxicilline reste d'utilisation plus aisée. [70]

L'hémodialyse peut s'avérer nécessaire pour les chiens dont la leptospirose sévère s'accompagne d'anurie. Plus de 80% des chiens qui auraient dû mourir des conséquences d'une sévère urémie, survivent grâce à ce dispositif. Peu de centres vétérinaires sont équipés d'appareil de dialyse et cette thérapie coûte chère.

Chez le chien, le pronostic est bon si un traitement, précoce et efficace, à base d'antibiotiques adaptés, de fluidothérapie, et éventuellement de diurétiques, est mis en place. Le pronostic est encore meilleur quand une hémodialyse a été possible. En moyenne,

le taux de survie est de 80% si un traitement est mis en place, cependant des complications peuvent apparaitre plus tardivement. [90] [46]

2. Prophylaxie

➢ Médicale

- L'antibioprophylaxie

Elle peut être envisagée, sur une courte période, chez des adultes présentant un haut risque d'exposition aux leptospires. La prophylaxie est efficace par administration hebdomadaire *per os* d'une unique dose de 200mg de doxycycline. Le taux d'infection se verrait ainsi diminué d'un facteur 20. [19] [66] [60] [16]

Cette prophylaxie n'empêche pas l'infection par les leptospires mais elle a un effet protecteur en réduisant la morbidité et la mortalité, même en région d'endémie. Elle est surtout réservée aux voyageurs aventuriers ou aux militaires devant se rendre dans de telles régions. Cela serait peut être à envisager également lors de grandes inondations ou d'ouragans. Elle peut également être mise en place par les vétérinaires en post-exposition, par exemple lors de la manipulation sans précaution d'un animal confirmé de leptospirose quelques temps après le contact. [15] [60]

Un chien, atteint de leptospirose mais sous traitement, ne représente qu'un risque très faible de contamination pour les membres de la famille humaine l'entourant. [90] L'antibioprophylaxie d'une famille possédant un chien infecté par des leptospires n'est en général pas recommandée, cependant un suivi chez un médecin infectiologue peut être envisagé. La femme enceinte présente un plus fort risque de fausse couche suite à l'exposition à des leptospires, ainsi elle peut être candidate à une éventuelle antibioprophylaxie. La meilleure protection reste quand même la vaccination du chien. [19]

Les chiens vivants au contact d'un autre chien souffrant de leptospirose, ont un risque d'exposition à la même source de contamination. Les autres chiens de la maison doivent donc être suivis par le vétérinaire, éventuellement en réalisant des tests

sérologiques. Un traitement faisant office d'antibioprophylaxie canine est recommandé avec de la doxycycline à 5mg/kg, par voie orale, deux fois par jour pendant 14 jours. [90]

- La vaccination

La vaccination humaine n'est pas très répandue dans les pays occidentaux. La vaccination a cependant été très pratiquée en Chine ou au Japon, où de très nombreux cas ont été répertoriés chez les riziculteurs notamment. [66]

Le vaccin humain disponible en France est le vaccin Spirolept® produit par les laboratoires Axcell Biotechnologies. C'est un vaccin à agents inactivés comprenant deux cent millions d'unités de *L. interrogans Icterohaemorrhagiae* par dose, soit 1ml. Il est comme tous les autres vaccins anti-leptospirose, sérogroupe spécifique.

Le protocole vaccinal consiste en 2 injections en sous-cutanée lente, à quinze jours d'intervalle pour la primovaccination. Les rappels se font 4 à 6 mois plus tard, puis tous les 2 ans. La protection est considérée comme bonne. Il est recommandé d'espacer cette vaccination d'au moins 1 à 3 mois selon les sources, par rapport aux autres vaccins.

Le vaccin se conserve entre 2 et 8°C et ne doit pas être congelé.

La vaccination humaine ne concerne qu'un certain nombre d'indications. En effet, elle est recommandée lors d'un risque d'infection élevé, lié à une activité professionnelle ou un loisir.

Concernant les activités professionnelles, on retrouve :

- L'entretien des canaux, étang, rivières, berges…
- La pisciculture en eau douce
- Le travail dans les égouts ou en stations d'épuration
- Les activités d'eau douce ; pêche, plongée…
- Certaines activités en DOM-TOM
- Les vétérinaires

Concernant les loisirs, cela regroupe les voyages en zones à risque, le rafting, la plongée en eau douce etc.

Certains effets indésirables peuvent survenir. Cela va de la simple réaction locorégionale à des réactions plus générales ; fièvre, malaise, nausées, maux de tête, urticaire, paresthésie… Ces réactions sont rares mais doivent être déclarées. [38] [1] [73] L'étude des effets secondaires dans la population des égoutiers de Paris, soit 150 dossiers traités, montre que seuls 2% ont présenté des réactions locales, sans lien avec l'âge ou le sexe des individus. Ce vaccin semble donc relativement bien toléré, même si l'effectif étudié ici est restreint. [81]

En plus des quelques effets indésirables existant, l'efficacité à long terme de cette vaccination n'est pas connue. Il s'agit d'une efficacité plutôt courte et incomplète car évaluée à environ 40%. [77] En effet, les vaccins à agents inactivés sont reconnus pour protéger sur de courtes durées, de manière incomplète et de nombreux rappels sont nécessaires pour entretenir l'immunité. A cela s'ajoute la possibilité, en théorie, que ces vaccins engendrent des réactions auto-immunes telles que les uvéites. La vaccination n'est donc pas la solution parfaite, mais elle permet une protection dans de nombreux cas. [15] Son coût est relativement élevé par rapport aux autres vaccins, à titre indicatif : 70 euros l'injection au centre médical de l'Institut Pasteur contre 15 euros pour la grippe ou 40 pour la rage.

Dans d'autres pays comme en Chine, les vaccins peuvent rassembler plusieurs sérovars parmi les plus fréquents, mais la protection reste toujours sérogroupe-dépendante. [92]

<u>Pour les chiens</u>, la leptospirose est une maladie plus fréquente que pour l'homme (1 cas / 10 000 chiens en moyenne). La vaccination contre la leptospirose est donc quelque chose d'important en médecine vétérinaire. [59] Il existe actuellement aux États-Unis et au Canada un vaccin contenant 4 sérovars différents (Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa et Pomona). Mais le vaccin le plus répandu, et disponible en France, ne comprend hélas que 2 sérovars ; Icterohaemorrhagiae et Canicola. Ce vaccin bivalent était le seul disponible en Europe, en Afrique du Sud et en

Australie jusqu'à très récemment. [90] En effet, depuis début 2012, le laboratoire Pfizer, propose en France un nouveau vaccin Versican®, comprenant une nouvelle valence leptospirosique, associée aux deux valences classiques *L. interrogans* Canicola et Icterohaemorrhagiae. Il s'agit de *L. kirshneri* sérovar Grippotyphosa. Ce sérovar fait, en effet, partie des sérovars actuellement circulant en France, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, en particulier chez le chien, ce qui justifie l'utilisation de ce vaccin trivalent qui contribuera par ailleurs, de manière indirecte, au contrôle des formes humaines impliquant ces sérovars.

Les vaccins sont à agents inactivés et certains sont adjuvés. Une ou plusieurs souches sont en suspension de sorte que l'activité immunogène soit conservée. [76] Les vaccins Fort Dodge (gamme Duramune®) ont la spécificité d'être constitués de protéines de la membrane externe des leptospires, associées à un adjuvant, et non pas constitués d'agents entiers.

La primovaccination est possible chez le chiot de 8 semaines (dès 6 semaines pour certains laboratoires, voire 3 semaines si il y a un risque épidémiologique important) et consiste en 2 injections sous-cutanées à 1 mois d'intervalle (3 injections si l'animal a été vacciné dès 6 semaines, la dernière vaccination devant être faites après 12 semaines d'âge).

Le rappel de vaccination est annuel sauf chez les chiens à haut risque d'infection chez qui un rappel tous les 6 mois est préférable. [44]

Si la vaccination n'empêche pas toujours l'infection (sérogroupe non vaccinal, variant, souche virulente ou dose infectieuse importante), elle prévient l'apparition de la maladie et le portage chronique dans la plupart des cas. De même, l'évolution de la maladie sera moins fulminante que chez l'animal naïf (anticorps agglutinants, protection croisée…) et le traitement antibiotique, s'il est mis en place de manière précoce, aura alors un meilleur effet. Ceci a été prouvé par une étude, encore en cours sur le campus vétérinaire de VetAgro Sup à Lyon. En effet, 5 chiens sur 12 atteints cliniquement de leptospirose et confirmés biologiquement, sont morts de la maladie alors qu'ils étaient correctement vaccinés

or les 2 chiens non vaccinés sont morts tous les 2. La durée de protection, controversée et mal documentée, serait d'au moins 12 mois, d'où la recommandation de rappels annuels. [90] [26] [50]

La durée de protection permise par la vaccination anti-leptospirose est un problème soulevé depuis ces dix dernières années. Des études portant uniquement sur le taux d'IgG chez les chiens après 2 vaccinations étaient en faveur d'une durée de 3 mois comme protection immunitaire. Cependant, l'immunité bien qu'étant en partie humorale, les cellules immunitaires interviennent également. Une autre étude a alors démontré une protection d'au moins 10 mois par la vaccination, mais uniquement contre le sérovar Canicola. C'est une étude de 2003 qui a permis de démontrer qu'après vaccination bivalente (2 sérovars ; Canicola et Icterohaemorrhagiae), consistant en 2 injections à 1 mois d'intervalle avec un vaccin à agent entier inactivé non adjuvé (Nobivac®Lepto), l'immunité induise était d'un an. Tous les chiens vaccinés étaient protégés contre le portage rénal et la néphrite interstitielle. De plus, la prévalence et la durée de leptospirémie était véritablement réduites. [56]

Cette vaccination est recommandée essentiellement chez les chiens dits « à risque », c'est-à-dire au contact d'animaux sauvages, des rats, les chiens de ferme, ceux aimant nager ou jouer dans les flaques etc. Il faut noter tout de même qu'une vaccination systématique de tous les chiens serait loin d'être inutile car marcher dans les caniveaux, boire dans une flaque, nager dans une mare, être en contact avec les urines d'autres chiens… est chose rependue en espèce canine. La durée de l'immunité naturellement induite après une infection n'est pas connue, cependant on peut l'estimer identique à l'immunité induite par une vaccination, c'est-à-dire 1 an. Ainsi la vaccination des chiens, ayant été infectés par des leptospires, est recommandée à partir d'1 an après rémission.

