VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2019 - Thèse n° 105

LA LEPTOSPIROSE, ETUDE COMPARATIVE DE LA PATHOLOGIE ET DES METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 5 décembre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MARTEL Morgane

VetAgro Sup

UNIVERSITÉ DE LYON

VETAGRO SUP
CAMPUS VETERINAIRE DE LYON

Année 2019 - Thèse n° 105

LA LEPTOSPIROSE, ETUDE COMPARATIVE DE LA PATHOLOGIE ET DES METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL

THESE

Présentée à l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
(Médecine - Pharmacie)
et soutenue publiquement le 5 décembre 2019
pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire

par

MARTEL Morgane

Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (1er septembre 2019)

Nom	Prénom	Département	Grade
ABITBOL	Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
ARCANGIOLI	Marie-Anne	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
AYRAL	Florence	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BECKER	Claire	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BELLUCO	Sara	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENAMOU-SMITH	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
BENOIT	Etienne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BERNY	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
BOULOCHER	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BOURDOISEAU	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
BOURGOIN	Gilles	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
BRUYERE	Pierre	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BUFF	Samuel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
BURONFOSSE	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
CACHON	Thibaut	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CADORÉ	Jean-Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
CAROZZO	Claude	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
CHABANNE	Luc	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
CHALVET-MONFRAY	Karine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DE BOYER DES ROCHES	Alice	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
DEMONT	Pierre	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
DJELOUADJI	Zorée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ESCRIOU	Catherine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
FRIKHA	Mohamed-Ridha	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GALIA	Wessam	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GILOT-FROMONT	Emmanuelle	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
GONTHIER	Alain	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
GRANCHER	Denis	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
GREZEL	Delphine	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
HUGONNARD	Marine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
JANKOWIAK	Bernard	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
JAUSSAUD	Philippe	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
JOSSON-SCHRAMME	Anne	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
JUNOT	Stéphane	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
KODJO	Angeli	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
KRAFFT	Emilie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
LAABERKI	Maria-Halima	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LAMBERT	Véronique	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LE GRAND	Dominique	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
LEBLOND	Agnès	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LEDOUX	Dorothée	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEFEBVRE	Sébastien	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
LEGROS	Vincent	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
LEPAGE	Olivier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
LOUZIER	Vanessa	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
MARCHAL	Thierry	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOISSONNIER	Pierre	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
MOUNIER	Luc	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
PEPIN	Michel	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
PIN	Didier	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PONCE	Frédérique	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
PORTIER	Karine	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
POUZOT-NEVORET	Céline	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
PROUILLAC	Caroline	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
REMY	Denise	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
RENE MARTELLET	Magalie	DEPT-ELEVAGE-SPV	Maître de conférences
ROGER	Thierry	DEPT-BASIC-SCIENCES	Professeur
SABATIER	Philippe	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
SAWAYA	Serge	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
SCHRAMME	Michael	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
SERGENTET	Delphine	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur
THIEBAULT	Jean-Jacques	DEPT-BASIC-SCIENCES	Maître de conférences
THOMAS-CANCIAN	Aurélie	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
TORTEREAU	Antonin	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
VIGUIER	Eric	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Professeur
VIRIEUX-WATRELOT	Dorothée	DEPT-AC-LOISIR-SPORT	Maître de conférences
ZENNER	Lionel	DEPT-ELEVAGE-SPV	Professeur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gerard Lina

De l'Université Claude Bernard Lyon 1, Faculté de Médecine de Lyon,

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

Tous mes hommages les plus respectueux.

A Madame le Docteur Zoree Djelouadji

De VetAgro Sup – Campus vétérinaire de Lyon,

Pour m'avoir proposé de réaliser ce travail et m'avoir fait confiance,

Pour son encadrement, sa patience et ses précieux conseils,

Pour avoir su m'accompagner dans la réalisation de ce défi,

Qu'elle trouve ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Marine Hugonnard,

De VetAgro Sup – Campus vétérinaire de Lyon,

Qui nous a fait l'honneur de juger ce travail,

Pour sa bienveillance et sa disponibilité,

Mes plus sincères remerciements.

Table des matières

Table des figures 11
Table des tableaux 13
Liste des abréviations 15

Introduction 17

Partie 1 : L'agent étiologique 19
I) Bactériologie 19
A) Histoire de la leptospirose 19
B) Classification des leptospires 20
1) Classification sérologique 20
2) Classification génotypique 21
C) Caractéristiques morphologiques et structurales des leptospires 23
1) Morphologie externe 23
2) Structure et ultrastructure microscopique 24
3) Mécanisme et morphologie des leptospires en division 25
D) Caractéristiques bactériologiques des leptospires 25
1) Caractéristiques génétiques 25
2) Caractéristiques métaboliques 25
3) Croissance des leptospires 26
4) Culture des leptospires 27
5) Resistance aux agents physico-chimiques et aux antibiotiques 28
E) Caractéristiques biologiques des leptospires : propriétés antigéniques et virulence des leptospires 30

Partie 2 : Epidémiologie de la leptospirose chez l'Homme et l'animal 33
I) Epidémiologie descriptive 33
A) Epidémiologie de la leptospirose chez l'Homme 33
a) Dans le monde 33
b) Dans les départements et territoires d'outres mer 34
c) En Europe 35
d) En France 37
B) Epidémiologie de la leptospirose chez l'animal 38

C) La leptospirose : un problème de santé publique et vétérinaire majeur 40
II) Epidémiologie analytique 41
A) Sources de bactéries 41
B) Les matières virulentes 42
C) Réceptivité et sensibilité des espèces 43
D) Transmission directe et indirecte 44
III) Epidémiologie synthétique 46
A) Modalités de contamination 46
B) Facteurs de risques 46
IV) Surveillance de la leptospirose 48
A) Surveillance de la leptospirose à l'échelle internationale 48
B) Surveillance de la leptospirose en France 48
C) Les limites de la surveillance de la leptospirose et ses conséquences 49

Partie 3 : Pathogénie de la leptospirose 51
I) Les facteurs de l'infection 51
A) La notion de dose infectieuse 51
B) Facteurs tenant au pouvoir pathogène des leptospires 51
C) Facteurs tenant à la réceptivité et à la sensibilité de l'hôte 53
II) Etapes de l'infection 54
A) Phase de contamination 54
B) Phase d'invasion 55
C) Phase de multiplication 55
D) Schéma de l'infection 56
E) Pathogénie lésionnelle 57
III) Les formes de leptospirose chez l'Homme 58
A) La forme subaiguë : la leptospirose non ictérique ou pseudo grippale 58
B) Les formes aiguës, sévères de la maladie : leptospirose ictérique ou multi-viscérale 59
C) Forme latente 60
IV) Les formes de leptospirose chez l'animal 61
A) Les formes suraiguës et aiguës 61
1) Chez le chien 61
2) Chez le chat 63
3) Chez les animaux de production : bétail et porc 63
4) Chez les chevaux 64

B) Les formes subaiguës ou chronique 64
1) Chez le chien 64
1) Chez le chat 65
2) Chez les animaux de production : bétail et porc 65
3) Chez les chevaux 66
V) Bilan comparatif de la pathogénicité chez l'Homme et l'animal 67

Partie 4 : Méthodes de diagnostic et de dépistage de la leptospirose 69
I) Principes de biosécurité 69
A) Suspicion de leptospirose : prélèvement et envoi des échantillons 69
B) Réception des échantillons et application des principes de sécurité au laboratoire 70
C) Risques et dangers pour le manipulateur 71
1) Exigences de confinement 71
2) Vêtements protecteurs 71
3) Manipulation d'animaux potentiellement infectés 71
II) Diagnostic clinique et lésionnel 72
A) Suspicion clinique d'une leptospirose 72
1) Chez l'Homme 72
2) Chez l'animal 73
3) Comparaison Homme/Animal 74
4) Diagnostic différentiel 75
B) Diagnostic biologique de la leptospirose 75
1) Les modifications hématologiques 76
2) Les modifications biochimiques 77
3) Analyse urinaire 78
4) Apport de l'imagerie : radiographie-échographie 79
5) Autres examens et modifications 79
III) Diagnostique bactériologique 80
A) Contexte d'utilisation des tests complémentaires 80
B) Cinétique de l'infection et choix du prélèvement 80
C) Diagnostic par identification directe des leptospires 82
1) Microscopie à fond noir ou contraste de phase 82
2) Culture bactérienne 82
3) Coloration sur biopsie tissulaire 84
4) Polymerase chain reaction (PCR) 84
5) Séquençage 86

D) Diagnostic par identification indirecte des leptospires 87
1) Test de micro-agglutination (MAT) 87
2) Test ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) 91
3) Immunomigration ou immunochromatographie 92
4) Autres méthodes 93
5) Stratégie diagnostique 93

Partie 5 : Traitement et prophylaxie de la leptospirose 97
I) Mesures médicales 97
A) Antibiothérapie de la leptospirose 97
1) Antibiothérapie chez l'Homme 97
2) Antibiothérapie chez l'animal 98
3) Mesures de soutien 101
II) Mesures prophylactiques 103
A) Prophylaxie sanitaire 103
1) Mesures collectives 103
2) Mesures individuelles 104
B) Prophylaxie médicale : la vaccination 106
1) Les indications de la vaccination 106
2) Les caractéristiques du vaccin 107
3) Le schéma vaccinal de la leptospirose 109
C) Antibioprophylaxie 111
1) Antibioprophylaxie en médecine vétérinaire 111
2) Antibioprophylaxie en médecine humaine 111

Discussion 113
Conclusion 117
Bibliographie 119

Table des figures

Figure 1- Aperçu simplifié de la systématique des leptospires 20
Figure 2 - Observation de L.interrogans sérovar icterohaemorrhagiae au microscope électronique 23
Figure 3- Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose dans le monde, carte publiée en 2015 33
Figure 4 - Incidence de la leptospirose dans les régions Outre-Mer entre 2012 et 2017 35
Figure 5 - Carte de l'Europe présentant la répartition géographique des cas confirmés de leptospiroses en 2014 36
Figure 6 - Représentation schématique de la transmission des leptospires chez l'Homme et l'animal 45
Figure 7 - Implication de la réponse inflammatoire dans le processus de la maladie 52
Figure 8- Cycle de la leptospirose, organe cible et voies d'entrée 54
Figure 9 - Exemple de système du triple emballage pour l'emballage et l'étiquetage des matières infectieuses de la catégorie B 70
Figure 10- Prélèvements et réalisation du test adapté en fonction de la cinétique de l'infection 81
Figure 11- Arbre décisionnel dans le diagnostic de la leptospirose par le test MAT 90

Table des tableaux

Tableau I - Présentation des 22 espèces génomiques de leptospires décrites à l'heure actuelle, en fonction de leur pouvoir pathogène 22
Tableau II -Incidence de la leptospirose dans les 13 nouvelles régions de métropoles, d'après le rapport annuel d'activités du CNR Leptospirose, 2017 38
Tableau III - Répartition des principaux sérogroupes selon les espèces réservoirs 43
Tableau IV - Comparaison des facteurs de risque de contamination chez l'Homme et l'Animal. 47
Tableau V - Présentation des symptômes rencontrés dans la forme de leptospirose pseudo-grippale 58
Tableau VI - Signes cliniques rencontrés chez l'homme à différents stades de l'infection..... 72
Tableau VII - Signes cliniques et suspicion de leptospirose chez les carnivores domestiques 73
Tableau VIII – Tests disponibles pour le diagnostic direct de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité 94
Tableau IX - Tests disponibles pour le diagnostic indirect de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité 95
Tableau X - Posologies de traitement de première intention chez un patient atteint de leptospirose 98
Tableau XI - Posologies de traitement de première intention chez un chien atteint de leptospirose 99
Tableau XII - Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un ruminant atteint de leptospirose 100
Tableau XIII - Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un cheval atteint de leptospirose 101

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ALAT : ALanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ARNr : Acide RiboNucléique Ribosomal

ASAT : ASpartate AminoTransférase

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNR : Centre National de Recherche

CPK : Créatine PhosphoKinase

CK : Créatine Kinase

DOM : Département Outre-Mer

ECDC *: European Center Disease of Control*

ECG : ElectroCardioGramme

ELISA : *Enzyme-linked immunosorbent assay*

EMJH : Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris

FDGON : Fédérations Départementales des Groupements de défense contre les Organismes Nuisibles

GLEAN : *Global Leptospirosis Environmental Action Network*

GGT : Gamma Glutamyl Transferase

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IV : Intra Veineuse

Kb : kilobase

LERG : Groupe de Référence sur l'Epidémiologie de la Leptospirose

LCR : Liquide cérébro-Rachidien

LPHS : Syndrome Hémorragique Pulmonaire Leptospirosique

LPS : LipoPolySaccharides

LVW : Leptospira Vanaporn Wuthiekanun

MAT : Test de Micro-Agglutination

MEC : Matrice Extra-Cellulaire

mg : milligramme

NABM : Nomenclature des Actes de Biologie Médicales

nm : nanomètre

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAL : Phosphatase ALcaline

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

pH : Potentiel Hydrogène

PO : Per Os

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

TOM : Territoire Outre-Mer

T2SS : *Type 2 Secretion System*

TLR : Toll Like Receptor

µm : micromètre

UI : Unité Internationale

,

Introduction

La leptospirose est une zoonose de répartition mondiale causée par des bactéries spiralées prénommées : leptospires. C'est une maladie endémique des climats tropicaux et, plus particulièrement des zones rurales et péri-rurales défavorisées.

La leptospirose a longtemps été désignée par plusieurs entités qui dessinent son spectre clinique : « fièvre des marécages », « fièvre d'automne », « fièvre des rats », « jaunisse hémorragique ». Elle est responsable chaque année de plus d'un million de cas, et de 60 000 décès à travers le monde. La leptospirose a longtemps été décrite comme une maladie professionnelle mais l'augmentation du tourisme dans les zones dites « à risque » et le développement des activités de loisirs aquatiques ont contribué à l'augmentation de l'exposition de la population. De plus, cette maladie affecte une grande diversité de mammifères et, est responsable de pertes économiques relativement importantes notamment par les troubles qu'elle occasionne dans les élevages. Considérée aujourd'hui comme un enjeu sanitaire majeur, la prévention et la lutte contre cette maladie dont nous avons encore beaucoup à connaître, s'inscrit totalement dans le projet de protection de la santé globale « One Health ». Sa symptomatologie peu spécifique, fait qu'elle est très souvent mal diagnostiquée, ou confondue avec d'autres maladies, que ce soit en médecine humaine ou vétérinaire. De plus, selon le stade d'infection le diagnostic biologique n'est pas toujours évident à établir.

Ce travail a pour but de faire une synthèse bibliographique de la comparaison de la pathogénie de la leptospirose chez l'Homme et l'animal, mais également de voir quels sont les méthodes diagnostiques dont nous disposons à l'heure actuelle en médecine humaine et vétérinaire, pour confirmer le diagnostic, mettre en place le traitement, et les moyens préventifs pour lutter contre cette maladie émergente.

Pour la comparaison à l'animal nous avons pris systématiquement l'exemple du chien, des bovins et du cheval.

Les deux premières parties de ce travail sont consacrées à la description de la bactérie, ses caractéristiques biologiques ainsi qu'à la présentation de l'aspect épidémiologique de l'infection. Dans une troisième partie, nous avons réalisé une comparaison des étapes de l'infection ainsi que des différentes formes cliniques rencontrées chez l'Homme et l'animal. La quatrième partie a pour objectif de comparer les approches diagnostiques de la leptospirose du médecin et du vétérinaire. Pour ce faire, nous nous sommes basés sur la réflexion appliquée en pratique dans une clinique. Nous discuterons ainsi des signes cliniques évocateurs de la leptospirose, des modifications attendues lors de la réalisation d'examens complémentaires et enfin, des différents tests diagnostiques disponibles à l'heure actuelle. Enfin, la dernière partie a pour objectif de présenter et de comparer, les différents moyens de prévention et de traitement pouvant être mis en place à l'heure actuelle pour lutter contre cette zoonose.

Partie 1 : L'agent étiologique

I) Bactériologie

A) Histoire de la leptospirose

Au 18ème siècle, le docteur Dominique Jean Larrey médecin de guerre des campagnes de Napoléon Bonaparte décrivit en Egypte les symptômes d'une maladie étrange à l'origine de « fièvre bilieuse très intense de même caractère que la fièvre jaune ». Des années auparavant, en Chine et au Japon existait une maladie qualifiée de « fièvre d'automne »[1].

Ce n'est pourtant qu'en 1886, que le scientifique Adolf Weil décrivit pour la première fois, de manière claire, la forme humaine de la leptospirose causée par le sérogroupe Icterohaemorrhagiae dans un article intitulé : « *Au sujet d'une maladie infectieuse caractéristique qui provoque splénomégalie, néphrite et ictère* ».

Vingt ans plus tard, Stimson met en évidence en observant des coupes histologiques de reins traités par imprégnation argentique des organismes spiralés aux extrémités munies de crochets, qu'il nomme *Spirocheta interrogans*.

En 1917, en France l'Institut Pasteur découvre le test d'agglutination microscopique (MAT), qui reste à l'heure actuelle le test de référence pour le diagnostic sérologique de la leptospirose. Dans le même temps une grande série d'études menée par une équipe de scientifique japonais permet d'élargir nos connaissances sur la leptospirose, en mettant en évidence par exemple l'existence d'animaux porteurs et notamment le rôle du rat comme vecteur et réservoir de la maladie. Le rat jouera un grand rôle dans la dissémination de la maladie chez l'Homme, notamment pendant la première guerre mondiale, où des centaines de cas humains ont été recensés à la suite de l'envahissement des tranchées par les rongeurs [2].

Le début du 20ème siècle est marqué par la description d'autres formes cliniques de la maladie comme les formes anictériques, et par la découverte de nombreux sérovars : *L.canicola*, *L. pomona*, *L. grippotyphosa* et *L. bataviae*, etc. Aujourd'hui on dénombre plus de 25 sérogroupes parmi l'espèce *Leptospira interrogans* et pas moins de 250 sérovars. Considérée à l'heure actuelle comme la zoonose la plus répandue dans le monde, la leptospirose est un problème majeur de santé publique dont la prévention et la lutte sont des enjeux sanitaires de grande envergure.

B) Classification des leptospires

Les leptospires appartiennent à l'ordre des Spirochaetales, famille des Leptospiraceae, genre *Leptospira*. Parmi les leptospires on distingue des souches saprophytes et des souches pathogènes pour l'Homme et l'animal.

1) Classification sérologique

Cette classification a été établie avant 1989, elle est basée sur la réponse humorale induite chez un individu infecté. Cette réponse est la conséquence de la reconnaissance d'épitopes conformationnels, spécifiques de sérovars, exposés en surface de la bactérie dans une mosaïque d'antigènes lipopolysaccharidiques (LPS) [3][4].

Dans cette classification, le genre Leptospira est divisé en deux espèces :

- *Leptospira biflexa* (saprophyte)
- *Leptospira interrogans* (pathogène)

Les espèces sont divisées en sérovars, eux-mêmes regroupés en sérogroupes, en fonction de leur proximité antigénique (figure 1)

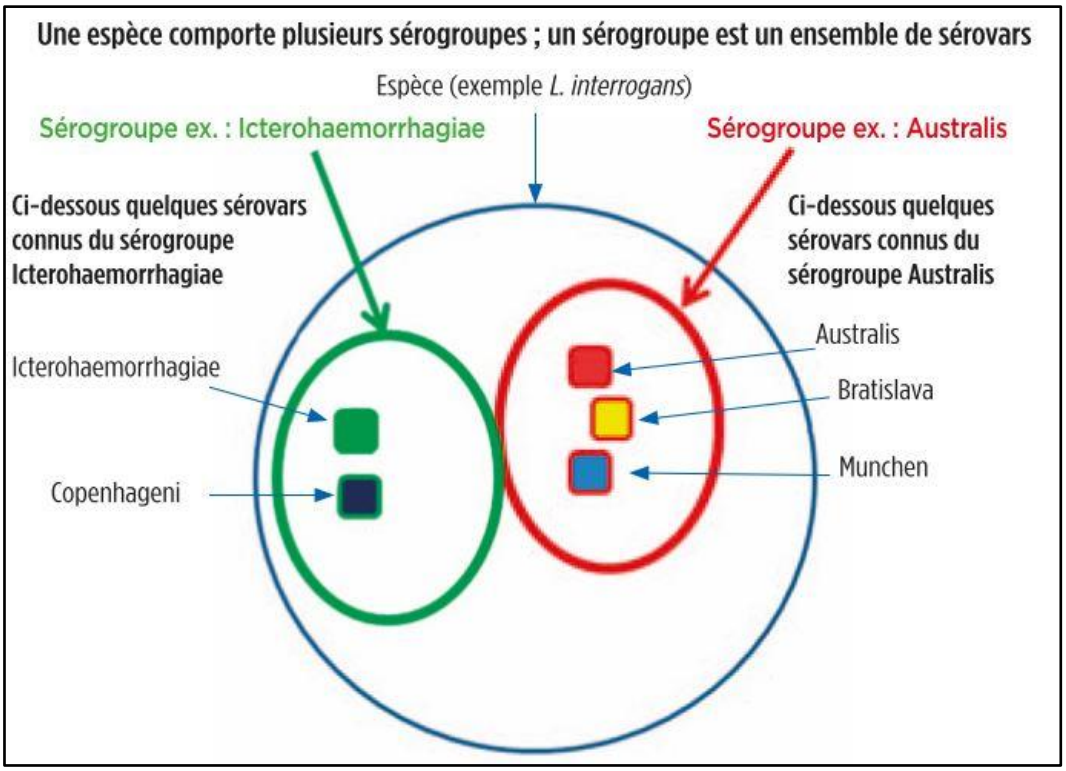

Figure 1- Aperçu simplifié de la systématique des leptospires [5]

Les sérogroupes sont définis par la nature des LPS de surfaces, exprimée sur leur membrane externe, induisant la production d'anticorps agglutinants sérogroupes spécifiques. Il existe à l'heure actuelle plus de 25 sérogroupes différents au sein de l'espèce *Leptospira interrogans.*

Un sérovar se définit comme une souche ou un ensemble de souche caractérisé par un ou plusieurs antigène(s) qui lui est (sont) propre(s) porté(s) sur le LPS. On dénombre plus de 250 sérovars pathogènes [3].

Cette classification est encore très utilisée car étroitement liée à la méthode de référence pour le diagnostic de la leptospirose : le test de micro-agglutination (MAT).

De plus il existe une certaine corrélation entre :

- Sérovars et formes cliniques : le sérovar *grippotyphosa* est souvent associé à un syndrome grippal
- Sérovars et caractéristiques épidémiologiques : *Canicola*/chien, *Icterohaemorrhagiae*/ rat, *Ballum*/souris, etc.

Cette classification a donc un rôle majeur dans la compréhension de l'efficacité des vaccins et l'interprétation des résultats des tests diagnostiques [3].