L'immunité induise est sérogroupe-spécifique, c'est-à-dire que les anticorps produits à la suite de la vaccination seront dirigés contre les leptospires des sérogroupes inclus dans le vaccin. Cependant, une immunité croisée partielle, envers des sérogroupes différents, est rapportée dans certaines études. Il faut tout de même retenir que les chiens vaccinés ne sont pas protégés à 100%, en effet ils peuvent très bien être malades de la leptospirose si par exemple le

sérovar en cause n'est pas un sérovar vaccinal. Il faut d'ailleurs savoir qu'environ 2/3 des chiens testés au laboratoire des leptospires entre 2009 et 2010, présentaient une réaction croisée entre différents sérovars. [59]

Certains effets indésirables peuvent être reliés à la vaccination contre la leptospirose chez le chien. Des chocs anaphylactiques peuvent avoir lieu, comme pour toute vaccination, dans toutes les races, mais préférentiellement chez les chiens de petites tailles. [90] [70]

La valence Leptospirose (L) est soit disponible seule ou associée à la valence Rage (LR), le plus souvent sous forme liquide, servant de solvant pour les autres valences lyophilisées. [44]

Selon PanelVet 2006, 60% des chiens français seraient vaccinés dont 14% de manière incorrecte contre la leptospirose. [27]

La vaccination massive des chiens, notamment en Europe et Amérique du Nord, à permis de réduire la pression infectieuse du sérogroupe Canicola. En effet, le chien en étant l'hôte préférentiel, la vaccination évite la multiplication importante du germe et assure ainsi une protection clinique. Ce n'est pas la même chose pour le sérogroupe Icterohaemorrhagiae, dont les titres en anticorps sont relativement élevés chez les chiens et non compatibles avec des anticorps vaccinaux uniquement. Cependant, comme évoqué précédemment, un chien vacciné peut toutefois être infecté et même devenir porteur, constituant ainsi une menace zoonotique d'autant plus qu'il semblera sain. [26]

<u>Concernant le bétail</u>, la vaccination des bovins et des porcs est possible et est très utilisée aux USA, Amérique Latine et Royaume Uni mais pas en France. Ce sont des vaccins inactivés dont le protocole vaccinal est à peu près semblable à celui du chien mais il peut être renforcé avec des injections tous les 3 mois en zone à haute prévalence. Chez les bovins, les vaccins sont souvent préparés à partir du sérovar hardjo, chez les porcs il s'agit de pomona, mais d'autres valences existent comme tarassovi, icterohaemorrhagiae et canicola. En France, les trois sérovars prédominants sont australis, sejroe hebdomanis (comprenant hardjo) puis grippotyphosa. Ainsi si une vaccination bovine est

mise en place dans le futur, elle devra comprendre ces 3 valences. Cette vaccination s'est révélée être très efficace à l'étranger, en évitant les troubles de la reproduction, les animaux porteurs et le nombre d'animaux sensibles à la maladie. Le portage rénal est ainsi réduit et le risque est diminué pour les hommes manipulant les bêtes ou leur viande. Cependant la durée de protection vaccinale est très limitée et ne permet pas d'enrayer complètement la maladie. [45] [3] [5]

Chez les chevaux, le taux de séropositivité est très élevé, près de 90%, la vaccination serait donc intéressante. Cependant, les sérovars retrouvés sont extrêmement variés et il est donc difficile de choisir lesquels sont à inclure dans un futur vaccin. [59]

Le nouvel enjeu de la vaccination serait de mettre en place des vaccins offrant une protection croisée efficace et durable. Cela serait possible à partir d'antigènes présents chez tous les leptospires pathogènes, et spécialement ceux exprimés durant l'infection, comme LipL32. Hélas, ces antigènes ne sont retrouvés qu'à faible concentration dans les préparations d'agents tués actuelles. Ceci explique la faible protection croisée qu'offrent nos vaccins inactivés. Des vaccins offrant une couverture de protection plus large et plus longue sont actuellement en phase de recherche. Il s'agit de vaccins non composés d'agents entiers tués mais seulement d'extraits protéiques, qui dans les modèles expérimentaux ont montré une réelle efficacité car ils offrent enfin une protection croisée réelle. Des essais avec la lipoprotéine LipL32 ont donné des résultats mitigés, cette protéine de surface, pourtant en proportion majoritaire, n'engendrerait pas la protection escomptée car la structure de cette protéine n'est pas encore bien connue, et ses épitopes pas toujours accessibles à la surface de la bactérie par les anticorps. [89] [6] [3]

Le bilan sur la vaccination animal est donc contrasté, elle permet un contrôle de la maladie et de son épidémiologie mais la maitrise n'est pas complète tant qu'elle n'offrira pas une protection non-spécifique aux sérotypes. [26]

- **Sanitaire**

La prophylaxie sanitaire repose sur ;

- La protection des personnes exposées (port de gants, bottes etc.) pour les personnes passant du temps dans les marais, rizières, égouts…
- La protection des plaies pouvant être en contact avec de l'eau souillée, des urines…
- Il faut éviter les baignades ou séjours dans les mares, étangs, rivières, flaques pouvant être contaminés.
- Lutter activement contre les rongeurs
- Lutter contre la leptospirose animale : vacciner les animaux quand cela est possible. Dépister les animaux malades et/ou sérologiquement infectés, les isoler, désinfecter les locaux où ils se situent (exemple : 1 berlingot d'eau de Javel concentrée dans 10L d'eau), récolter et détruire leurs déjections. [44] [48] [70] [60] [25]

D'autres mesures plus précises seront décrites dans la deuxième partie, concernant plus précisément les mesures de protection dans le milieu vétérinaire.

Partie 2

I. Les vétérinaires, une profession exposée à la leptospirose…

1. Le milieu vétérinaire ; une multitude de métiers plus ou moins exposés aux leptospires

Le vétérinaire est par définition la personne la plus exposée à rencontrer des animaux malades et potentiellement infectés. Il constitue donc, tout comme son personnel, une population à risque, en première ligne face aux infections zoonotiques. Il peut représenter un premier point d'entrée de la maladie dans la population humaine, ou au contraire une première ligne de défense. [104]

Le milieu vétérinaire rassemble une très grande variété de métiers ayant rapport avec la santé animale. La plupart de ces métiers impliquent un contact étroit avec l'animal, domestique ou sauvage, et parfois un contact avec des matières virulentes, soit directement ou indirectement via des aérosols etc.

Concernant la leptospirose, différents domaines vétérinaires sont exposés dont les principaux sont les suivants :

- **Le vétérinaire praticien, rural ou canin**, est au contact de nombreux animaux, dont certains malades. Le contact avec les urines est possible, principalement lors d'un sondage urinaire voire lors de miction pendant l'examen clinique (cas des rongeurs notamment qui ont tendance à uriner lors de leur manipulation). Lors de prise de sang, d'avortement, de chirurgie ou d'autopsie, le contact avec des tissus infectés peu exister, mais ce n'est pas la principale voie de transmission. [12] [9] [55] [72] [69]

- **L'assistante vétérinaire** est elle aussi au contact des animaux, mais elle est surtout exposée quotidiennement aux urines d'animaux, principalement lors du nettoyage des cages, du changement des alèses et des autres tâches qui lui sont affectées. [5] [85]

- **Les vétérinaires et soigneurs des parcs zoologiques** peuvent avoir affaire à des animaux sauvages, être au contact de leurs urines ou d'un environnement contaminé. [97] [12] [69]

- **L'inspecteur vétérinaire aux abattoirs**, vérifie les abats, les carcasses et il peut donc se contaminer à partir des tissus infectés (foie, reins etc.) ou souillés par de l'urine. Les ouvriers d'équarrissage présentent de la même manière un risque. [12] [72] [69] [88] [40]

- **Les chercheurs/laborantins** peuvent être amenés à manipuler directement l'agent infectieux ou des rongeurs potentiellement infectés. [55] [69]

Ainsi la profession vétérinaire est une activité particulièrement exposée aux bactéries du genre *Leptospira*, ce qui explique que la leptospirose figure sur la liste des maladies professionnelles des vétérinaires.

Il faut noter cependant que la leptospirose n'est pas toujours répertoriée comme étant une maladie à risque dans la profession vétérinaire. En effet, dans la plaquette de l'INRS datant de 2003 et destinée aux médecins du travail, intitulée « conditions de travail et risques professionnels dans les cliniques vétérinaires », la leptospirose n'est évoquée nulle part alors que des maladies comme la giardiose ou la leishmaniose sont développées. [85]

2. Sérologies post-exposition

De vieux articles soulignaient très tôt la relation entre la leptospirose humaine et le contact animal (via la profession ou non).

Une étude australienne menée entre 1998 et 1999, indiquait que tous les individus atteints de leptospirose et répertoriés dans le Queensland, étaient en contact plus ou moins étroit avec des animaux (des rats dans 58.2% des cas (notamment dans les plantations de fruits), des chiens dans 45.2% et du bétail dans 37.7% (abattoirs et industrie de la viande)). Il est donc très important pour les médecins de connaitre les contacts possibles entre le patient et les animaux, lors de son activité professionnelle ou ses loisirs, pour penser à la leptospirose en cas de symptômes évocateurs et faire des suppositions quant au sérovar incriminé. [88]

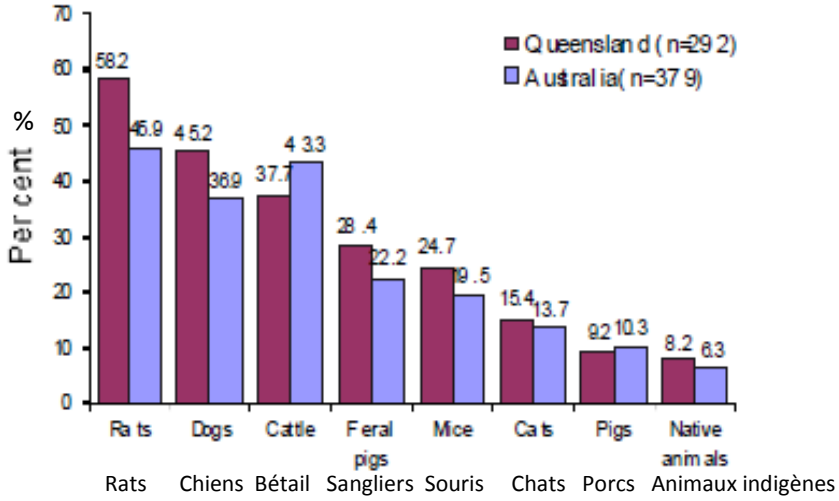


Figure 10: Les cas de leptospirose humaine entre le 01/01/1998 et le 30/06/1999, dans le Queensland et toute l'Australie, en fonction du contact animal. [88]

En 1978, une autre étude avait été menée en Grande-Bretagne, 65 cas de leptospirose humaine ont été répertoriés, et leurs catégories professionnelles avaient été étudiées. Les vétérinaires, employés d'abattoirs et inspecteurs des viandes étaient alors déjà représentés. Le nombre de cas dans ces professions est faible mais le contact avec l'animal semble être un réel facteur de risque car beaucoup de malades sont éleveurs, travailleurs dans les abattoirs etc. [30]

Tableau 11: Répartition des catégories professionnelles en fonction des sérogroupes infectants, parmi les 65 cas de leptopsirose humaine répertoriés en Angleterre en 1978. [30]

TABLEAU II

Contamination selon la profession et l'activité.
* = Ghana, Ceylan
** = Allemagne
*** = Soudan