2) Classification génotypique

Les études de séquençage portant sur l'ADN des leptospires, réalisées à partir de 1989, ont mis en évidence des diversités entre sérovars au sein d'un même sérogroupe conduisant à une seconde classification : génomique. Cette classification repose sur une analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal et permet de diviser le genre Leptospira en 22 espèces génomiques [6][5].

Parmi les espèces, 10 sont pathogènes pour l'Homme et les animaux, 5 appartiennent à un groupe intermédiaire et sont responsables de manifestation cliniques modérées. Enfin le troisième groupe comprend 6 espèces, uniquement saprophytes et donc dépourvues de pouvoir pathogène [7][8]. La liste des différentes espèces du genre Leptospira est détaillée dans le tableau ci-dessous (tableau I) :

Tableau I - Présentation des 22 espèces génomiques de leptospires décrites à l'heure actuelle, en fonction de leur pouvoir pathogène [8]

Pathogènes	*L. interrogans, L. kirschneri,* *L. borgpetersenii, L. santarosai, L. noguchii, L. weilii, L. alexanderi, L. kmetyi, L. alstonii, L. mayottensis*
Intermédiaires	*L. inadai, L. broomii, L. fainei, L. wolffii,* *L. licerasiae*
Saprophytes	*L. biflexa, L. wolbachii, L. meyeri,* *L. vanthielii, L. terpstrae, L. idonii,* *L. yanagawae*

D'un point de vue pratique, la classification génomique semble être source de confusions car des sérovars d'un même sérogroupe peuvent appartenir à différentes espèces génomiques. Par exemple le sérovar *grippotyphosa* est retrouvé à la fois chez l'espèce *L. interrogans* et *L. kirschneri* qui sont pourtant deux espèces distinctes dans la classification génomique.

L'ancienne classification est donc toujours largement utilisée dans les études à visées épidémiologique, même si un lien entre les deux classifications pourrait être envisagé dans les années à venir grâce au progrès du séquençage du génome bactérien et à l'identification précise des gènes codant les antigènes de surface [9].

Dans ce mémoire de thèse, nous prendrons comme référence la classification sérologique, en nous intéressant à l'espèce *Leptospira interrogans* regroupant les souches pathogènes pour l'Homme et l'animal.

C) Caractéristiques morphologiques et structurales des leptospires

1) Morphologie externe

Les leptospires sont les plus petits des spirochètes, leur dénomination vient du grec « *leptos* » et « *spira* » signifiant fin, grêle et spire, tour. Ce sont des bactéries hélicoïdales, flexibles, mobiles par leur endoflagelles, aux extrémités en crochets. Ce sont de fines bactéries de 6 à 20 µm de long et de 0.1 à 0.2 µm de diamètre, constituées d'une trentaine de spires plus ou moins régulières [8][10][2][11]. Ci-dessous (figure 2), on peut observer la morphologie externe de la bactérie.

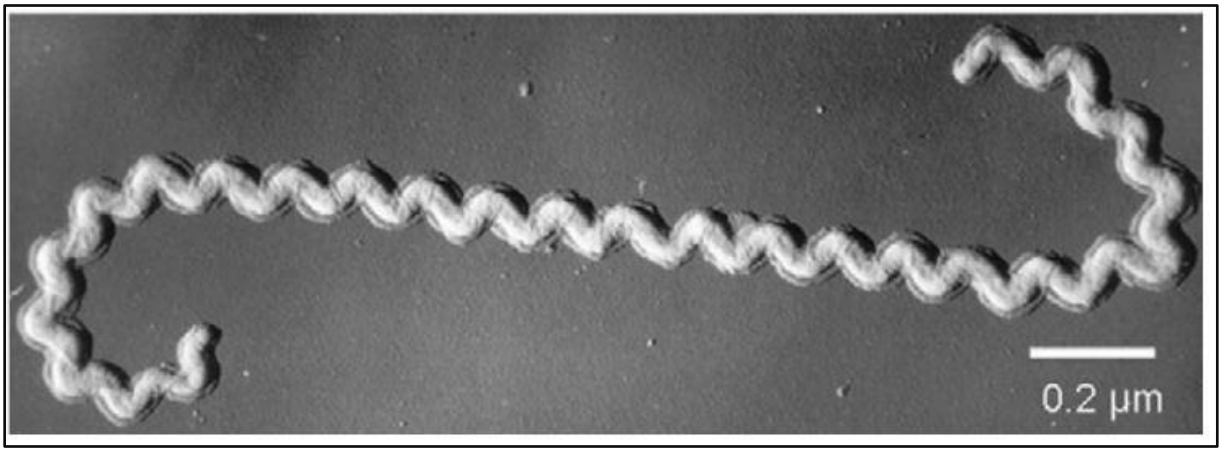

Figure 2 - Observation de L.interrogans sérovar icterohaemorrhagiae au microscope électronique [4]

Les souches pathogènes et saprophytes possèdent une morphologie similaire, même si en général les souches pathogènes sont légèrement plus courtes que les saprophytes.

Les leptospires possèdent deux flagelles internes situés sous l'enveloppe externe dans l'espace périplasmique, ce qui leur confère une grande mobilité. Ils peuvent réaliser trois types de mouvements : une rotation autour de leur axe central, une progression linéaire et des mouvements circulaires. De plus, la position interne de leur flagelle permet aux leptospires de se mouvoir dans des milieux très visqueux par un mouvement de serpentin, leur assurant une plus grande vélocité que dans les liquides. Cette forme particulière fine et spiralée, ainsi que cette motilité, confèrent aux leptospires un avantage sélectif lors de l'infection des hôtes. Cela leur permet également une dissémination rapide dans le sang, et une pénétration facilitée dans les organes cibles.

2) Structure et ultrastructure microscopique

Les leptospires sont considérés comme des bactéries à gram négatif dont la structure comprend un cylindre protoplasmique limité par une membrane peptidoglucidique, deux flagelles, et une enveloppe externe [10][4][12][8].

- Le cylindre protoplasmique hélicoïdal est constitué d'une trentaine de spires régulières et très serrées avec un pas d'hélice à droite. Il renferme le cytoplasme, le matériel nucléaire, les ribosomes et les mésosomes. Il correspond au corps cellulaire de la bactérie.

- La membrane peptidoglucidique, trilaminaire, vient entourer le cylindre protoplasmique. Elle donne sa rigidité, sa forme et sa force aux leptospires. Contrairement à ce que l'on rencontre habituellement chez les bactéries à gram négatif, la face interne de la couche de peptidoglycane est accolée à la membrane cytoplasmique ce qui gêne à la fixation de la coloration classiquement utilisée chez les bactéries et induit donc l'utilisation de méthode de visualisation spécifique.
- L'appareil locomoteur est constitué de deux endoflagelles qui courent tout le long du corps bactérien dans l'espace périplasmique et sont insérés sur un corpuscule basal intracytoplasmique situé à 0.18 nm de l'extrémité de chaque pôle. Ils sont responsables de la mobilité de la bactérie.

- La membrane externe est trilaminaire, souple, élastique, peu résistante et engaine tout le germe. Les deux premières couches de la membrane font environ 5 nm. La troisième couche, la plus externe est constituée de lipopeptides (LipL32, LipL36, LipL41 et LipL48, etc.), LPS, et mucopeptides antigéniques ; son épaisseur est en moyenne de 9.2 nm pour les souches pathogènes. Le LPS joue un rôle essentiel dans la virulence des leptospires, et ses divergences de structure sont à l'origine de la classification selon les sérogroupes (cf. partie 1 – I-E- caractéristiques biologiques des leptospires).

3) Mécanisme et morphologie des leptospires en division

La division des leptospires se fait de façon transversale. Au microscope électronique on peut observer deux courts flagelles qui s'insèrent l'un près de l'autre dans la zone médiane de la cellule. Chacun de ces flagelles pointe en direction des extrémités subterminales de la cellule et du filament axial correspondant. La membrane peptidoglucidique s'invagine ensuite entre les deux filaments nouvellement formés, créant ainsi deux nouveaux cylindres protoplasmiques dans la même enveloppe externe. La dernière étape est caractérisée par l'invagination de l'enveloppe externe, qui permet alors la séparation des deux nouveaux organismes formés [10]**.** De manière globale le temps de division des leptospires est relativement long. En conditions optimales le temps de doublement attendu est de 6-8h, mais en pratique il est plutôt de 16h [11].

D) Caractéristiques bactériologiques des leptospires

1) Caractéristiques génétiques

Le génome des leptospires est constitué de deux chromosomes circulaires pour les espèces pathogènes. Leur taille est inégale ; le plus grand varie de 3850 à 5450 kb, et le plus petit est constitué d'environ 350 kb. Cette variabilité dans la taille du génome confère à la bactérie des capacités d'adaptations à des environnements et des hôtes divers ; pour autant il reste encore de nombreux points de questionnements concernant la connaissance, la compréhension de la virulence et de la pathogénicité des souches, même si un nombre de plus en plus important de séquençage de génomes complets à partir des souches bactériennes, et leurs comparaisons a permis de récentes avancées [9].

2) Caractéristiques métaboliques

Les leptospires sont des bactéries au métabolisme aérobies stricts, chimio-organotrophes, qui tirent en grande partie leur source d'énergie et de carbone de la bêta oxydation des acides gras à longues chaines (C >15). Ces derniers doivent être détoxifiés par liaison à l'albumine, ou, présentés sous forme estérifiée pour être incorporés à la bactérie. Elles possèdent une voie complète d'utilisation du glucose mais ne sont pas capables de synthétiser des acides gras à longues chaines à partir du pyruvate ou d'acétate et doivent donc se les procurer dans leur milieu. Les sucres et les acides aminés ne sont pas indispensables à leur métabolisme.

Les apports azotés se font par le biais des sels d'ammonium ou de l'ammoniac pour les espèces de leptospires qui possèdent une uréase.

Les leptospires sont aussi auxotrophes et nécessitent donc la présence de facteurs de croissance comme les vitamines B1 et B12 pour se multiplier, ainsi que d'ions tels que le fer, le calcium et le magnésium.

Enfin, concernant l'activité enzymatique des bactéries, elles sont à la fois oxydase et catalase positive.

Il est intéressant de noter que les souches saprophytes sont capables de synthétiser les purines et pyrimidines et sont capables de croitre en présence de 8-azaguanine (un analogue de la purine), ce qui les distingue des souches pathogènes [11][12].

3) Croissance des leptospires

Les leptospires sont des bactéries aérobies stricts avec une température de croissance optimale située entre 28 et 30°C. Cependant, elles peuvent survivre à des températures plus extrêmes : 37°C pour les pathogènes et 10-13°C pour les saprophytes de l'environnement. Des études ont également montré que certaines souches, et, notamment des bactéries du sérogroupe icterohaemorrhagiae étaient capables de survivre plus de 10 mois dans une eau à 4°C, tout en conservant leur virulence [13]. Ces informations sont donc importantes à prendre en compte notamment lors de l'évaluation du risque d'exposition et de contamination des individus.

Leur pH optimal de développement se situe entre 7.2 et 7.6. Le temps de génération est de 8 à 12 heures et, le temps de doublement en condition optimales de 6 à 8 heures.

La présence d'eau, d'un ensoleillement modéré, de matière organique, etc. sont autant de facteurs favorables au développement de la bactérie et à sa survie dans le milieu. Ces conditions reflètent que, bien qu'elles soient présentes dans tous les milieux et sur tous les continents, les cas d'infections par les souches pathogènes sont plus fréquents dans les climats tropicaux. Toutefois ils ne doivent pas être sous-estimés dans les zones tempérées (cf. Partie 2 – I-Epidémiologie descriptive) [2] [13] [11].