Profession / Activité	Sérogroupes					
	Hebdomadis Sejroë	Hebdomadis	Ictéro-haemorrhagiae	Canicola	Australis	Total
Mineurs	0	0	1	0	0	1
Agriculteurs	7	0	6	0	0	13
Eleveurs de porcs	0	0	3	0	0	3
Eleveurs Employés laiterie	17	0	1	0	0	18
Employés Abattoirs	2	0	0	0	0	2
Inspecteur Viandes	1	0	0	0	0	1
Vétérinaire	0	0	1	0	0	1
Travail en égouts	0	0	2	1	0	3
Immersion ou contact avec eau souillée	0	0	4	0	0	4
Contact rats (direct)	0	0	2	0	0	2
Contact chien	0	0	0	2	0	2
Déplacements Etranger	0	2 *	1 **	0	1 ***	4
Marchand (Forain)	0	0	1	0	0	1
Inconnue	4	0	4	2	0	10
Total	31	2	26	5	1	65

Un autre tableau similaire a été publié dans une étude malaisienne de 1979. La prévalence des titres en anticorps, par le test lyse érythrocytaire sensibilisée (SEL test), est classée selon l'emploi des individus. Il ne s'agit pas de cas avérés, seulement de résultats sérologiques parmi un échantillon de la population malaisienne sur une période de dix ans. On observe ici une séroprévalence de 11.6% pour les vétérinaires. [91]

Tableau 12: Seroprévalence de la leptospirose dans une population de l'ouest malaisien, en fonction de l'emploi des personnes. [91]

TABLE II

SEL ANTIBODY DISTRIBUTION AMONG 18 OCCUPATIONAL GROUPS IN WEST MALAYSIA (IN ORDER OF FREQUENCY)

Group	*No. Examined*	*No. Positive*	*% Positive*
Oil palm estate workers	92	30	32.6
Hospital staff	47	12	25.5
Rubber estate workers	427	99	23.2
Town cleansing labourers	459	82	17.9
Malaysian armed forces	290	50	17.2
School children	176	30	17.0
Tin miners'	122	20	16.4
Farmers	204	30	14.7
Anti-malarial labourers	246	32	13.0
Padi planters	259	37	14.2
Shop-owners	172	21	12.2
Policemen	154	18	11.7
Veterinary staff	463	54	11.6
School teachers	53	5	9.4
Housewives	1,201	64	5.3
Office workers	120	6	5.0
Tin miners[2]	136	2	1.5
Fishermen	25	0	0
Total	4,646	592	12.7

Plus le contact avec l'animal est proche, direct, et plus le risque de contracter la leptospirose est élevé. Cela est illustré par une étude de 1987 à Singapour, chez des travailleurs d'abattoirs porcins. Des sérologies leptospiroses ont été effectuées chez tous les travailleurs, classés selon leur type de travail ; nettoyage des abats et manipulation des animaux vivants (« Freelance butchers »), vente des porcs au marché (« Registered butchers ») ou éviscération et manutention des organes internes (« Abattoir attendants »). La lyse érythrocytaire sensibilisée (SEL test) est la technique de diagnostic sérologique utilisée et les résultats sont comparés à un groupe témoin.

Tableau 13: Prévalence des titres sérologiques positif au test SEL parmi les travailleurs de l'abattoir et le groupe témoin. [28]

Nombre de cas positifs au SEL

Subjects	n	No. with +ve SEL titres ≥1:25	≥1:100
Controls:	150 (100%)	6 (4.0%)	1 (0.7%)
Abattoir Workers:	150 (100%)	43 (28.7%)	11 (7.3%)
a) Freelance butchers	75 (100%)	25 (33.3%)	8 (10.7%)
b) Registered butchers	46 (100%)	11 (23.9%)	2 (4.3%)
c) Abattoir attendants	29 (100%)	7 (24.1%)	1 (3.4%)

La prévalence des titres sérologiques positifs au test SEL est significativement plus élevée chez les travailleurs de l'abattoir (28.7% et 7.3%) que chez le groupe témoin (4% et 0.7%), de 7 à 10 fois plus élévée selon le titre en anticorps utilisé. Cela démontre bien le fait que cette profession est à risque vis-à-vis de la leptospirose car très exposée. La prévalence la plus élevée est retrouvée dans la catégorie « Freelance butchers », ceux qui manipulent les animaux vivants et nettoient les abats, mais cette différence n'est pas significative. Aucune conclusion ne peut donc être tirée.

Les résultats sont ensuite triés plus finement en fonction de l'opération réalisée par le travailleur lors de son exercice professionnel. C'est sans surprise que le poste de nettoyage des abats apparait comme le plus à risque concernant la contamination par les leptospires.

Tableau 14: Prévalence des titres sérologiques positifs au test SEL parmi les travailleurs de l'abattoir, en fonction de la nature de leur travail. [28]

Nombre de cas positifs au SEL

Nature of Work (Main Activity)	n	No. with +ve SEL titres ≥1:25	No. with +ve SEL titres ≥1:100
a) Entrail cleaning	53 (100%)	22 (41.5%)	8 (15.1%)
b) Evisceration	18 (100%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)
c) Selling pork	43 (100%)	10 (23.3%)	1 (2.3%)
d) Transport and handling live pigs, carcasses and viscera	23 (100%)	4 (17.4%)	1 (4.3%)
e) Bleeding	8 (100%)	1 (12.5%)	0 (0%)
f) Pancreas Collection	5 (100%)	0 (0%)	0 (0%)

Le même genre d'étude fut mené en 2008 dans la ville de Villavivencio en Colombie, comptant 400000 habitants. Des sérologies de 273 personnes définies comme « à risque », c'est-à-dire travaillant dans les abattoirs, les cliniques vétérinaires, les étudiants en dernière année d'école vétérinaire, travaillant dans les champs de riz, les fermes laitières, piscicoles, ou porcines. Les sérums analysés par méthode ELISA, ont révélé une prévalence de la leptospirose de 19% répartie de la manière suivante ; 48% des pisciculteurs, 35% des éleveurs porcins, 23% des riziculteurs, 21% des éleveurs de vaches laitières, 17% des étudiants vétérinaires, 17% également des vétérinaires et ASV et enfin 7% du personnel d'abattoir. Trois facteurs de risques ont ainsi été déterminés ; le milieu rural, avoir un chien de compagnie et être en contact avec des rongeurs sur son lieu de travail. [37]

Une étude publiée en 2009, portant sur la séroprévalence leptospirosique de vétérinaires américains (ainsi que leurs conjoints et des étudiants vétérinaires) se rendant au congrès annuel de l'AVMA 2006, permet de montrer que la profession vétérinaire est réellement une population exposée aux leptospires.

En effet, les sérums de 511 vétérinaires ont été testés grâce à la méthode MAT avec 6 sérovars leptospirosiques différents (Bratislava, Canicola, Grippotyphosa, Hardjo, Icterohemorrhagiae et Pomona). Les cas positifs étaient définis, quelque soit le sérovar, comme un titre en anticorps supérieur ou égal à 1 :100.

Les résultats sérologiques indiquaient que sur les 511 vétérinaires testés, 13 étaient séropositifs ; 8 étaient séropositifs pour Bratislava, 2 pour Bratislava et Icterohemorrhagiae, 1 pour Icterohemorrhagiae, 1 pour Hardjo et le dernier pour Grippotyphosa, Pomona et Icterohemorrhagiae. Les titres ainsi obtenus variaient entre 1 :100 et 1 :800 pour certains cas. En comparant les diverses données épidémiologiques des vétérinaires testés dans un modèle univarié, le seul facteur associé significativement avec la séropositivité est la prise en charge et le traitement des NAC. En effet, dans cette étude, être mordu ou griffé par un animal, se blesser avec une aiguille ou un instrument lors d'une chirurgie ou d'une autopsie, n'a pas de répercussion significative sur le taux de séropositivité. Par contre, dans un modèle multi-varié, le traitement des NAC ainsi que le traitement d'un chien présentant des symptômes grippaux l'année précédent le test, sont des facteurs significativement prédisposants à une séropositivité pour les leptospires. [102]

D'autres études similaires ont permis de mettre en évidence une exposition et d'anciennes infections leptospirosiques au sein de la profession vétérinaire. La séroprévalence leptospirosique a été quantifiée à 2.5% lors de ce congrès américain de 2006, à environ 1.2% chez les vétérinaires de Nouvelle Zélande en 1974, à 1.8% chez tous les praticiens vétérinaires d'Illinois entre 1956 et 1972, à 1.2% dans une population vétérinaire du Royaume-Uni en 1982 et à 2.9% pour les vétérinaires autrichiens en 1994. [102] [33]

Cette exposition n'est pas la même selon le métier « vétérinaire » pratiqué, en effet, le risque de blessure avec le matériel, le nombre de contacts avec les animaux et d'autres paramètres diffèrent entre un praticien, un assistant ou un laborantin.

Concernant les risques de blessures au travail, une étude de 1982 permet de l'estimer chez différentes catégories de métiers vétérinaires. Ces blessures sont un facteur de risque pour développer une zoonose telle que la leptospirose car elles facilitent le passage des leptospires par voie transcutanée. [33]

Tableau 15 : Les blessures lors d'accidents de travail en milieu vétérinaire [33]

	Pourcentage d'accidents liés au matériel (nombre de cas)	**Pourcentage d'accidents liés à la manipulation d'animaux**
Vétérinaires (563 individus interrogés)	7.8 % (44)	70.7% (397)
Laborantins (690)	32.9% (226)	14.9% (103)
Assistants vétérinaires (355)	5.4% (19)	42.1% (179)

Il est impossible d'éviter tout risque d'exposition à un agent zoonotique en tant que vétérinaire, mais le risque d'infection peut être réduit par la reconnaissance précoce des animaux malades et le respect de certaines consignes de protection et d'hygiène. [102]

Il faut rappeler que si les vétérinaires peuvent être contaminés au contact des animaux de compagnie, d'autres populations peuvent aussi être touchées, notamment les propriétaires d'animaux. C'est ce que montre une étude de 2004: 10% des cas de leptospiroses, apparus en Californie ces 20 dernières années, résultaient d'un contact avec un animal de compagnie. Le contact avec des rongeurs sauvages recueillis était aussi responsable d'un certain nombre de cas. [90]

Une récente étude de 2011 évoque également le risque de leptospirose chez les propriétaires de chiens malades ainsi que chez les employés d'un hôpital vétérinaire suisse. Cette population est très exposée aux leptospires d'origine canine, le risque d'exposition à du sang ou à des urines contaminés est élevé, car cet hôpital accueille un grand nombre de chiens atteints de leptospirose. C'est d'ailleurs l'un des rares centres européens proposant l'hémodialyse pour le traitement des lésions rénales aiguës chez les animaux de compagnie. Les propriétaires de chiens atteints de leptospirose aiguë présentent un risque d'infection similaire à

celui du personnel vétérinaire, ils ont donc également été testés sérologiquement dans cette étude. Le résultat est encourageant car les 91 humains testés, le personnel vétérinaire comme les propriétaires, tous se révèlent être séronégatifs. La plupart ont pourtant été hautement exposés car ils ont participé à la prise en charge des cas de leptospirose aiguë (avec des soins intensifs, et des prélèvements sanguins et urinaires à réaliser). Cela représente tout de même 68% des vétérinaires, 84% du personnel technicien et 0% du personnel administratif. La transmission des germes de type *Leptospira interrogans* et la séroconversion des personnes exposées à des chiens infectés n'est donc pas chose courante, que cela concerne le personnel médical ou les propriétaires de ces animaux. Le chien atteint de leptospirose ne semble pas représenter un grand risque pour ces personnes pourtant très exposées. Nous développerons plus tard les mesures prises dans ce type de structures, permettant peut être d'expliquer la si faible transmission des leptospires. [12]

Cependant une autre étude apporte des renseignements intéressants concernant l'exposition aux leptospires liée au contact avec des animaux comme facteur de risque, ce qui est le cas des vétérinaires. Cette étude de l'InVS-Inma montre qu'un contact direct ou indirect avec des animaux est associé à la survenue de la leptospirose (Odds Ratio=OR=2.3). Les contacts avec les rongeurs ou lapins (OR=2.8), les animaux d'élevage (OR=2.4), les hérissons, cervidés, poissons et chauves-souris (OR=3.2) sont associés à la survenue de la maladie. Mais selon cette étude, les personnes en contact direct ou indirect avec les chiens (OR=1.3), les chats (OR=0.8), les chevaux (OR=1.2) ou les oiseaux (OR=2.0) ne présentent pas de risque élevé de contracter la leptospirose. [27]

Les études concluent donc à un impact de l'animal dans le rôle de contamination de l'Homme par les leptospires, mais la nature du contact, les espèces responsables et l'importance du risque sont encore soumis à discussion.

3. Cas documentés de vétérinaires affectés

Il existe peu de cas détaillés de vétérinaires atteints de leptospirose, dans la littérature. Tous les cas existants ne sont pas forcément publiés ou rapportés.

Denis Vieillith fait partie de ces rares vétérinaires français ayant contracté la leptospirose, en 2003, et il en témoigne dans un article. Ses premiers

symptômes ont été des céphalées et une fièvre en plateau ne rétrocédant pas au traitement paracétamol et ibuprofène. Six jours plus tard, des examens révèlent des paramètres hépatiques augmentés et les médecins suspectent entre autre un abus de boisson alcoolisée, une sinusite… Quelques jours plus tard, son état s'aggrave notamment avec l'apparition d'une anurie. Il émet lui-même l'hypothèse d'être atteint de leptospirose, il vérifie alors dans un dictionnaire médical et y trouve décrit l'ensemble de ses symptômes. Les bilans biochimiques s'enchainent et l'atteinte hépatique s'aggrave, accompagnée d'une insuffisance rénale aiguë. C'est en appelant son médecin traitant qu'il se fait admettre à l'hôpital où il sera traité avec des perfusions et de l'amoxicilline. Il présente alors des céphalées et des myalgies intenses, résolues en une semaine par simple administration de morphine en plus du traitement à la doxycycline. Il sort enfin de l'hôpital avant que son état rechute une semaine plus tard. C'est seulement après 2 semaines de traitement à la doxycycline que son état s'est amélioré durablement. Son état général est aujourd'hui bon, les paramètres rénaux et hépatiques normalisés mais il présente désormais une intolérance à tout écart alimentaire ou consommation d'alcool. Dans son cas, le mode de contamination reste inconnu, mais ne prenant aucune précaution particulière lors des sondages urinaires des chiens, cela pourrait être une origine possible, expliquant par ailleurs une nette élévation de ses résultats sérologiques pour Canicola et Grippothyphosa. En 2008, son ALD présenta exactement les mêmes symptômes et le médecin conclut à une leptospirose. La cause suspectée de cette contamination serait cette fois la prise en charge d'un rongeur qui était en fait un rat d'égout. [27]

Un autre cas a été bien étudié et publié de façon détaillée en 2009. Un homme de 52 ans, vétérinaire canin, a été pris en charge par les urgences dans un hôpital de Washington pour fièvre, accompagnée d'anorexie, d'arthralgies, de malaises, de nausées et de vomissements, le tout depuis deux jours. Un syndrome viral est suspecté et l'homme rentre chez lui. Les symptômes persistant, avec en plus une déshydratation, l'homme est réadmis deux jours plus tard, réhydraté avant de rentrer à nouveau chez lui. Le lendemain il sera encore réadmis en urgence car les symptômes persistent et s'aggravent ; étourdissements, vision trouble, rhume et toux. C'est lors d'un entretien avec un médecin du service d'infectiologie que le vétérinaire se rappelle avoir manipulé un rat (*Rattus norvegicus*) pour y rechercher des puces. Au cours de l'examen clinique de l'animal, le rat a uriné sur les mains du praticien, comme c'est souvent le cas chez cette espèce. Le vétérinaire ne portait pas de gants pour cet examen de routine,

et ses mains présentaient des abrasions dues à ses activités de jardinage. Le vétérinaire s'est lavé les mains, comme à son habitude, à la fin de la consultation. Cet épisode s'est déroulé dix jours avant l'apparition des premiers symptômes. Compte tenu de ce récit, de l'épidémiologie et des symptômes, le patient a été fortement suspecté de leptospirose. Le test pour la leptospirose a été réalisé par MAT dans un laboratoire d'Atlanta. Le sérum prélevé 7 jours après le début des symptômes s'est révélé être négatif, mais le sérum correspondant aux 32 jours suivant l'apparition des symptômes était bel et bien positif, avec un titre supérieur à 1 :12800 pour le sérovar Icterohaemmorhagiae, ce qui confirme le diagnostic de leptospirose. Le propriétaire du rat a été contacté par la suite pour réaliser des tests sur le rat. Une PCR sur urines a mis en évidence la présence de *Leptospira.* Du sérum a été prélevé et un MAT montre la présence de L.interrogans Icterohaemorrhagiae avec un titre de 1 :3200. L'urine de ce rat a alors été considérée comme la source de contamination la plus probable pour le vétérinaire. Après 12 jours de soins intensifs et de nombreux traitement antibiotiques, le patient a pu sortir de l'hôpital mais très affaibli et amaigri. Il a pu reprendre son travail au bout d'un mois, d'abord à temps partiel, puis une fois l'insuffisance rénale et les troubles respiratoires guéris, il a pu à nouveau travailler à temps plein, 2 mois après sa maladie. Ce cas illustre parfaitement l'importance de suivre les recommandations concernant les règles d'hygiène relatives à la profession vétérinaire. [9]

Un autre cas a été décrit, toujours un vétérinaire, mais exerçant une activité différente. Cela concerne une vétérinaire canadienne travaillant comme laborantine dans un laboratoire de diagnostic de la leptospirose. Celle-ci travaillait sur une culture de *Leptospira* sérovar P*omona*, qui avait été isolée à partir d'urines de truies ayant avortées et qu'elle inoculait à des lapins. Trois jours plus tard, cette femme présentait des symptômes divers ; malaises, myalgies et arthralgies, faiblesses musculaire, hyperesthésie cutanée, puis fièvre et maux de tête. La vétérinaire suspectant être atteinte de leptospirose, elle apporte un échantillon de son sang à un vétérinaire apte au diagnostic. Il observe alors des structures compatibles avec des leptospires et commence une culture sur sang. La patiente est hospitalisée au sixième jour des symptômes. Au niveau des examens complémentaires, des MAT ont été réalisés, ainsi que des IHAT (*indirect hemagglutination test*). Des cultures à partir de sang ou d'urines ont aussi été faites, ainsi que des sérologies régulières jusqu'à 7 mois suivant la maladie. Les MAT montraient un titre de 1 :50 pour les sérovars *Pomona, Hardjo* et *Autumnalis*. Seul le titre de P*omona* a persisté

et atteint le pic de 1 :400 au douzième jour, y persistant 2 semaines. Ce titre chutait à 1 :100 à la septième semaine avant que le test soit négatif à partir du septième mois post-maladie. Les cultures sur sang et urines lors de l'hospitalisation étaient négatives, mais le diagnostic de leptospirose a été confirmé deux mois suivant l'apparition des symptômes, grâce à la culture sur sang du laboratoire vétérinaire, prélevé le sixième jour de la maladie. Il s'agit de *Leptospira interrogans* sérovar *Pomona*, indentique à la culture isolée des truies, sur laquelle travaillait la vétérinaire. Des MAT révélèrent un titre de 1 :50 pour les sérovars *Pomona* et *Autumnalis* pendant les 2 ans qui suivirent la maladie. La vétérinaire fut guérie après 11 jours d'hospitalisation, et de nombreux traitements, notamment antibiotiques. Cela s'est suivi d'une période de convalescence de 2 mois et une persistance de fatigue pendant près de 2 ans et demi. La complémentarité des tests au cours de l'évolution de la maladie apparait nettement au travers de ce cas clinique. [55]

Un dernier cas est également bien documenté. Il s'agit cette fois d'un vétérinaire rural canadien pris soudainement de somnolence puis souffrant de fièvre. Au départ suspecté d'être atteint de grippe, le tableau clinique s'est aggravé par une diarrhée profuse, une anurie, des myalgies et arthralgies, des troubles oculaires et une altération de la conscience. Il fut hospitalisé en état critique et atteint d'ictère. Les tests sérologiques initiaux et ceux de suivi étaient tous négatifs, mais des leptospires ont été vus au microscope à fond noir dans le sang et les urines du sixième jour (3 jours après le début de l'hospitalisation). Le diagnostic établi, il fut traité en conséquence, sorti de l'hôpital après 2 semaines et il a repris son travail normalement malgré la fatigue, après 6 semaines de repos. Il continua à avoir des problèmes pour reprendre du poids jusqu'à 15 mois suivant la maladie. La source de contamination n'est pas évoquée dans ce cas. S'agit-il d'une contamination ayant un lien avec la profession de cet homme ? Toute la difficulté réside dans l'identification de la source et du mode de contamination. [55]

Au final, les différentes expériences développées ici permettent d'illustrer à quel point les manifestations cliniques de la leptospirose peuvent être diverses et passer inaperçues. Les patients n'ont pas conscience d'avoir été exposés à un danger. Les médecins ne suspectent presque jamais la leptospirose en première intention, le plus souvent à juste titre mais le délai avant la prise en charge est primordial car il conditionne le rétablissement plus ou moins rapide du patient. Il faut noter que dans les

cas présentés, même si la contamination est liée à leur métier de vétérinaire, le chien n'est pas toujours l'animal source de germes. [55]

Face au risque que représente la leptospirose, zoonose relativement grave et potentiellement mortelle bien qu'elle reste plutôt rare, les vétérinaires et leur personnel possèdent des moyens de protection tant par leur connaissances et leur matériel que par des règles d'hygiène de base. [104] [85]

II. Moyens de protection connus des vétérinaires

1. La connaissance de la maladie, des voies de transmission etc.

Les vétérinaires sont, par leur formation théorique, qualifiés et entrainés à prévenir la transmission des agents zoonotiques. Ils jouent un grand rôle dans l'information de leurs clients et du public en général, la reconnaissance et le traitement de ces maladies chez l'animal.