4) Culture des leptospires

Différents éléments doivent être présents dans le milieu de culture pour que les leptospires puissent se développer, incluant les conditions préalablement explicitées dans la partie traitant du métabolisme et de la croissance de la bactérie. L'isolement et la culture de ces bactéries in vitro requiert des méthodes longues et spécifiques qui font que la culture n'est généralement pas incluse dans le panel des méthodes diagnostiques et reste un usage plutôt réservé aux laboratoires de recherche.

Les conditions de culture incluent :

- Température : elle varie de 29°C à 32°C, mais les bactéries peuvent être cultivées jusqu'à 39°C. Globalement la croissance des souches pathogènes ne se fait pas en dessous de 13°C ;
- pH : il est plutôt alcalin et varie entre 7.2 et 7.6;
- Protection vis à vis de la lumière et de la dessication ;
- Oxygène ;
- Source de carbone et d'énergie : acides gras (Esters de Tween) ;
- Source d'azote : sels d'ammonium ;
- Albumine (sérum lapin ou sérum albumine bovine) ;

Actuellement, le milieu le plus utilisé est le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris). On le trouve : liquide (préparation d'antigène), semi solide (conservation et isolement des souches) ou solide (formation de colonies isolées en dessous de la surface, clonage). Le milieu liquide est le plus adapté à la croissance des bactéries, il peut être rendu semi solide par l'ajout d'1.5 g d'agar/L de milieu.

On retrouve dans le milieu EMJH du Tween 80 qui est la source d'acide gras que les leptospires ne sont pas capables de synthétiser. L'hydrolyse de ces esters entraine la libération d'acides libres, qui ont un effet toxique sur la culture. C'est l'ajout d'albumine qui permet de neutraliser cette toxicité. Enfin on trouve également des sels d'ammoniums, vitamines, etc. nécessaires au développement des cultures.

Plus récemment, le développement de la gélose Leptospira Vanaporn Wuthiekanun (LVW), qui permet une croissance plus rapide de Leptospira spp a également permis de faciliter l'étude de la sensibilité des leptospires aux antimicrobiens [14].

Différentes substances peuvent également être ajoutées au milieu, parmi elles :

- Du pyruvate, ou du sérum de lapin (<10%) pour l'isolement initial ;
- Le 5-fluorouracile : il inhibe certaines croissances bactériennes et rend donc partiellement sélectif le milieu de culture ; il est utilisé à la concentration de 200 µg/ml ;
- Des antibiotiques comme par exemple la gentamicine, l'acide nalidixique ou la rifampicine pour inhiber la croissance de contaminants à partir d'échantillons cliniques ;
- La 8-azaguanine utilisée à la concentration de 225 µg/ml, permet de différencier les souches pathogènes et saprophytes, en inhibant la croissance des leptospires saprophytes ;

Les cultures sont ensuite incubées à 30°C pour environ 3 semaines.

Un échantillon de la culture est examiné par microscopie à fond noir une fois par semaine.

De manière globale la culture des leptospires implique une période d'incubation assez longue. Le temps de doublement attendu en conditions optimales est de 6-8h, mais en pratique il est plutôt de 16h. Pendant la croissance d'une culture, des dilutions doivent être régulièrement réalisées afin de ne pas saturer le milieu (accumulation de lipides toxiques). Les cultures de leptospires sont maintenues par sous-culture répétée ou par stockage dans une gélose semi-solide contenant de l'hémoglobine. Le stockage à long terme dans l'azote liquide donne également de bons résultats et constitue la méthode de stockage de choix pour maintenir la virulence.
Finalement les leptospires sont des bactéries très fragiles *in-vitro*, longues et difficiles à cultiver ce qui rend le diagnostic difficile à partir d'un échantillon biologique. De plus, des variations propres au sérovar sont également observées, par exemple le sérovar hardjo est l'un des sérovars à la croissance la plus lente et le sérovar bratislava est difficile à cultiver dans les milieux de laboratoire. Cependant, la culture reste très intéressante pour les travaux de recherche portant sur la sensibilité des souches bactériennes aux différents antibiotiques par exemple [4][2][12][15][16].

5) Resistance aux agents physico-chimiques et aux antibiotiques

a) Résistance aux agents physico-chimiques

Les leptospires sont des bactéries qui supportent très mal la dessication, l'ensoleillement et la chaleur. L'exposition de la bactérie à une température de plus de 60°C, ou, de 50°C pendant 10 minutes constitue un moyen de les éliminer. [12] De même, les ultraviolets, peuvent les inactiver en surface des eaux. [17]

Les pH acides, ou, très alcalins (>8) sont également mal tolérés [12], bien que certaines données rapportent des capacités de conservation de leur virulence et de survie des bactéries pathogènes dans des eaux de source à pH 6. [17]

Elles sont sensibles à l'hypertonicité [12], même si là encore les cas de leptospirose clinique retrouvés sur des mammifères marins confirment une certaine tolérance à la salinité des eaux.

Ainsi, le microbiote du milieu environnemental (eau, boue, etc.) dans lequel se trouvent les leptospires après leur élimination par les animaux porteurs, ainsi que les capacités de la bactérie à former des biofilms influence la survie des leptospires pathogènes.

Enfin les leptospires sont sensibles à la plupart des détergents et désinfectants usuels. [17]

b) Leptospires et antibiorésistance

La prévention de la résistance aux antibiotiques est un enjeu majeur et, une grande préoccupation de santé publique. C'est un enjeu reconnu et partagé mondialement que ce soit en santé humaine ou animale : multirésistance, surconsommation d'antibiotiques, absence de nouveaux antibiotiques, etc. Le transfert des mécanismes de résistances, l'émergence de bactéries zoonotiques multi-résistantes font que ces deux secteurs sont étroitement liés. Les caractéristiques intrinsèques des leptospires, ainsi que la grande diversité de sérovars rendent compliqués la standardisation d'une méthodologie pour l'évaluation *in-vitro* de leur sensibilité aux antimicrobiens : absence de souche contrôle, absence de référence de concentration minimale inhibitrice (CMI) [15][18].

La difficulté de la mise en œuvre d'une culture fait que généralement la suspicion d'une leptospirose clinique entraine la mise en place d'une thérapie initiale, basée sur un traitement antibiotique empirique. La sensibilité aux antibiotiques des souches de leptospires isolées chez l'Homme et l'animal est mal documentée, mais globalement, les études actuelles s'accordent à dire que les leptospires restent sensibles à une large gamme d'antibiotiques [19][14].

Une étude a évalué en 2017, via une méthode de micro dilution en bouillon, la sensibilité à 11 antibiotiques, de 35 souches de leptospires isolées d'animaux de rente entre 1936 et 2016 [19]. Tous les isolats étaient sensibles à : la pénicilline, l'amoxicilline, l'acide clavulanique, la céfalexine, la ceftriaxone, la doxycycline, la tétracycline, la streptomycine, l'enrofloxacine et à la spectinomycine, mais pas à la polymyxine. Il s'est avéré que l'origine géographique de certaines souches de leptospires pouvait augmenter de façon significative la CMI de la tétracycline et de la doxycycline ; de même l'utilisation d'inoculum élevé pouvait réduire considérablement l'effet antibactérien de l'enrofloxacine, la streptomycine, et de la tétracycline. Ces résultats soulignent le risque d'échec thérapeutique de certains antibiotiques lors d'une infection avec un inoculum élevé chez les animaux et l'Homme [19].

Ainsi, pour le moment l'arsenal thérapeutique dont nous disposons pour la lutte contre les infections à leptospire est relativement diversifié, et les leptospires restent pour le moment sensibles aux traitements antibiotiques couramment utilisés en première intention. Mais cette étude renforce la nécessité de détecter et de prévenir l'émergence d'une résistance aux antimicrobiens de cet agent pathogène zoonotique majeur. Le développement récent de nouveaux milieux de culture permettant une croissance plus rapide des bactéries pourrait permettre de tester en routine la sensibilité des leptospires aux antibiotiques [14].

E) Caractéristiques biologiques des leptospires : propriétés antigéniques et virulence des leptospires

Les leptospires ont mis au point divers mécanismes pour survivre dans l'environnement et, réaliser leur cycle infectieux qui consiste notamment à entrer dans l'hôte, échapper à la réponse immunitaire, adhérer et coloniser les tissus ; puis sortir de l'hôte afin d'initier une nouvelle infection. Différents constituants vont jouer un rôle dans la virulence des bactéries. Il faut savoir que les mécanismes et facteurs de virulence des leptospires ne sont pas encore bien connus à l'heure actuelle, mais que de nombreuses études sont faites à ce sujet puisque cela permettrait d'améliorer les outils diagnostiques de la maladie, de développer de nouveaux vaccins, etc. La paroi des leptospires est un élément clé de la virulence de la bactérie, dont la structure, bien qu'elle présente des particularités, se rapproche de celle des bactéries à gram négatif [17][20][4][21].

L'importante mobilité dont sont dotés les leptospires contribuent à leur permettre de rapidement gagner le courant sanguin. De plus les leptospires pathogènes possèdent des protéines qui leur permettent de détecter dans leur environnement des molécules les guidant vers des sources de nutriments, et donc potentiellement vers l'hémoglobine contenue dans le sang [22]. Elles possèdent également des protéases spécifiques, ou détournent celles de l'hôte afin de détruire certains composants de la MEC, et de pouvoir y progresser. La membrane externe joue un rôle important dans la pathogénicité et la virulence de la bactérie ; ses composants médient les principales interactions entre l'agent pathogène et la cellule hôte. Ainsi, les leptospires sont pourvus de diverses protéines membranaires capables de se lier aux composants protéiques et glucidiques de la MEC de l'hôte. On peut ainsi citer les protéines qui sont capables de se lier à la fibronectine (Lsa66, LigB) qui est un composant de la MEC, à la laminine (protéines du groupe Len comme LenA, LenB) qui est un constituant de la lame basale, et à l'élastine (LigB, OmpL37, OmpL47) que l'on retrouve également dans la MEC. Ces protéines, en plus de leur rôle d'adhésion aux composants de la MEC vont également jouer un rôle dans la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte et notamment celle du complément [22].

Les leptospires pathogènes ont la capacité d'induire une liaison entre leur membrane et certaines protéines régulatrices de la réponse immunitaire de l'hôte. L'établissement de cette liaison va inhiber l'activation du système du complément et ainsi protéger la bactérie de la réponse immunitaire de l'hôte. Les protéines des leptospires impliquées dans cette liaison sont des protéines de type endostatin (LenA, LenB), de type immunoglobuline (LigA, LigB), etc. [22].

Les leptospires sont capables de sécréter des protéases qui vont inactiver les enzymes jouant un rôle majeur dans la cascade du complément (C2, C4, C3, facteur B). Elles ont également la capacité de détourner certaines protéases de l'hôte dans le but de cliver certaines fractions du complément. Par conséquent, les différentes voies effectrices du complément se trouve altérées : lyse bactérienne, opsonisation des bactéries, diminution du chimiotactisme et de l'activation des acteurs cellulaires de l'immunité innée [22].

Le principal antigène des leptospires est le lipopolysaccharides (LPS). Il est situé dans la membrane externe et, est constitué de trois parties, à savoir : le lipide A, le noyau saccharidique et la chaine polysaccharidique (antigène O), avec toutefois des caractéristiques inhabituelles au niveau du lipide A qui vont lui conférer une activité endotoxinique moindre que celle que l'on retrouve habituellement chez les organismes à gram négatif et influencer dans la détection des leptospires par le système immunitaire de l'hôte. La proportion des LPS, ainsi que leur exposition en surface, est relativement importante comparée à ce que l'on retrouve habituellement chez les autres bactéries à gram négatif [22].