Un sondage de 2005, réalisé sur un panel de 1842 vétérinaires américains (canins, ruraux ou équins), permet d'apprécier la perception qu'ils ont des risques zoonotiques dans leur métier. La leptospirose arrive en quatrième position avec 33.7% de vétérinaires canins qui se sentent concernés par le sujet (après les vers annelés, les bactéries et autres parasites intestinaux mais avant la rage, la toxoplasmose…). Pour les vétérinaires ruraux, le sujet semble plus les concerner avec 59% d'intérêt. [104]

Le même genre de sondage a été mené en France, sur le site internet wk-vet.fr, où 33 vétérinaires sur 138, soit presque 24% ne se sentent pas concernés par la leptospirose et ne prennent donc aucune précaution particulière vis-à-vis de cette maladie. [27]

2. Des mesures d'hygiènes strictes

- Se laver les mains avant et après un contact avec un animal, avant manger, boire…
- Ne pas manger ou boire dans les locaux où des animaux sont manipulés

- Suspecter la leptospirose pour tous cas d'insuffisance rénale ou symptômes étant évocateurs (en l'absence d'autres diagnostics) et manipuler ces animaux de manière appropriée ; port de gants, éventuellement lunettes et masque, limiter leur déplacement au sein de la structure (isolement pas forcément nécessaire), désinfecter les locaux après leur passage, les placer préférentiellement dans des cages qui ne sont pas en hauteur pour éviter de porter les animaux et les nettoyer, désinfecter quotidiennement, mettre des panneaux indiquant le risque zoonotique et les mesures hygiéniques associées, éviter tout contact pour les femmes enceintes ou personnes immunodéprimées, éviter le contact avec le sang et faire attention à ne pas se blesser avec les aiguilles usagées, éviter le nettoyage sous pression qui peut conduire à des aérosols d'urines.

- Utiliser un système clos de collecte d'urines chez les animaux atteints d'insuffisance rénale (sonde à demeure et poche collectrice). Si le sondage n'est pas réalisé, sortir au maximum l'animal hors de la structure pour ses besoins (pour moins contaminer la structure), mais dans une zone réservée, isolée, facilement nettoyable, non perméable, désinfectée, et si possible déplacer l'animal sur une civière ou charriot roulant depuis la structure.

- La désinfection peut se réaliser avec des solutions iodées, de l'eau oxygénée, des ammoniums quaternaires etc. L'ajout d'une de ces solutions aux poches collectrices d'urines est recommandé.

- Jeter les déchets souillés dans des poubelles de déchets contaminés et prévenir du risque zoonotique de la carcasse en cas de décès ou d'euthanasie de l'animal. [90] [104] [25]

Ici sont regroupées toutes les recommandations trouvées sur le sujet, principalement à appliquer au sein des cliniques vétérinaires et surtout au sein des centres hospitaliers vétérinaires réalisant souvent la prise en charge et les dialyses de ces animaux. Ces recommandations sont extrêmement importantes mais lourdes à mettre en place, surtout dans les petites structures. On comprend alors comme il peut être facile de passer à côté d'une de ces recommandations et d'ainsi s'exposer au danger que représentent les leptospires.

Nous pouvons ajouter à ces mesures d'hygiène, la dératisation et surtout la vaccination canine, réduisant notamment l'excrétion urinaire des leptospires par les chiens et donc réduisant l'exposition du vétérinaire et

de son personnel face à cet agent pathogène. Cependant seulement certains vaccins canins indiquent la mention « réduction de l'excrétion urinaire » (Nobivac® par exemple) sur leur notice. Ceux-ci seraient donc à utiliser en priorité pour protéger le personnel vétérinaire.

Il ne faut pas non plus oublier de consulter un médecin lors d'état grippal persistant. [27]

3. Effet de la négligence et du non respect des mesures de protection

Dans le même sondage américain de 2005 énoncé précédemment, les bonnes pratiques d'hygiènes étaient étudiées dans les différents domaines vétérinaires ; canin, rural ou équin.

Il s'avère ainsi que 48.4% des vétérinaires canins se lavent toujours les mains entre deux patients, seulement 31.1% pour les ruraux et 28.1% pour les équins. Dans le même genre d'idée, entre 92% et 98.5% de ces vétérinaires rapportent recapuchonner les aiguilles après utilisation, augmentant ainsi de manière significative le nombre de piqûres malencontreuses avec des aiguilles usagées. [104]

Concernant le sondage français, 13% des vétérinaires interrogés portent systématiquement des gants lors de contact possible avec de l'urine de chien, même apparemment sain, plus de 41% en portent uniquement si le chien est suspecté atteint et près de 14% en porte lors des prises de sang sur animal suspecté atteint. Seulement 5 vétérinaires sur les 138 (3.6%) sont vaccinés contre la leptospirose et 1 seul a déjà contracté la maladie dans le cadre de son activité professionnelle. [27]

Au niveau juridique, on peut évoquer le cas d'une personne travaillant dans une clinique vétérinaire, décédée suite à une leptospirose, maladie qu'elle aurait contractée par contact avec un chien soigné à la clinique. L'accusation pointait du doigt le vétérinaire pour ne pas avoir isolé le chien malade de manière appropriée et pour ne pas avoir fourni suffisamment d'informations et de moyens de protection au personnel de la clinique. Il est en effet de la responsabilité morale et légale du vétérinaire d'informer son personnel des risques et des moyens de protection afin de fournir un lieu de travail sûr pour tous. [104] [101] [85]

III. Au bilan, un risque assez faible

1. Bilan des données statistiques concernant les vétérinaires français

Très peu de cas de contamination chez les vétérinaires sont répertoriés et documentés. L'Institut Pasteur signale que les fiches de renseignement lui sont rarement envoyées avec les demandes d'analyses sérologiques auprès du CNRL, et si une fiche est bien envoyée avec, celle-ci est souvent incomplète et ne précise pas toujours la profession de la personne atteinte. En effet, depuis 1986, la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire, il est donc difficile d'en connaitre l'incidence. De plus, dans le cas de notre vétérinaire français touché par la leptospirose en 2003, son certificat médical de déclaration de maladie professionnelle lui fut retourné par l'assurance maladie car il n'était pas salarié. En effet, les maladies professionnelles ne sont ni reconnues ni indemnisées dans les professions libérales, ce qui réduit encore un peu plus le nombre de cas répertoriés chez les vétérinaires, libéraux pour la plupart. Cela implique donc le non recensement de ce cas français comme leptospirose professionnelle vétérinaire. Ainsi, sur des centaines de cas en France, seulement une vingtaine de cas annuels sont attribuées à une contamination dans le cadre professionnel et les données vétérinaires sont presque nulles.

Entre 1988 et 2003, 35% des cas avérés de leptospirose avaient plus de 65 ans ou étaient retraités et 16% étaient étudiants. Parmi le pourcentage restant, la profession était identifiée comme étant à risque dans seulement 30% des cas, ce qui explique le peu de leptospirose professionnelle. [27]

Tableau 16 : Répartition des professions parmi les cas de leptospirose recensés par le CNRL entre 1988 et 2003 [27]

Métiers ou secteurs d'activité à risque vis-à-vis de la leptospirose		
Profession ou secteur	**Nombre de cas**	**Taux**
Agriculture ou élevage	294	54,7 %
Egout ou voirie	78	14,5 %
Bâtiment et travaux publics	70	13 %
Boucherie ou abattoir	29	5,4 %
Forestier	26	4,8 %
Jardinier	10	1,9 %
Profession dans l'alimentaire	9	1,7 %
Militaire	7	1,3 %
Pisciculture	4	0,7 %
Epuration ou déchetterie	2	0,4 %
Médecin ou vétérinaire	2	0,4 %
Autres (pompier, routier, orpailleur)	6	1,2 %

Dans ce tableau, médecins et vétérinaires sont classés ensemble, or leurs modes de contamination possibles sont bien différents.

A l'heure actuelle, la leptospirose est considérée comme une maladie professionnelle pour un nombre restreint de métiers ; égoutiers, travailleurs du bâtiment, pisciculteurs, gardes-pêche, personnel d'entretien des rivières, des fossés, des stations d'épuration, éleveurs, personnel des abattoirs, dératiseurs, vétérinaires, personnels d'animalerie...
La leptospirose est devenue essentiellement une maladie de loisirs car liée aux activités sportives en eaux. [1]

2. Justification de la vaccination actuelle et point de vue personnel

La vaccination humaine, ses avantages et ses limites ont déjà été traités dans la première partie, mais quel en est l'intérêt chez le vétérinaire ?

La vaccination des vétérinaires et de leur personnel contre la leptospirose n'est pas une obligation, contrairement aux égoutiers parisiens, surexposés aux rats et donc vaccinés depuis 1975. Les informations sur le vaccin humain sont très limitées, nous avons peu de recul sur le sujet car son utilisation est actuellement restreinte. Cependant, la chute du nombre de cas de leptospirose chez les égoutiers de Paris grâce à la vaccination systématique, suggère fortement une protection croisée, rendant le vaccin encore plus intéressant et nécessaire. [81] Ce vaccin n'est pas systématiquement conseillé ou évoqué par le médecin du travail, viennent en priorité les vaccins contre le tétanos et la rage. Rares sont les vétérinaires actuellement vaccinés contre la leptospirose, en effet, dans une enquête de 1998 auprès de cliniques vétérinaires canines dans le Val d'Oise, seulement 2 cliniques sur 17, soit environ 11.8%, ont choisi de vacciner leur personnel contre la leptospirose, contre 14 (82.3%) pour la rage et 13 (76.5%) pour le tétanos. [85][92]

Cette vaccination est pourtant décrite comme « souhaitable » chez les vétérinaires dans le guide de vaccination de 2008, émise par la direction générale de la santé et le comité technique des vaccinations. [38]
En effet, si l'efficacité du vaccin a fait ses preuves dans des contextes restreints, l'utilisation à grande échelle n'est pas reconnue officiellement comme justifiée et doit être évaluée au cas par cas, en tenant compte des sérotypes présents localement. On comprend bien qu'un vétérinaire travaillant en zone de forte prévalence animale (DOM-TOM par exemple) ou travaillant dans un laboratoire réalisant des diagnostics de leptospirose et manipulant quotidiennement des échantillons potentiellement contaminants, est bien plus exposé aux leptospires qu'un vétérinaire canin qui soignerait peu les NAC et réaliserait des sondages urinaires très occasionnellement. Cependant est-il acceptable d'encourir un risque infectieux aussi minime soit-il alors que des moyens de prévention existent et que les conséquences peuvent être lourdes. Les vétérinaires ont donc tout intérêt à se faire vacciner contre cette maladie, au même titre que la rage, bien plus rare mais plus dangereuse. [67] [25] Les effets secondaires de cette vaccination étant rarissimes et mineurs, il n'y a aucun argument contre la vaccination de la profession vétérinaire, quelque soit le domaine.