Enfin, les lipoprotéines constituent également une part importante de la composition de la membrane externe. Des mécanismes de transport permettent de les exposer en surface. Parmi elles, on retrouve : LipL32, LipL21, LipL41. Les lipoprotéines des leptospires induisent la sécrétion de chimiokines facilitant le recrutement des neutrophiles via un mécanisme TLR2 dépendant [22].

L'identification et la caractérisation des mécanismes de la pathogénèse et des facteurs de virulence reste encore un défi majeur et d'actualité. Malgré les progrès réalisés en matière de séquençage du génome, la surreprésentation de gènes de fonction inconnue, spécifiques aux espèces pathogènes de leptospires rend le travail complexe. De nombreux facteurs de virulence présumés, basés sur des études *in-vitro*, restent à confirmer car leurs rôles respectifs ne sont pas toujours connus. De plus la régulation de l'expression de certains gènes varie en fonction du milieu dans lequel elles se trouvent.

L'interaction de ces différents composants antigéniques : protéines, lipoprotéines, LPS, etc. se fait via les récepteurs TLR2 et TLR4 des monocytes sanguins et active la production des cytokines sanguines initiant le développement de la réponse immunitaire. Lors de l'infection la réponse est à la fois humorale (réponse de type Th2) et cellulaire (réponse de type Th1).

Partie 2 : Epidémiologie de la leptospirose chez l'Homme et l'animal

I) Epidémiologie descriptive

A) Epidémiologie de la leptospirose chez l'Homme

a) Dans le monde

La leptospirose est une zoonose d'importance mondiale et un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays, notamment en Amérique latine et en Asie du Sud-est (Inde, Indonésie, Thaïlande, Sri Lanka). La carte ci-dessous (figure 3) permet d'illustrer les données de morbidité due à la leptospirose dans le monde.

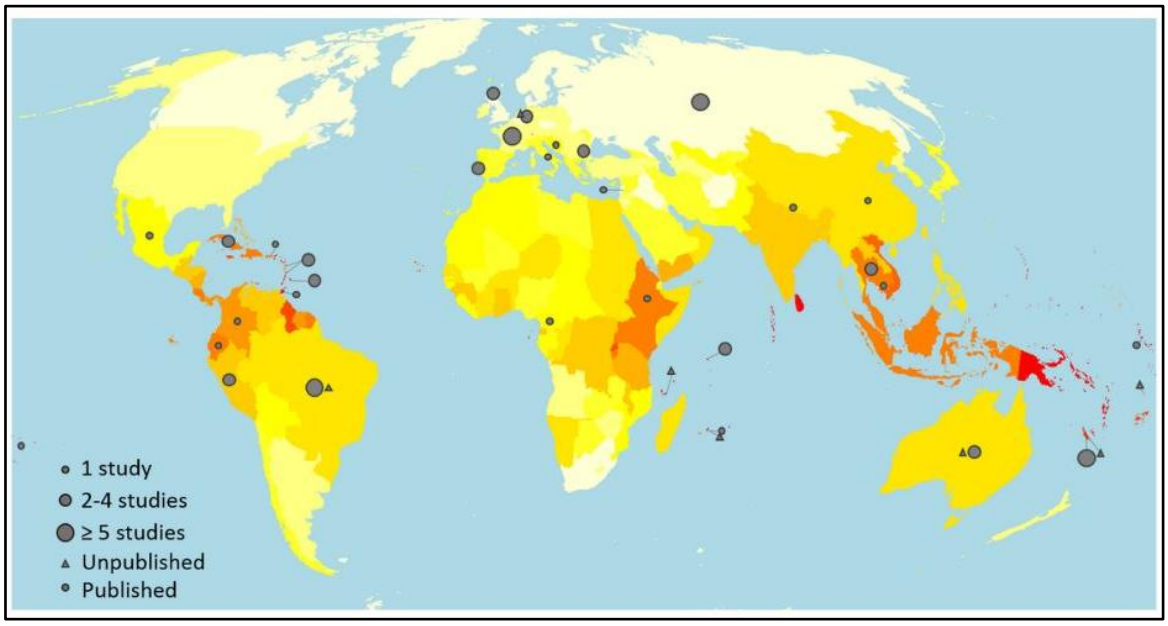

Figure 3- Estimation de la morbidité annuelle de la leptospirose dans le monde, carte publiée en 2015 - l'incidence annuelle de la maladie est représentée par un gradient de couleur exponentiel allant du blanc (0-3), jaune (7-10), orange (20-25) à rouge (plus de 100), en cas pour 100 000 habitants. Les cercles et les triangles indiquent le pays d'origine de l'étude publiée. [23]

Cette infection est à l'origine de plus d'un million de cas par an dans le monde, avec un taux de mortalité pouvant varier de 5 à 20%. A l'échelle mondiale, on dénombre chaque année plus de 60 000 décès. Les chiffres sont probablement sous-estimés du fait de l'absence de spécificité des symptômes, de techniques diagnostiques difficile à mettre en œuvre ou à exploiter dans certains pays, et du manque d'accès à une bonne médicalisation, surtout dans certaines régions du globe. Les affinités de la bactérie pour les climats chauds et humides en font un problème de santé publique significatif dans les zones tropicales, les départements et collectivités d'outre-mer où, l'incidence des cas peut être 10 à 50 fois plus élevée qu'en France métropolitaine. Dans ces zones, la leptospirose est une maladie endémique, on note une recrudescence saisonnière des cas et il n'est pas rare que des épidémies se déclarent consécutivement à des évènements climatiques de type cyclone, ouragans, inondations, etc. Par exemple le taux d'incidence mondial de la leptospirose est supérieur à 100 pour 100 000 habitants après une catastrophe naturelle. La majorité des cas de morbidité et de mortalité estimée se produisent dans des régions agricoles où la maladie est un problème de santé vétérinaire. L'insalubrité, les déficiences d'infrastructure sanitaires, etc. sont autant d'éléments qui font de la leptospirose une maladie qui se déclare souvent dans un contexte de pauvreté et d'inégalité socio-économique. Dans l'ensemble, on notera une sous-estimation du nombre de cas, largement dépendante du système de surveillance mis en place et de la sensibilisation des médecins locaux à la maladie [24][25][6].

b) Dans les départements et territoires d'outres mer

Les départements et territoires ultra marins (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Polynésie, Mayotte, Ile de la réunion, Nouvelle Calédonie) bénéficient d'un climat doux et humide propice au développement et au maintien des leptospires dans l'environnement. Dans ces zones, malgré la sensibilisation des habitants et du personnel médical, les épidémies de leptospiroses sont fréquentes. Comme on peut le voir dans la figure 4 ci-dessous, extrait du rapport annuel d'activité 2018 de l'institut Pasteur, l'incidence de la leptospirose a augmenté dans ces régions, tout comme la sensibilisation croissante de la communauté médicale. Pour exemple, l'incidence de la leptospirose est 80 fois plus élevée à Mayotte qu'en métropole [26].

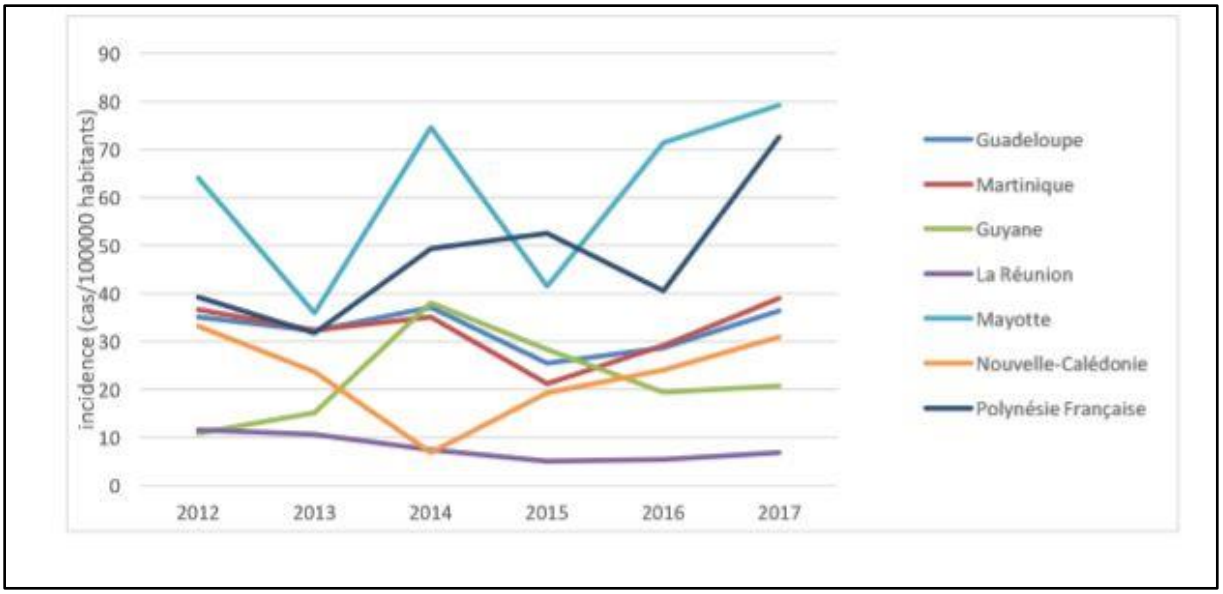

Figure 4 - Incidence de la leptospirose dans les régions Outre-Mer entre 2012 et 2017 [26]

Lorsque cela a pu être réalisé l'identification des sérogroupes a révélé une forte prédominance du sérogroupe Icterohaemorrhagiae. Cependant des épidémies atypiques ont été mise en évidence notamment à Mayotte où le sérogroupe Mini prédomine, et en Polynésie, où la majorité des souches infectantes appartenaient au sérogroupe Australis [27].

Dernièrement c'est également à Mayotte qu'une nouvelle espèce pathogène pour l'Homme, *Leptospira mayottensis*, a été identifiée [7].

Les limites de la prévention de la maladie par la vaccination sont ici bien illustrées puisque le vaccin actuellement commercialisé chez l'Homme offre une protection spécifique de sérovar, et en l'occurrence contre *L. interrogans icterohaemorragiae* [28].

c) En Europe

En Europe, l'exposition à la bactérie va concerner une partie de la population exerçant des professions dites à risque, ou, des personnes pratiquant des loisirs aquatiques dans des zones où les eaux sont contaminées. Par exemple, plusieurs épidémies ont été rapportées en Allemagne, Autriche ou en France, à la suite d'évènements sportifs aquatiques. La saisonnalité de la maladie est très marquée puisque la plupart des cas se déclarent entre les mois de juillet et octobre. On note également que dans la plupart des cas, les malades étaient des individus de sexe masculin, situé dans une tranche d'âge de 24 à 64 ans.

En 2016, le centre européen de prévention et contrôle des maladies (ECDC), a publié son rapport annuel qui fait état des lieux de la leptospirose en Europe, sur la base des données récoltées en 2014. Ainsi en 2014, 1593 cas de leptospirose ont été rapportés dont 937 cas confirmés, répertoriés dans 27 pays d'Europe comme on peut le voir dans la figure 5 ci-dessous. Le taux d'incidence de la maladie est de 0.23 cas par an pour 100 000 habitants, ce qui est en augmentation par rapport aux années précédentes [29]. Dans le rapport, il est signalé que l'augmentation de la surveillance épidémiologique dans certains pays, comme par exemple la France, pourrait expliquer l'augmentation de l'incidence de la maladie. La Croatie et les Pays-Bas ont signalé une augmentation du nombre de cas humains coïncidant avec une augmentation du nombre de chiens porteurs et excréteurs de la bactérie. Enfin, en mai 2014, plusieurs inondations ont touché le sud-est de l'Europe, ce qui a également contribué à l'augmentation du nombre de cas de leptospirose [29].