Réglementairement, il existe des recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque, datant du 18 mars 2005, et misent en annexe 1. [25]

Personnellement, je pense que la vaccination est un bon moyen de protection même si l'efficacité est limitée car essentiellement faite pour protéger contre le sérogroupe Icterrohaemorragiae. Cependant une protection croisée serait en partie apportée par ce vaccin. Cela est suggéré voire confirmé par la raréfaction des cas de leptospirose chez les égoutiers de Paris, chez qui la vaccination est systématique car la profession très exposée. Le protocole vaccinal doit être suivi rigoureusement, la protection apportée étant courte, les rappels sont fréquents, tous les 2 ans. Pour tous les vétérinaires, quelque soit leur domaine, cette vaccination ne revêt peut être pas le même intérêt, mais c'est un moyen de protection comme les autres, et même plus sûr, face à cette maladie infectieuse pouvant être fatale ou causer des séquelles importantes. Une protection vaccinale étant disponible, il revient à chacun de choisir s'il se sent concerné ou non mais son emploi apparait nécessaire dans la profession vétérinaire, car nous venons de prouver qu'elle faisait partie des professions exposées. En plus de la prophylaxie médicale, la protection du vétérinaire réside dans le contrôle des populations réservoirs (bétail, chiens…) dont les vaccins sont à utiliser lorsqu'ils existent et à améliorer en élargissant le champ de protection. Le vétérinaire, par ses connaissances, possède toutes les armes pour suspecter et prendre des précautions envers certains types d'animaux, de cas cliniques, d'échantillons biologiques… Enfin, le respect des bonnes pratiques d'hygiène est primordial, notamment dans ce métier médical, où les leptospires sont loin d'être les seuls germes transmissibles au vétérinaire.

CONCLUSION

Au terme de cette revue, il apparaît que la leptospirose demeure une maladie encore mal connue, peu répertoriée à travers le monde, et donc largement sous-estimée, notamment dans le monde vétérinaire en France, objet de notre étude. Même si la profession vétérinaire est une population très exposée aux leptospires, c'est également une profession avertie de ce danger, car informée des moyens de sa prévention. Cependant, tous ne mettent pas en application les précautions décrites et une erreur est toujours possible. Ainsi, quelques rares cas de vétérinaires malades de leptospirose sont décrits, même s'ils ne sont pas tous diagnostiqués avec certitude et sous-représentés dans la littérature médicale.

La leptospirose humaine reste une maladie grave avec des répercussions parfois lourdes, en particulier lorsque le traitement est tardif, et la mort est parfois possible. C'est pourquoi, la vaccination bien qu'incomplète à l'heure actuelle, doit être recommandée chez le vétérinaire, compte-tenu de la pression d'infection observée chez l'animal.

L'évolution des valences vaccinales vers un vaccin couvrant un plus grand nombre de sérovars est rendue nécessaire par la modification du contexte épidémiologique actuel, dans lequel *Leptopsira interrogans* Icterohaemorragiae n'est plus l'unique sérovar circulant sur le territoire. Une vaccination plus efficace, plus durable, à la fois chez l'animal et l'homme reste le prochain challenge en leptospirologie. Il faut espérer que les études en cours permettront dans un délai raisonnable d'aboutir à la conception d'un vaccin répondant à ces critères.

Thèse de Mlle Bontemps Marion

Le Professeur responsable
VetAgro Sup campus vétérinaire

PR ANGELI KODJO

Le Président de la thèse

PR D. PEYRAUD

Le Directeur général
VetAgro Sup

Par délégation
Pr F. Grain - DEVE
VetAgro Sup
Campus Vétérinaire

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 14 NOV. 2012

Pour le Président de l'Université,
Le Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales,
Professeur F.N GILLY

BIBLIOGRAPHIE

1. ABADIA G, PICU C. “Zoonoses d’origine professionnelle”, EMC-Toxicologie Pathologie, 2005, volume 2, 163-177.

2. ADAMUS C, BUGGIN-DAUBIE M, IZEMBART A, SONRIER-PIERRE C, GUIGNAND L, MASSON M.T, ANDRE-FONTAINE G, WYERS M. « Chronic hepatitis associated with leptospiral infection in vaccinated beagles », J. Comp Pathol, 1997, volume 117, (4), 311-328.

3. ADLER B, de la PEÑA MOCTEZUMA A. « *Leptospira* and leptospirosis », Veterinary Microbiology, 2010, volume 140, (3-4), 287-296.

4. ADLER B, LO M, SEEMANN T, MURRAY G.L. “Pathogenesis of leptospirosis: The influence of genomics”, Veterinary Microbiology, 2011, volume 153, 73-81.

5. ALAGNINOUWA T, BECKER C, « Animaux de rente : La leptospirose ici et ailleurs », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l’Etoile, le 5 avril 2012, pages 21-22.

6. ANDRE-FONTAINE, G. “Canine leptospirosis – Do we have a problem?”, Veterinary Microbiology, 2006, volume 117, (1), 19-24.

7. ANDRE-FONTAINE, G. « Pathologie infectieuse des carnivores domestiques. Actualités sur la leptospirose canine », *Le point vétérinaire*, 2002, volume 33, (225), 26-31.

8. ANDRE-FONTAINE, G. «Connaître les risques de transmission de la leptospirose à l’homme par les animaux de compagnie », *Le nouveau praticien vétérinaire, canine féline,* 2004, (18), 37-40.

9. BAER R, TURNBERG W, YU D, WOHRLE R. “Leptospirosis in a small animal veterinarian: reminder to follow standardized infection control procedures”, *Zoonoses Public Health,* 2010, (57), 281-284.

10. BAL A.E, GRAVEKAMP C, HARTSKEERL R.A, DE MEZA-BREWSTER J, KORVER H, TERPSTRA W.J. “Detection of leptospires in urine by PCR for early diagnosis of leptospirosis”, J Clin Microbiol., American Society for Microbiology, 1994, volume 32, (8), 1894-1898.

11. BARANTON G, POSTIC D. “Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003”, *International Journal of Infectious Diseases*, 2006, (10), 162-170.

12. BARMETTLER R, SCHWEIGHAUSER A, BIGLER S, GROOTERS AM, FRANCEY T. “Assessment of exposure to Leptospira serovars in veterinary staff and dog owners in contact with infected dogs”, *J Am Vet Med Assoc.*, 2011, volume2, (238), 183-

188.

13. BARNETT J.K, BARNETT D, BOLIN C.A, SUMMERS T.A, WAGAR E.A, CHEVILLE N.F, HARTSKEERL R.A, HAAKE D.A. “Expression and Distribution of Leptospiral Outer Membrane Components during Renal Infection of Hamsters”, Infect Immun., American Society for Microbiology, 1999, volume 67, (2), 853-861.

14. BERNHEIMER A.W, BEY R.F. “Copurification of Leptospira interrogans serovar pomona hemolysin and sphingomyelinase C”, Infect Immun., American Society for Microbiology, 1986, volume 54, (1), 262-264.

15. BHARTI A.R, NALLY J.E, RICALDI J.N, MATTHIAS M.A, DIAZ M.M, LOVETT M.A, LEVETT P.N, GILMAN R.H, WILLIG M.R, GOTUZZO E, VINETZ J.M, PERU-UNITED STATES LEPTOSPIROSIS CONSORTIUM. “Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance”,THE LANCET Infectious Diseases, 2003, volume 3, (12), 757-771.

16. BOIBIEUX A, « La leptospirose en pathologie humaine », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l’Etoile, le 5 avril 2012, page 13.

17. BOURHY P, PICARDEAU M, « Apport du laboratoire de référence dans le diagnostic de la leptospirose », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l’Etoile, le 5 avril 2012, page 37.

18. BRENNER D.J, KAUFMANN A.F, SULZER K.R, STEIGERWALT A.G, ROGERS F.C, WEYANT R. “Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family *Leptospiraceae* with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies », International Journal of Systematic Bacteriology, 1999, 49, 839-858.

19. BROWN K, PRESCOTT J. “Leptospirosis in family dog: a public health perspective”, *CMAJ*, 2008, volume 178, (4), 399-401.

20. BROWN P.D, GRAVEKAMP C, CARRINGTON D.G, VAN DE KEMP H, HARTSKEERL R.A, EDWARDS C.N, EVERARD C.O.R, TERPSTRA W.J, LEVETT P.N. “Evaluation of the polymerase chain reaction for early diagnosis of leptospirosis”, J Med Microbiol., The Pathological Society of Great Britain and Ireland, 1995, volume 43, (2), 110-114.

21. BRUGERE-PICOUX, J. « La leptospirose », *Bull. Group. Tech. Vet.*, 1994, (94-3-OV-158), 189-191.

22. BRYSON D.G, ELLIS W.A. « Leptospirosis in a British domestic cat », Journal of Small Animal Practice, 1976, volume 17, (7), 459-465.

23. BYRNE, R.J. “Canine Leptospirosis and Public Health*”, Public Health Reports*, USA,

1955, volume 70, (12), 1229-1236.

24. CADORE L, « Expressions cliniques des infections leptospirosiques chez le cheval », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l'Etoile, le 5 avril 2012, pages 29-31

25. CARON V, INRS. « Leptospirose et milieu professionnel », INRS, documents pour la Médecine du travail, 2009, (120), 485-489.

26. CBIP vet, FOLIA VETARINARIA 2008 N°2, « Efficacité de la vaccination contre la leptospirose du chien, ses limites médicales et épidémiologiques», J. AM. Vet. Med. Assoc, 2002, volume 220, 53-58.

27. CHAMARD V. "Avec la leptospirose, il faut se méfier de l'eau qui dort", La semaine vétérinaire, 2009, (1370), 29-32.

28. CHAN O Y, PAUL D R, SNG E H. "Leptospirosis among abattoir workers – a serological survey", Singapore Med J, 1987, volume 28, 293-296.

29. CHOY H.A, KELLEY M.M, CHEN TL, MØLLER A.K, MATSUNAGA J, HAAKE D.A. "Physiological osmotic induction of Leptospira interrogans adhesion: LigA and LigB bind extracellular matrix proteins and fibrinogen", Infect Immun., American Society for Microbiology, 2007, volume 75, (5), 2441-2450.

30. COGHLAN J.D. "Aspects cliniques et traitement des Leptospiroses", Médecine et Maladies Infectieuses, 1981, volume 11, (2), 114-118.

31. COGHLAN JD, BAIN AD. "Leptospirosis in Human Pregancy followed by Death of the Foetus", British Medical Journal, 1969, (1), 228-230.

32. COLIN, M. « La leptospirose du chien », *Action vet. ASV mag.,* 2000, (36), 7-9.

33. CONSTABLE PJ, HARRINGTON JM. "risks of zoonoses in a veterinary service", British Medical Journal, 1982, volume 284, 246-248.

34. CULLEN P.A, CORDWELL S.J, BULACH D.M, HAAKE D.A, ADLER B. "Global Analysis of Outer Membrane Proteins from Leptospira interrogans Serovar Lai", American Society for Microbiology, infection and immunity, 2002, 2311-2318.

35. D'SOUZA E, BARRACLOUGH R, FISHWICK D, CURRAN A. "Management of occupational health risks in small-animal veterinary practices", Occupational Medicine, 2009, (59), 316-321.

36. DECOSTER ANNE, Cours de bactériologie sur les leptospires, mise à jour : 21/09/2008, *[en ligne],* http://anne.decoster.free.fr/spiro/spirolep.htm

37. DIAZ L, ZAPATA I, GONGORA A, PARRA J, APONTE L, GOMEZ L. « Detection of IgM antibodies to leptospira in human population with occupational risk factors in Villavencio, Meta », Rev. MVZ Cordoba, 2008, volume 13, (1), 1120-1127.

38. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE, COMITE TECHNIQUE DES VACCINATIONS. « La vaccination contre la leptospirose », *Guide des vaccinations,* 2008, coll. Varia, 242-245.

39. DJELOUADJI Z, ROUX V, RAOULT D, KODJO A, DRANCOURT M, « le diagnostic moléculaire des infections leptospirosiques », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l'Etoile, le 5 avril 2012, page 39.

40. DORJEE S, HEUER C, JACKSON R, WEST D.M, COLLINS-EMERSON J.M, MIDWINTER A.C, RIDLER A.L. "Prevalence of pathogenic Leptospira spp. In sheep in a sheep-only abattoir in New Zealand", New Zealand Veterinary Journal, 2008, volume 54, (4), 164-170.

41. DUVAL G, LEMAHIEU J.M, MICHAULT A, LEROYER C, CHUET C, GENIN R. « La leptospirose humaine à l'ile de la Réunion. A propos de 82 cas. », Médecines et Maladies Infectieuses, 1988, volume 2, 80-84.

42. EUZEBY J.P., Abrégé de bactériologie générale et médicale à l'usage des étudiants de l'ENVT, *[en ligne],* http://www.bacteriologie.net/medicale/leptospira.html

43. FAINE S, STALLMAN N.D. "Amended descriptions of the genus Leptospira Noguchi 1917 and the Species L. interrogans (Stimson 1907) Wenyon 1926 and L. biflexa (Wolbach and Binger 1914) Noguchi 1918", International Journal of Systematic Bacteriology, 1982, volume 32, (4), 461-463.

44. GANIERE, J.P. « La leptospirose canine », *Vaccination du chien et du chat*, 2009, 26-28.

45. GAUMONT, R. " La leptospirose chez le bétail en Europe*", Rev. sci. Tech. Off. Int. Epiz*., 1983, volume 2, (1), 57-63.

46. GOLDSTEIN R.E. « Canine Leptospirosis », Vet Clin Small Anim, 2010, (40), 1091-1101.

47. HAAKE D.A, CHAO G, ZUERNER R.L, BARNETT J.K, BARNETT D, MAZEL M, MATSUNAGA J, LEVETT P.N, BOLIN C.A. "The Leptospiral Major Outer Membrane Protein LipL32 Is a Lipoprotein Expressed during Mammalian Infection", Infection and Immunity, American Society for Microbiology, 2000, volume 68, (4), 2276-2285.

48. HADDAD N., TOMA B. et *al.* "LEPTOSPIROSE", Les zoonoses infectieuses, Polycopié des Unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises, Mérial (Lyon), 2008, 55-59.

49. HAZART G, HUGONNARD M, KODJO A, GROUD K, GOY-THOLLOT I. « La leptospirose canine en France: étude rétrospective de 37 cas », *Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie*, 2010, volume 45, (2), 59-64 ou sous la

forme : « Canine leptospirosis in France : a retrospective epidemiological, serological and clinicopathological study of 37 cases (2003-2008) », 19th ECVIM-CA Congress, 2009 September 8-10, Porto, Portugal (poster).

50. HUGONNARD M, FRANCEY T, « Vers un nouveau visage de la leptospirose canine ? Mieux connaitre et reconnaitre la maladie pour mieux la traiter et la prévenir », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l'Etoile, le 5 avril 2012, page 15.

51. INRS, Site de l'Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles, fiche sur la Leptospirose, mise à jour : janvier 2010, *[en ligne],* http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCLEPTOSPIROSE

52. INSTITUT PASTEUR, Site de l'Institut Pasteur, CNR des leptospires, *[en ligne],* http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-ccoms-des-leptospires/identite-et-coordonnees

53. INSTITUT PASTEUR, Site de l'institut Pasteur, fiche explicative sur l'électrophorèse en champ pulsé, *[en ligne],* http://www.pasteur.fr/recherche/unites/Gmlev/index_fichiers/PFGE.pdf

54. INSTITUT PASTEUR, Site de l'Institut Pasteur, introduction, mise à jour : 30/06/2007, *[en ligne],* http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/LepF.html

55. KINGSCOTE, B.F. "Leptospirosis: An Occupational Hazard to Veterinarians", *Can Vet J.*, 1986, volume 2, (2), 78–81.

56. KLAASEN H.L.B.M, MOLKENBOER M.J.C.H, VRIJENHOEK M.P, KAASHOEK M.J. "Duration of immunity in dog vaccinated against leptospirosis with bivalent inactived vaccine", Veterinary Microbiology, 2003, volume 95, (1-2), 121-132.

57. KLOPFLEISCH R, HOHN B, PLOG S, WEINGART C, NOCKLER K, MAYER-SCHOLL A, GRUBER A.D. "An emerging pulmonary haemorrhagic syndrome in dogs: Similar to the Human leptospiral Pulmonary Haemorrhagic Syndrome?", Veterinary Medicine International, 2010, volume 2010, 7 pages.

58. KO A.I, GOARANT C, PICARDEAU M, Nature reviews Microbiology, 2009, schéma de la paroi des leptospires, *[en ligne],* http://www.nature.com/nrmicro/journal/v7/n10/fig_tab/nrmicro2208_F4.html

59. KODJO A, « La vaccination contre la leptospirose chez l'animal : observations et perspectives », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l'Etoile, le 5 avril 2012, pages 49-50.

60. KONE P, MILORD F, PERRON S, SERHIR B, VIBIEN A, ST-AMOUR M. "Guide pour la

prévention de la leptospirose après une exposition à un animal infecté", Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2011, 1-23.

61. KOSOSSEY C, « La Leptospirose canine : Revue bibliographique », Thèse d'exercice vétérinaire, Alfort, 2004

62. LAVAL A, « La leptospirose porcine : Le porc victime ou réservoir », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l'Etoile, le 5 avril 2012, page 23.

63. LEGKOBYT T., and *al*. « Diagnostic biologique de la leptospirose – Texte court du Rapport d'évaluation technologique », HAS (Haute Autorité de Santé), Service évaluation des actes professionnels, 2011, 1-15.

64. LEGRAND E, « La leptospirose bovine », Thèse d'exercice vétérinaire, Alfort, 2007

65. LEVETT P.N, MOREY R.E, GALLOWAY R, STEIGERWALT A.G, ELLIS W.A. "Reclassification of Leptospira parva Hovind-Hougen et al. 1982 as Turneriella parva gen. nov.,comb. Nov.*", International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2005, 55, 1497-1499.

66. LEVETT, P.N. "Leptospirosis", Clinical Microbiology Reviews, 2001, volume 14, (2), 296-326.

67. MERIEN F, BERLIOZ-ARTHAUD A. «La leptospirose: une zoonose sous surveillance en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique.», Revue Francophone des Laboratoires, 2005, volume 2005, issue 374, 45-50.

68. MICHEL V, RUVOEN-CLOUET N, MENARD A, SONRIER C, FILLONNEAU C, RAKOTOVAO F, GANIERE J.P, ANDRE-FONTAINE G. "Role of the coypu (Myocastor coypus) in the epidemiology of leptospirosis in domestic animals and humans in France", European journal of epidemiology, 2001, volume 17, (2), 111-121.

69. MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PÊCHE, DIRECTION GENERALE DE LA FORÊTBET DES AFFAIRES RURALES, DIRECTION GENERALE DE L'ALIMENTATION, en collaboration avec ANDRE-FONTAINE G. « Leptospirose », fiches d'information zoonoses de l'INRS, 2005, 1-2.

70. MORAILLON R, LEGEAY Y, BOUSSARIE D, SENECAT en collaboration avec JOSSIER R et ROYER D. « Dictionnaire Pratique de Thérapeutique Chien, Chat et NAC », Elsevier Masson, 2010, 7ème édition, 381-383.

71. MYLONAKIS M.E, BOURTZI-HATZOPOULOU E, KOUTINAS A.F, PETRIDOU E, SARIDOMICHELAKIS M.N, LEONTIDES L, SIOCHU A. "Leptospiral seroepidemiology in a feline hospital population in Greece", Veterinary Record, 2005, volume 156, (19), 615-616.

72. NARDONE A, CAMPESE C, CAPEK I. “ Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine. Une étude cas-témoin, juillet 1999- février 2000 », *Institut de veille sanitaire - Département des maladies infectieuses*, 2002, 1-54.

73. NARDONE A, CAMPESE C, POSTIC D, ANDRE-FONTAINE G, LIENARD M, BARANTON G, CAPEK I, promotion 2000 des médecins en formation à l’Inma. « Les facteurs de risque de leptospirose en France : une étude cas témoins nationale (1999) », Méd Mal Infect, 2001, supplément 2, 285-287.

74. NASCIMENTO A.L.T.O *and al*, Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 2004, volume 37, (4), schema de la double membrane de Leptospira interrogans, *[en ligne],* http://www.scielo.br/img/revistas/bjmbr/v37n4/html/5500i06.htm

75. NOWOTNY N, DEUTZ A, FUCHS K, SCHULLER W, HINTERDORFER F, AUER H, ASPÖCK H. “Prevalence of Swine Influenza and Other Viral, Bacterial, and Parasitic Zoonoses in Veterinarians”, Journal of Infectious Diseases, Chicago, 1997, 176, 1414-1415.

76. OIE. “Leptospirose*”, Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres, Manuel Terrestre de l’OIE*, 2009, volume 1, chapitre 2.1.9, 275-289.

77. PICARDEAU M, « La leptospirose, maladie négligée due à une bactérie atypique », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l’Etoile, le 5 avril 2012, page 11.

78. PICARDEAU M, BULACH DM, BOUCHIER C, ZUERNER RL, ZIDANE N, *and al*. “Genome Sequence of the Saprophyte*Leptospira biflexa* Provides Insights into the Evolution of*Leptospira* and the Pathogenesis of Leptospirosis”, PLoS ONE, volume 3, (2), e1607. 1-9.

79. PICARDEAU, M and *al*. “Rapport annuel d’activité année 2009”, Rapport CNRL, 2009, 1-19.

80. PRESCOTT, J. “Canine leptospirosis in Canada: a veterinarian's perspective”, *Canadian Medical Association CMAJ,* 2008, volume 178, (4), 397-398.

81. QUELET S, NIAKATE A, « La vaccination chez l’homme ; intérêts et effets secondaires, expérience du département de Paris », communication lors du symposium sur la leptospirose au Campus vétérinaire de VetAgro Sup à Marcy l’Etoile, le 5 avril 2012, pages 47-48.

82. RISTOW P, BOURHY P, KERNEIS S, SCHMITT C, PREVOST M.C, LILENBAUMW, PICARDEAU M. “Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires”, Microbiology, 2008, volume 154, (5), 1309-1317.

83. RISTOW P. « La leptospirose; les défis actuels d’une ancienne maladie », Bull. Acad.

Vét., 2007, tome 160, (4).

84. RISTOW, P. « La leptospirose: les défis actuels d'une ancienne maladie », Bull.Acad.Vét. France, 2007, tome 160, (4), 267-278.

85. ROUSSEL C, BARRET G. « Conditions de travail et risques professionnels dans les cliniques vétérinaires », Documents pour le Médecin du Travail, 2003, (94), 161-170.