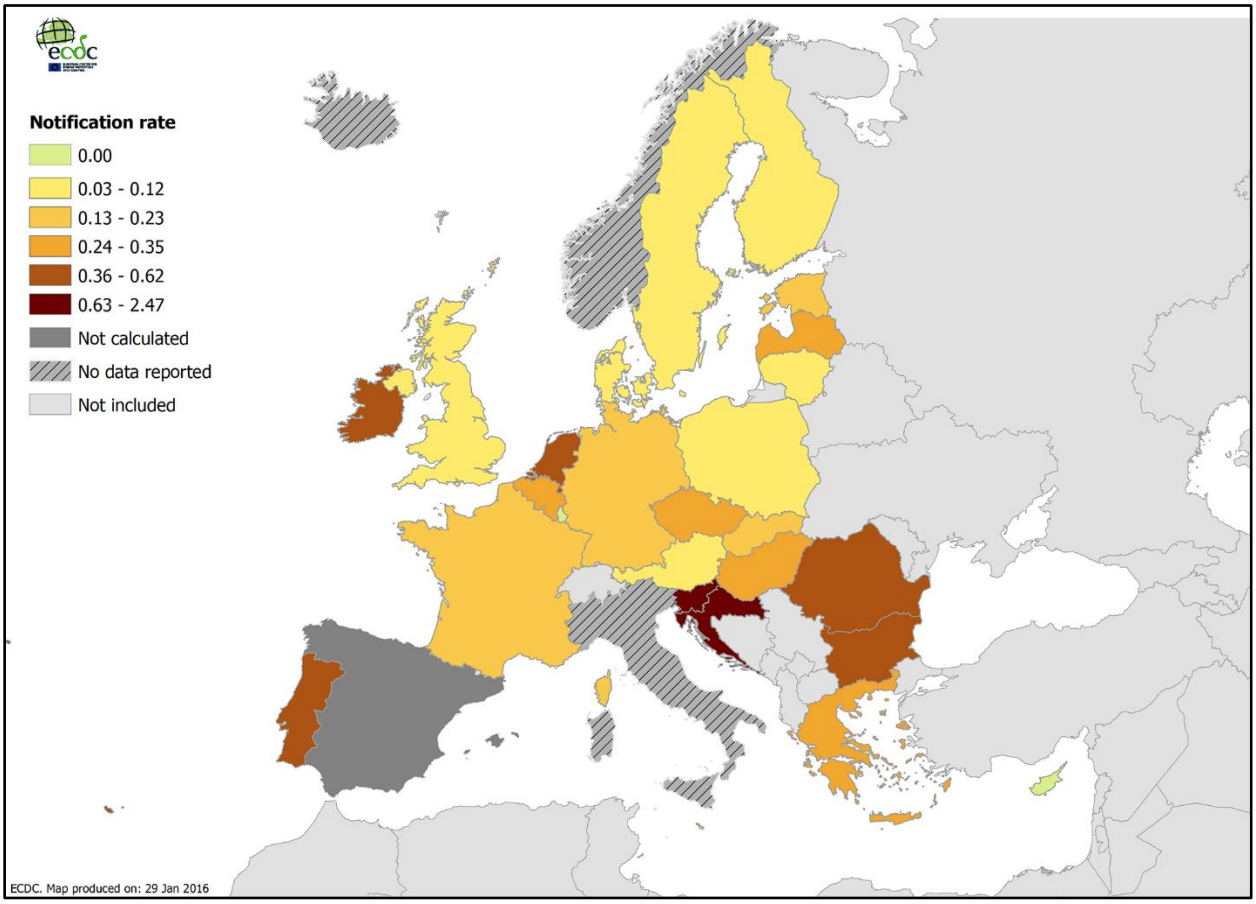

Figure 5 - Carte de l'Europe présentant la répartition géographique des cas confirmés de leptospiroses en 2014 (taux pour 100 000 habitants). [29]

Lorsqu'il a pu être réalisé le test MAT a révélé une prédominance du sérovar Icterohaemorrhagiae, bien que d'autres sérovars tels que Grippotyphosa ou Pomona soient également impliqués [30].

d) En France

La France métropolitaine est un des pays industrialisés qui a l'incidence la plus élevée avec en moyenne en 2017, et pour la quatrième année consécutive une incidence de 1 cas pour 100 000 habitants (deux fois plus élevée qu'en 2011) et un record jamais enregistré depuis 1920. Parmi les cas recensés en métropole, 75% concernent des hommes, dont la moyenne d'âge est de 45 ans. Parmi les cas documentés (environ 25%), plus de 85 % n'avaient pas effectué de voyages en zone endémique le mois précédant l'apparition des symptômes ce qui montre que la bactérie est bien présente et active sur le territoire.

Parmi les 959 sérologies MAT réalisées au CNR en 2017, on retrouve une prédominance du sérogroupe Icterohaemorrhagiae (32% des cas), suivi par le sérogroupe Sejroe (16%) qui semble en augmentation par rapport aux années précédentes. Les autres sérogroupes identifiés : Canicola, Grippotyphosa, Panama, Pomona et Australis, représentent moins de 10% des cas en 2017 [26].

Si l'on s'intéresse plus en détail à l'épidémiologie de la maladie à l'échelle du territoire, on constate (tableau II) qu'en 2017 les incidences les plus élevées (>1,1 cas/100 000 habitants) sont observées en Nouvelle Aquitaine, Bourgogne- Franche-Comté, Provence Alpes-Côte d'Azur, et Corse.

De plus, on note une augmentation pour l'année 2017 de l'incidence de la maladie pour les régions Languedoc Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur. Ceci est probablement dû à la présence de deux laboratoires de diagnostic (hôpitaux de Montpellier et Marseille) de recrutement régional. Cela souligne l'importance que peut avoir la sensibilisation du personnel médical et la vulgarisation de l'utilisation des tests de diagnostics pour le dépistage de la maladie dans l'estimation du nombre de cas. Certaines zones du territoire comme la région Marseillaise par exemple ont vu leur nombre de cas augmenter ces dernières années, notamment du fait d'une urbanisation mal contrôlée, associée à une accumulation des déchets favorisant la prolifération des rats et donc l'émergence de la maladie [27][30].

Tableau II -Incidence de la leptospirose dans les 13 nouvelles régions de métropoles, d'après le rapport annuel d'activités du CNR Leptospirose, 2017 [25]

Région	Population (k hab)	Nombre de cas	Incidence
Ile de France	12 073 914	89	0.74
Auvergne Rhône Alpes	7 874 586	86	1.09
Hauts de France	6 006 853	46	0.77
Nouvelle Aquitaine	5 904 843	74	1.25
Occitanie	5 791 865	59	1.02
Grand Est	5 560 405	27	0.49
Provence Alpes Côte d'Azur	4 989 435	95	1.90
Pays de la Loire	3 716 068	27	0.73
Normandie	3 334 657	23	0.69
Bretagne	3 294 302	16	0.49
Bourgogne- Franche-Comté	2 821 042	33	1.17
Centre-Val de Loire	2 582 374	18	0.70
Corse	326 898	6	1.83
Total Métropole	64 277 242	602	0.94

B) Epidémiologie de la leptospirose chez l'animal

La surveillance de la leptospirose chez l'animal est relativement complexe. Là encore la communication entre les différents acteurs de la santé animale va être importante. Les écoles vétérinaires, les chercheurs, les vétérinaires, les laboratoires de diagnostic jouent un grand rôle dans la surveillance de la maladie.

Les rapports d'activité des laboratoires de diagnostic publiés chaque année permettent de dresser un bilan de la pression infectieuse exercée par les différents sérogroupes, de la leptospirose animale en France. Nous avons pris pour exemple les données publiées dans le rapport 2017 de l'activité diagnostic de « leptospirose » du laboratoire VetAgro Sup [31].

Pour chaque échantillon de sérum reçu, un test MAT a été réalisé et chacun des sérogroupes suivant a été évalué : Icterohaemorrhagiae, Australis, Autumnalis, Ballum, Bataviae, Canicola, Grippotyphosa, Hebdomadis, Javanica, Panama, Pomona, Pyrogenes, Sejroe, Tarassovi [31].

- Chien

Les principaux sérogroupes d'intérêts en Europe chez le chien sont : Australis, Canicola, Grippotyphosa, Icterohaemorrhagiae et Sejroe. Selon les pays la prévalence de chacun ne sera pas la même [3].

Globalement les sérogroupes Canicola et Icterohaemorrhagiae, qui étaient fréquemment rencontrés ces dernières années ont vu leur incidence baisser de façon très significative depuis les années 80, notamment grâce à l'utilisation du vaccin bivalent (Canicola, Icterohaemorrhagiae) et parce que l'hôte principal du sérogroupe Canicola est le chien. La décroissance du sérogroupe Icterohaemorrhagiae a également été observé dans un premier temps, mais les rongeurs constituant leur réservoir principal celle-ci s'est ensuite stabilisée. A l'heure actuelle on note une prévalence marquée pour le sérogroupe Australis qui est présent sur tout le territoire et dont l'émergence a été prouvée par de nombreuses études et une hausse significative de l'incidence du sérogroupe Sejroe [31][3][32].

- Chat

Les connaissances actuelles quant au rôle du chat dans l'infection leptospirosique sont encore vagues. On sait que le chat peut être porteur et excréteur de la bactérie, mais il n'exprime que très rarement des formes cliniques de la maladie [2][33].

- Cheval

Chez le cheval on note une forte incidence des sérogroupes Australis et Pyrogenes; puis de façon moins marquée des sérogroupes Grippotyphosa, Icterohaemorrhagiae, Canicola et Sejroe. Il n'existe pas de vaccin disponible pour cette espèce à l'heure actuelle [31].

- Bovins

Chez les bovins les 3 sérogroupes majeurs rencontrés sont : Australis, Grippotyphosa et Sejroe. Pendant longtemps, le sérogroupe Hardjo a montré une forte incidence dans cette espèce mais la commercialisation d'un vaccin offrant une protection contre ce sérogroupe a probablement permis de faire régresser sont incidence. Le vaccin n'étant plus commercialisé en France, il peut être intéressant de suivre l'épidémiologie de la maladie vis-à-vis de ce sérogroupe dans les années à venir [31].

- Porcs

Chez les porcs, on retrouve majoritairement Australis et Icterohaemorrhagiae. La pression infectieuse du sérogroupe Icterohaemorrhagiae est relativement importante dans ces élevages notamment à cause de problème de la gestion des populations de rats qui sont les principaux réservoirs de ce sérogroupe. Il n'existe pas de vaccin disponible à l'heure actuelle chez le porc [31].

C) La leptospirose : un problème de santé publique et vétérinaire majeur

La leptospirose est actuellement la zoonose la plus répandue dans le monde. Elle est un problème de santé publique majeur dans les zones chaudes et humides notamment en Asie du Sud-Est et en Amérique Latine. Dans les zones d'endémies le climat, les eaux stagnantes, les faibles niveaux d'assainissement, l'exposition professionnelle ou récréative et la proximité de réservoirs potentiels avec la population favorisent l'apparition de cas.