86. SALAÜN L, MERIEN F, GURIANOVA S, BARANTON G, PICARDEAU M. "Application of Multilocus Variable-Number Tandem-Repeat Analysis for Molecular Typing of the Agent of Leptospirosis", Journal of clinical microbiology, American Society for Microbiology, 2006, volume 44, (11), 3954-3962.

87. SEGERS R.P, VAN DER DRIFT A, DE NIJS A, CORCIONE P, VAN DER ZEIJST B.A, GAASTRA W. "Molecular analysis of a sphingomyelinase C gene from Leptospira interrogans serovar hardjo", Infect Immun., American Society for Microbiology, 1990, volume 58, (7), 2177-2185.

88. SMYTHE L, DOHNT M, SYMOND M, BARNETT L, MOORE M, BROOKES D, VALLANJON M. "Review of leptospirosis notifications in Queensland and Australia: January 1998 – June 1999", CDI, 2000, volume 24, (6), 153-157.

89. SONRIER C, BRANGER C, MICHEL V, RUVOËN-CLOUET N, GANIERE JP, ANDRE-FONTAINE G. "Evidence of cross-protection within Leptospira interrogans in an experimental model", Vaccine, 2000, volume19, (1), 86-94.

90. SYKES JE, HARTMANN K, LUNN KF, MOORE GE, STODDARD RA, GOLDSTEIN RE. "2010 ACVIM small animal consensus statement on leptospirosis: diagnosis, epidemiology, treatment, and prevention", *J Vet Intern Med.*, 2011, 25, 1-13.

91. TAN D.S.K. "Leptospirosis in west Malaysia- Epidemiology and laboratory diagnosis", Malaysian J Pathol, 1979, volume 2, 1-6.

92. TERPSTRA, W.J and *al* (WHO). "Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control" *by the World Health Organisation,* 2004, 1-109.

93. TERPSTRA, W.J and *al* (WHO). "Leptospirosis", extrait de *"WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases",* 2004, 1-4.

94. THE LEPTOSPIROSIS INFORMATION CENTER, site du centre d'informations sur la leptospirose, mise à jour: décembre 2011, *[en ligne],* http://www.leptospirosis.org/topic.php?t=28

95. VAN EYS G.J, GRAVEKAMP C, GERRITSEN M.J, QUINT W, CORNELISSEN M.T, SCHEGGET J.T, TERPSTRA W.J. "Detection of leptospires in urine by polymerase chain

reaction", J Clin Microbiol., American Society for Microbiology, 1989, volume 27, (10), 2258-2262.

96. VAUTIER, M. « La leptospirose canine : une zoonose sous-estimée », *Action vet.*, 1998, (1458), 21-26.

97. VIAL, L. « Les zoonoses liées aux animaux exotiques (II) », *Action vét.- Cah. Clin.,* 2001, (1549) (Cah. Clin. 79), II-V, 7p.

98. VINCENT C, MUNGER C, LABRECQUE O, LEVESQUE I.J. « La leptospirose : cas de transmission d'un chien à un humain », *Réseau d'Alerte et d'Information Zoosanitaire*, Québec, 2007, bulletin zoosanitaire (51), 1-4.

99. VULGARIS-MEDICAL, Encyclopédie médicale, fiche Leptospirose, *[en ligne],* http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/leptospirose-2772/classification.html

100. WANGROONGSARB P, CHANKET T, GUNLABUN K, LONG D.H, SATHEANMETHAKUL P, JETANADEE S, THAIPADUNGPANIT J, WUTHIEKANUN V, PEACOCK S.J, BLACKSELL S.D, SMYTHE L.D, BULACH D.M, KALAMBAHETI T. "Molecular typing of *Leptospira spp*. based on putativeO-antigen polymerase gene (wzy), the benefit over 16S rRNA gene sequence", Federation of European Microbiological Societies, FEMS Microbiol Lett, 2007, (271), 170-179.

101. WEESE J.S, PEREGINE A.S, ARMSTRONG J. "Occupational health and safety in small animal veterinary practice: Part 1- Nonparasitic zoonotic diseases", *Can Vet J*, 2002, volume 43, 631-636.

102. WHITNEY E.A, AILES E, MYERS L.M, SALIKI J.T, BERKELMAN R.L. "Prevalence of and risk factors for serum antibodies against Leptospira serovars in US veterinarians", *J Am Vet Med Assoc*, 2009, volume 234, (7), 938-944.

103. WOLFF, J.W. « Le diagnostic de la leptospirose au laboratoire », Colloque OMS/FAO sur les zoonoses, 1952, Vienne, 145-158.

104. WRIGHT J.G, JUNG S, HOLMAN R.C, MARANO N.N, MCQUISTON J.H. "Infection control practices and zoonotic disease risks among veterinarians in the United States", J Am Vet Med Assoc, 2008, volume 232, (12), 1863-1872.

ANNEXES

- 1 : Recommandations du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque
- 2 : Fiche de renseignement du CNR leptospires

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE ET DE LA FAMILLE

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU CONSEIL SUPÉRIEUR D'HYGIÈNE PUBLIQUE DE FRANCE

SECTION MALADIES TRANSMISSIBLES

Relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque

(séance du 18 mars 2005)

Considérant, d'une part:

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

et d'autre part:

-Que l'évaluation du risque en milieu professionnel, conduite par le médecin du travail sous la responsabilité de l'employeur, ne doit pas se faire au seul vu de l'intitulé de la profession, mais qu'elle doit prendre en compte:

- l'activité spécifique exposant durant le travail à un risque de contact fréquent ou étroit avec des lieux infestés par les rongeurs,
- tout facteur individuel capable de majorer le risque d'exposition ou de sensibilité à la maladie,

-Que l'information sur les risques professionnels est réglementairement prévue par le Code du travail,

-Que les mesures de protection collectives et individuelles sont inégalement applicables selon les postes de travail,

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande:

1° L'utilisation de mesures individuelles de protection dès lors qu'une activité professionnelle fait courir le risque d'un contact régulier avec des urines de rongeurs, ou un environnement infesté de rongeurs, qui comportent:
- le port de gants, de bottes, de cuissardes, de vêtements protecteurs, voire de lunettes anti projections si nécessaire, -la désinfection à l'eau potable et au savon ou à l'aide d'une solution antiseptique de toute plaie ou égratignure, ainsi que la protection ultérieure de cette plaie ou égratignure par un pansement imperméable.

2° Une information à l'embauche régulièrement renouvelée ciblée sur la maladie, sur l'importance des mesures de protection individuelles et la nécessité de consulter rapidement un médecin (à qui il signalera son activité à risque) en cas d'apparition d'un syndrome grippal,

3° La vaccination par le vaccin actuellement disponible dans certaines indications restreintes, posées au cas par cas par le médecin du travail, après une évaluation individualisée prenant en compte les critères suivants:

- l'existence de cas documentés de la maladie pour des personnes ayant occupé le même poste dans des conditions et pour des activités identiques,
- l'existence sur le lieu de travail de protections collectives ou de mesures de lutte contre les rongeurs,
- une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, notamment "Rattus norvegicus", telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants:

  -curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges, -activités liées à la pisciculture, -travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration, -certaines activités spécifiques en eaux douces telles que pratiquées notamment par pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde pêche, -certaines activités spécifiques aux Dom-Tom.

♦ une prédisposition individuelle du travailleur tendant à majorer le risque d'exposition et/ ou sa sensibilité à la maladie.

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

CNR DE LA LEPTOSPIROSE

Institut Pasteur

FICHE DE RENSEIGNEMENTS EPIDEMIOLOGIQUES DEVANT ACCOMPAGNER TOUTE DEMANDE (sérologie de référence, isolement et identification de souches)

Personne du laboratoire à prévenir en cas d'urgence (nom, téléphone et fax) : ....

Date de l'envoi .....

Cachet du Laboratoire ou Service hospitalier

NOM : .....

Prénom : .....

Date de naissance : .....

Sexe :.....

Lieu d'habitation :.....

Code postal :.....

Profession : .....

Occupations : .....

Symptomatologie :

Date de début de maladie :.....

Date du prélèvement :.....

- ❒ Syndrome fébrile
- ❒ Syndrome méningé
- ❒ Syndrome algique
- ❒ Injection conjonctivale
- ❒ S. neuro-encéphalitique
- ❒ Atteinte oculaire
- ❒ Atteinte rénale
- ❒ Ictère
- ❒ Atteinte hépatique
- ❒ Atteinte pulmonaire
- ❒ Taux de plaquettes:
- ❒ Uvéite
- ❒ Blessure ou écorchure dans le mois précédent la maladie :
- ❒ Autres à préciser:

Contact avec les animaux :

- ❒ Rongeurs
- ❒ Chiens
- ❒ Bovins
- ❒ Rats
- ❒ Chevaux
- ❒ Porcs
- ❒ Autres :.....

Contact avec l'eau douce et activité (à préciser) :

- ❒ Bain
- ❒ Pêche
- ❒ Aquaculture
- ❒ En rivière
- ❒ Lac ou étang
- ❒ Autre à préciser: .....
- ❒ Sports nautiques à préciser :
- ❒ Canöe, kayak
- ❒ Dériveur
- ❒ Planche à voile
- ❒ Chute accidentelle
- ❒ Rafting, canyoning
- ❒ Autres :.....
- ❒ Voyage en pays d'endémie le mois précédent - lieu et date :

Traitement antibiotique :

- ❒ Oui Nature et Date :.....
- ❒ Non

Le Centre National de Référence des Leptospires étant informatisé et n'ayant pas de contact direct avec les patients qui s'adressent à votre laboratoire, nous vous remercions d'informer ceux-ci de leur droit d'accès et de rectification des informations les concernant (Loi N°78-17 du 06 janvier 1978).

Fiche à retourner au CNR des Leptospires, Institut Pasteur, 28, rue du Dr. Roux - 75724 Paris Cedex 15
Tel: 01 45 68 83 37 Fax: 01 40 61 30 01

BONTEMPS Marion

La leptospirose humaine en exercice vétérinaire ; point actuel du risque.

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon, *le 30 novembre 2012*

RESUME : La leptospirose, zoonose de répartition mondiale, est une maladie infectieuse transmise à l'homme via l'environnement ou un contact plus ou moins étroit avec l'animal. En effet, de nombreuses espèces animales sont réservoirs de différents sérovars de leptospires pathogènes. Le vétérinaire, par définition au contact de l'animal, est inévitablement exposé à cette maladie. De rares cas de vétérinaires malades de leptospirose sont décrits dans la littérature. En effet, cette profession, exposée au risque, possède néanmoins les connaissances et des moyens de protection permettant d'éviter l'infection. Toutefois, les cas réels sont souvent sous-diagnostiqués, non répertoriés et pas toujours classés comme maladie professionnelle. A travers cette étude, nous faisons le point sur cette maladie au sein d'une profession exposée.

MOTS CLES :

- **LEPTOSPIROSE**
- **ZOONOSE**
- **VETERINAIRES**
- **RISQUE**

JURY :

Président : Monsieur le Professeur PEYRAMOND

1er Assesseur : Monsieur le Professeur KODJO
2ème Assesseur : Madame le Docteur DJELOUADJI

DATE DE SOUTENANCE :

30 novembre 2012

ADRESSE DE L'AUTEUR :

Le Colombier, route de Carpentras

84210 Venasque