Pour autant l'Europe et la France n'échappent pas au problème avec des incidences records estimées ces dernières années. A l'échelle du territoire français comme de la planète, il est difficile d'affirmer que la leptospirose est une maladie émergente, mais c'est incontestablement un problème de santé publique qui émerge. Les raisons et les interactions qui l'expliquent sont multiples et complexes. Parmi elles on retrouve l'intensification du contact entre les animaux et les humains via le commerce des animaux sauvages, des nouveaux animaux de compagnie, etc. qui va contribuer à la transmission de la maladie à l'homme, mais aussi au bétail domestique et aux animaux de compagnie. En effet, la plupart des mammifères sont sensibles aux leptospires. Ces éléments font de la leptospirose une maladie professionnelle à ne pas négliger (agriculteurs, vétérinaires, égoutiers, ouvriers d'abattoirs, etc.) mais également, et de plus en plus avec l'augmentation des activités de loisirs aquatiques, de l'écotourisme, etc. une maladie récréative.

A cela s'ajoute les effets du changement climatique et des évènements climatiques extrêmes qui l'accompagnent, les conséquences de l'augmentation de la population et de l'urbanisation mal contrôlée, etc. qui sont tout autant de facteurs à prendre en compte dans l'augmentation de l'incidence de la leptospirose.

La maladie est également un problème de santé vétérinaire puisqu'elle est responsable de formes cliniques chez les animaux domestiques et de productions. Elle a également un impact direct sur le commerce d'animaux ou de viande, et un impact économique important dans les filières de production via les problèmes de reproduction qu'elle entraine.

La leptospirose est un bel exemple d'illustration du concept « un monde, santé » où, la relation entre santé humaine, animale et écosystèmes peut être utilisée pour améliorer notre compréhension de cette maladie et nos stratégies de contrôle dans l'avenir [34][35][36].

II) Epidémiologie analytique

La transmission de toute maladie animale repose sur un socle constitué de trois éléments à savoir : la source d'agents pathogènes, la voie de transmission et la sensibilité de l'hôte [37].

A) Sources de bactéries

L'Homme, ainsi que plus de 160 espèces de mammifères domestiques ou sauvages ont été identifié comme sensibles aux leptospires [38].

Parmi les espèces pouvant être infectées, on trouve : rats, souris, chiens, chats, bétail, porcs, ratons laveurs, mangoustes, chauve-souris, cerfs, renards, lapins, chèvres, etc. mais aussi des oiseaux, grenouilles, serpents, poissons [39]. Ainsi de très nombreuses espèces animales peuvent être infectées.

Il est important de comprendre que le statut clinique des espèces vis-à-vis de la bactérie ne va pas être le même pour toutes. Il existe des hôtes principaux et des hôtes accidentels comme l'Homme par exemple. Parmi les hôtes principaux, certaines espèces, c'est le cas des rongeurs notamment vont être réservoirs de la bactérie sans toutefois présenter de signes cliniques. D'autres vont guérir d'une forme clinique mais continuer à être excréteur du fait d'une persistance rénale de la bactérie.

Après pénétration dans l'organisme, les leptospires se multiplient activement dans le sang et gagnent tous les organes et plus particulièrement les reins. La colonisation rénale se traduit chez certains individus par une insuffisance rénale mais peut n'être associée à aucun signe clinique ; c'est le cas chez de nombreux animaux, notamment ceux n'appartenant pas à des espèces sensibles. L'animal devient alors porteur rénal et excréteur urinaire de leptospires pathogènes pendant plusieurs jours voire plusieurs mois. Ainsi, tout animal infecté, qu'il ait développé ou non un épisode clinique, devient un excréteur potentiel de leptospires et donc une source de contamination [32].

Un même animal pourra être porteur de plusieurs sérovars différents même s'il existe une certaine spécificité hôte/sérovar. Les animaux sont ainsi des maillons essentiels au maintien des leptospires pathogènes dans le milieu extérieur puisque ces derniers ne peuvent pas se multiplier en dehors de l'hôte. Les leptospires peuvent persister et échapper au système immunitaire dans les tubules rénaux de l'hôte sans causer de manifestations cliniques de la maladie et ensuite être excrétés dans le milieu extérieur via les urines [39][40].

La faune sauvage et plus particulièrement les rongeurs (ragondins, rats musqués, rats surmulots, campagnols, etc.) joue un grand rôle dans l'émission de leptospires dans l'environnement et la contamination de l'Homme et des animaux domestiques. Par exemple le sérogroupe Icterohaemorrhagiae responsable de forme sévère de

leptospirose chez l'Homme est retrouvé principalement chez le rat, Grippotyphosa chez le campagnol et autres petits rongeurs, etc. Des études menées dans la population de ragondins en France ont montré que près de 50% de la population testées étaient séropositifs et donc hôtes amplificateurs et excréteurs. Cependant, même si les rongeurs restent les réservoirs principaux des leptospires pathogènes, il a aussi été prouvé que certains sérovar sont capables de s'entretenir par le biais seulement d'espèces domestiques comme Hardjo chez les bovins par exemple .[32] Le rôle des chiens et des chats en tant que réservoirs et sources d'infections potentielles pour d'autres animaux et l'Homme fait encore l'objet de discussion et n'est pas clair [33].

Les rats sont la source la plus commune de l'infection des hommes dans le monde. Aux Etats-Unis, la plus significante source d'infection connue pour l'Homme, est le chien, suivie par le bétail puis par les rongeurs et enfin par les mammifères sauvages [39].

Ainsi les sources de contamination sont représentées par les individus malades, les individus infectés asymptomatiques et les porteurs asymptomatiques [6]. De nouvelles espèces porteuses et donc potentiellement réservoirs de leptospires sont encore découvertes ce qui ne laisse pas de doute sur le rôle des animaux sauvages, ou domestiques, dans la persistance et la contamination de l'environnement [6].

B) Les matières virulentes

La première source de contamination est l'urine des animaux infectés dans laquelle vont se concentrer les leptospires à la suite d'une atteinte rénale ou lors d'un portage rénal chronique. L'urine contaminée sera alors secondairement responsable d'une contamination de l'environnement (eau, sol, boue, etc.). Les capacités de latence de la bactérie à survivre dans le milieu extérieur lui permettront alors de perpétuer son cycle en contaminant d'autres individus [39]. La contamination peut également se faire au contact de tissu d'animaux infectés, du sang ou de sécrétions génitales. Nous pouvons citer comme exemple des fœtus avortés, des annexes fœtales, etc. Chez le mâle, on peut également retrouver des leptospires dans le sperme, ce qui montre le rôle de la voie séminale dans l'infection par les leptospires. Une voie de transmission qu'il sera important de prendre en compte, notamment dans les ateliers de production (bovins, porcs, etc.) [38]. Enfin plus anecdotiquement des cas de transmission par l'allaitement maternel ont également été décrit, le lait serait donc potentiellement une matière virulente [27].

C) Réceptivité et sensibilité des espèces

La multiplicité des souches de leptospires existantes implique des niveaux de pathogénicité différents en fonction des sérovars pour un hôte donné. La virulence ne sera pas la même chez deux espèces hôtes différentes. Par exemple, L. Icterohaemorrhagiae est responsable de formes cliniques sévères chez l'Homme alors qu'elle est asymptomatique chez le rat. Les réservoirs qui sont porteurs de sérovars spécifiques sont souvent adaptés à l'infection c'est-à-dire qu'ils vont être des porteurs chroniques ou ne pas développer de formes cliniques [2]. Par exemple, *L.interrogans serovar canicola* est retrouvé préférentiellement chez le chien, *L.interrogans serovar icterohaemorrhagiae* chez le rat et *L.interrogans sérovar hardjo* chez la vache [39]. La leptospirose est une maladie a expression protéiforme mais en fonction de l'espèce les signes cliniques observés seront différents. Par exemple chez les animaux d'élevages les symptômes développés sont généralement des troubles de la reproduction alors que chez l'Homme et le chien on retrouve plus fréquemment une maladie poly systémique aigue [41][6].

Les Hommes sont potentiellement sensibles à tous les sérovars qui infectent les animaux mais sont considérés comme des hôtes accidentels [38].

Le tableau ci-dessous illustre la spécificité de certains sérogroupes vis-à-vis de certains réservoirs (tableau III).

Tableau III - Répartition des principaux sérogroupes selon les espèces réservoirs [3][26]

Réservoir hôte	Sérogroupe
Chien	Canicola
Rat	Icterohaemorrhagiae
Bovins	Australis, Sejroe, Grippotyphosa
Chevaux	Pomona
Porc	Australis, Icterohaemorrhagiae
Ovins	Hardjo
Hérissons	Australis
Rats musqués	Icterohaemorrhagiae, Sejroe

D'autres facteurs vont également intervenir dans la réceptivité et la sensibilité individuelle des différentes espèces à l'infection leptospirosique. Parmi eux on retrouve :

- L'âge de l'hôte ; si l'infection se déclare chez un individu très jeune ou âgé, les conséquences seront généralement plus graves. Chez les femelles gestantes, les leptospires peuvent traverser la barrière placentaire et entrainer des avortements, des naissances prématurées ou encore une faiblesse des nouveau-nées. Toutefois les données épidémiologiques montrent que ce sont généralement les adultes et jeunes adultes qui sont le plus exposés [38][42].

- Le statut immunitaire de l'hôte ; un hôte « naïf » vis-à-vis de l'infection ou immunodéprimé sera plus sensible à la bactérie [38][43].

- Le statut vaccinal de l'hôte ; un individu correctement vacciné est moins susceptible de contracter la maladie et dans le cas où celle-ci survient quand même, les signes cliniques observés sont généralement moins importants. Il faut cependant garder à l'esprit que la vaccination est spécifique de sérogroupe (cf. partie 5 – I-B- prophylaxie médicale : la vaccination).
  .
- La réaction immunitaire de l'hôte ; celle-ci est variable et propre à chaque individu. L'intensité et l'efficacité de la réponse vont jouer sur la durée et la sévérité des signes cliniques observés. L'élimination de la bactérie n'est pas systématique, puisque les germes peuvent coloniser les tubules rénaux et ainsi échapper à la réponse immunitaire. L'hôte sera ainsi guéri cliniquement mais continuera à excréter des leptospires [42].

D) Transmission directe et indirecte

Les leptospires infectent de nombreux animaux domestiques ou sauvages dans lesquels ils se multiplient, avant d'être excrétés dans le milieu extérieur principalement via les urines. L'infection peut se faire par contact direct avec la matière virulente ou plus fréquemment indirectement via l'environnement.

- Transmission directe ; elle se fait lors du contact direct de la peau ou des muqueuses avec la matière virulente, le plus souvent de l'urine ou des tissus animaux infectés (rongeurs, annexes placentaires, etc.). Animaux et humains peuvent tous deux se contaminer au contact du placenta, du fœtus et des annexes contaminées. Des cas de transmission directe par morsures de rongeurs, voie vénérienne, placentaire, transfusion sanguine ou, par allaitement maternel sont également rapportés chez l'Homme et l'animal. En fonction des espèces et de leur mode de vie/élevage, les voies de transmission principale ne seront pas les mêmes. Dans les élevages de porc par exemple le problème

de la transmission par voie vénérienne lors de la saillie des truies est un enjeu de gestion majeur, alors que c'est une voie mineure de transmission chez les bovins.

Remarque : chez le chien et l'Homme la contamination entre congénères est assez rare [39]. Le plus souvent si plusieurs individus sont atteints au même moment c'est qu'ils ont été exposés à une source commune de contamination.

- Transmission indirecte ; elle a lieu lors du contact de l'individu avec un environnement contaminé. Cela peut se faire par l'intermédiaire de l'eau, de végétaux, d'un sol humide, de l'alimentation préalablement contaminée par des urines. Le mode de contamination le plus fréquent est la consommation d'eau contaminée. On retrouve aussi des contaminations via la consommation de rongeurs infectés, d'herbe ou de nourriture contaminée par des urines. [44] [38] [2] [27]

Ci-dessous (figure 6) une représentation schématique des différentes possibilités de transmission de la leptospirose chez l'Homme et l'animal.

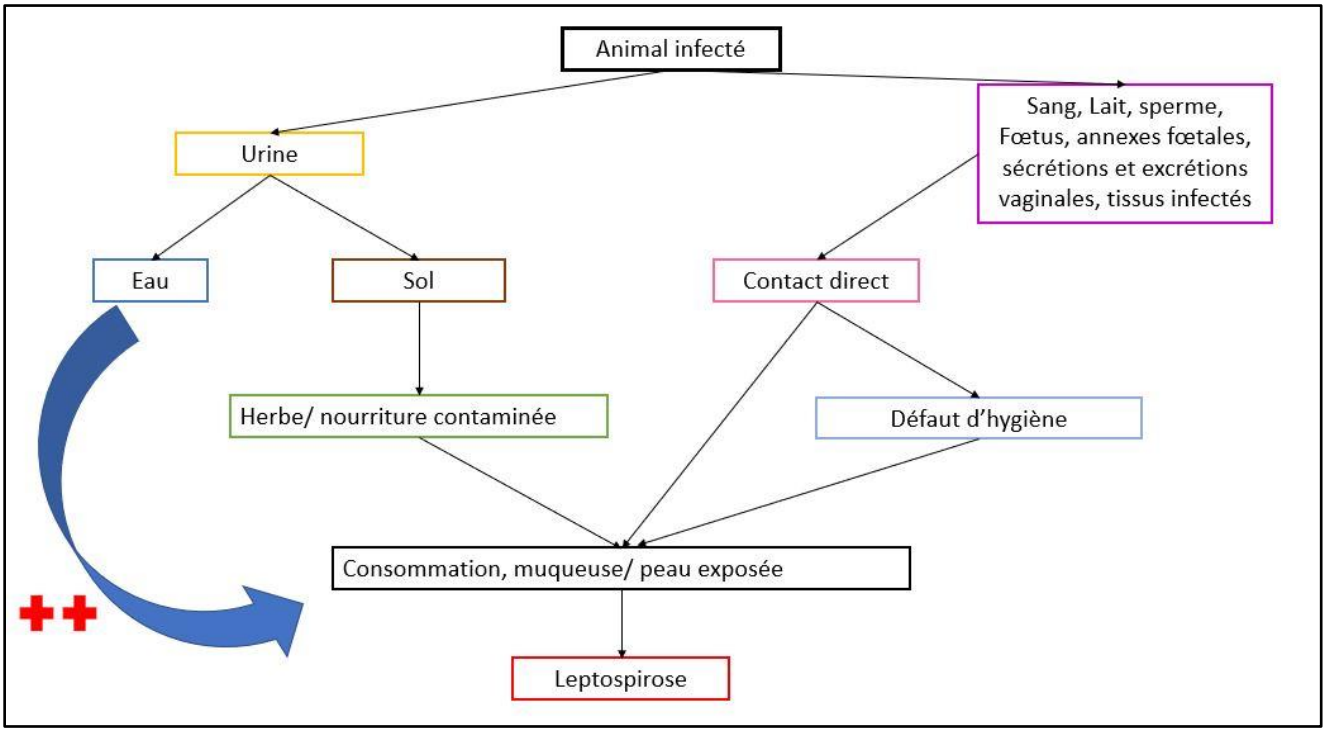

Figure 6 - Représentation schématique de la transmission des leptospires chez l'Homme et l'animal [38][37]

III) Epidémiologie synthétique

A) Modalités de contamination

Que ce soit chez l'Homme ou l'animal, les cas de contamination par transmission directe sont peu fréquents. La plupart du temps la contamination est la conséquence d'une exposition indirecte à la bactérie [18]. Globalement le facteur hydrique est une composante essentielle de la contamination des différentes espèces. Chez l'Homme, comme chez le chien on retrouve de nombreux cas à la suite de baignades dans des eaux contaminées [38].

Chez les animaux de production, les mesures sanitaires de gestion de l'environnement vont jouer un rôle clé dans la prévention de la contamination. En effet le cheptel se contamine souvent par l'intermédiaire de l'eau de boisson ou de l'alimentation qu'il convient de protéger de l'urine des rongeurs infectés. Les individus porteurs et excréteurs vont également jouer un rôle important dans la transmission et dans le maintien de la pression infectieuse dans le milieu [40] [37].

B) Facteurs de risques

Globalement chez l'Homme comme chez l'animal toute exposition à un milieu favorable à la survie des leptospires dans l'environnement et, exposé à des espèces réservoirs ou animaux porteurs et excréteurs, représente un facteur de risque d'exposition à l'infection. La leptospirose est une maladie de saisonnalité marqué, le risque de développer la maladie est renforcé au printemps et l'été, lorsque les températures sont plus clémentes [38]. Dans les facteurs qui influencent le risque de contracter la maladie, il semblerait que les mâles soient plus prédisposés à l'exposition et qu'un milieu de vie urbain à péri-urbain soit également un facteur favorisant, en lien avec l'urbanisation grandissante, pas toujours contrôlée et les conditions d'insalubrités qui l'accompagnent [45][39].

D'autres éléments globaux vont également avoir un impact sur le risque de développer une forme de leptospirose, chez l'Homme et l'animal. On peut citer par exemple les précipitations élevées, et les évènements climatiques extrêmes dont la fréquence est en passe de s'intensifier dans les années à venir, notamment avec le réchauffement climatique et tous les enjeux sanitaires qui gravitent autour [34].

Globalement chez l'homme on peut distinguer deux types de facteurs d'exposition. Dans 75% des cas, ils sont liés à une activité de loisirs aquatiques ; et dans 25% des cas à une activité professionnelle [46].

Le tableau ci-dessous (tableau IV) regroupe de façon non exhaustive des facteurs de risque d'exposition à la bactérie, pour l'Homme et l'Animal. Il est intéressant d'observer les similitudes notamment pour ce qui est de l'Homme et du chien.

Tableau IV - Comparaison des facteurs de risque de contamination chez l'Homme et l'Animal. [45][33][6][44][38][39]

Homme	Animal
Risques domiciliaires/ population générale	Risques domiciliaires/ individuel
Résider en zone urbaine à péri-urbaine Habitat dégradé ou situé en zone inondable Utilisation d'eau non traitée Être propriétaire d'un animal et plus particulièrement d'un rongeur Présence de rats	Habitat zone urbaine à péri-urbaine (chien) Utilisation d'eau non traitée dans les élevages Exposition à des eaux stagnante Présence de rats
Risques liés à une activité de loisir	Mode de vie
Baignade en eau douce Sports en eau douce : canoé-kayak, rafting, canyoning, triathlon Pêche, chasse, jardinage Tourisme dans les pays tropicaux, régions endémiques	Baignade en eau douce (chiens)
Risques liés à une activité professionnelle	Type d'activités
Agriculteurs : éleveurs, personnel de riziculture, pisciculteur Militaires Métier de la santé : vétérinaire, auxiliaire vétérinaire, etc. Eboueurs, dératiseurs, égoutiers, employés de stations d'épuration, employés d'abattoir, employés d'animalerie, garde-chasse, piégeurs, personnel d'entretien de canaux, de berges, espaces verts, etc.	Chiens de chasse, de troupeaux Surpopulation dans les élevages Introduction d'un animal porteur et excréteur (cheptel)

IV) Surveillance de la leptospirose

A) Surveillance de la leptospirose à l'échelle internationale

La leptospirose est un problème de santé publique conséquent, au carrefour de la santé humaine et animale. Elle nécessite la collaboration de tous et à tous les niveaux afin de mieux en comprendre les mécanismes, et de mettre en place des moyens de prévention et de lutte efficace. A l'échelle internationale l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a créée en un groupe de référence sur l'épidémiologie de la leptospirose (LERG) qui, en partenariat avec d'autres acteurs internationaux mène des recherches qui fournissent des données épidémiologiques sur la maladie, utilisées ensuite pour la conception de politiques appropriées visant à diminuer le fardeau de la leptospirose [25]. De même, le réseau mondial d'action pour la lutte contre la leptospirose (GLEAN) est un bel exemple de développement de groupe interdisciplinaire et multisectoriel, qui traduit la recherche en outils opérationnels pour aider les communautés et les pays touchés par la leptospirose [36].

A l'échelle européenne la surveillance de la leptospirose est essentiellement réalisée par le Centre européen de prévention et de contrôles des maladies dont la mission principale est de renforcer la protection contre les maladies infectieuses en Europe. Elle publie par exemple des rapports sur la situation épidémiologique [29].

B) Surveillance de la leptospirose en France

Depuis 1986, la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire en France. Sa surveillance est donc passive, basée sur une collaboration et un échange de données entre les différents protagonistes de la santé humaine et animale, pouvant être amenés à la rencontrer.

Le CNR (centre national de référence) assure une activité diagnostique de première intention ou de confirmation des cas positifs ou douteux. Les échantillons reçus sont accompagnés d'une fiche de renseignement dans laquelle on retrouve des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques permettant de contribuer à la surveillance de la leptospirose au niveau national. Il joue également un rôle de conseil et d'expertise aux professionnels de santé, aux autorités sanitaires, etc. et un rôle de communication auprès des médias et du grand public.

Le CNR collabore avec un réseau de partenaires biologistes : de nombreux centres hospitaliers universitaires (CHU), des laboratoires privés (Biomnis, Cerba), des laboratoires publics (laboratoire des leptospires à Vetagro Sup), etc. ce qui permet d'avoir accès aux résultats des analyses effectuées.

Les professionnels de la santé animale : écoles vétérinaires, laboratoires d'analyses vétérinaires, etc. jouent un rôle actif essentiel dans la surveillance de cette zoonose

via l'activité diagnostique et, la mise en place d'investigations et d'études de prévalence de la leptospirose chez la faune sauvage, les rongeurs et les animaux de rente. Ces éléments permettent de mieux connaître les réservoirs et les souches circulantes sur le territoire.

Ainsi la collaboration de tous ces acteurs est nécessaire pour appréhender au mieux la surveillance de la leptospirose sur notre territoire [27].

C) Les limites de la surveillance de la leptospirose et ses conséquences

Nos connaissances actuelles sur les leptospires, les signes cliniques qu'elles provoquent chez les espèces sensibles, leurs interactions avec l'environnement, les sérovars qui circulent, etc. sont un premier frein à la surveillance de la leptospirose. Le manque d'information et la capacité des différents acteurs de la santé à reconnaître la maladie est parfois insuffisant.

La maladie n'étant pas à déclaration obligatoire, sa surveillance est passive et nécessite donc une collaboration et une grande rigueur de la part de tous les protagonistes pouvant être amené à la rencontrer. Globalement la récolte de données épidémiologiques fiable n'est pas toujours aisée dans de nombreux pays d'endémie. Il est fort probable que l'incidence de la leptospirose soit sous-estimée. De plus, des contraintes économiques font qu'il n'est pas toujours facile d'évaluer les coûts et les avantages des stratégies de prévention et de traitement disponibles [35].

Enfin en 2014, en France, le changement de la nomenclature des actes de biologie médicales (NABM) a inscrit dans la liste des actes remboursés : la PCR dans le sang et la sérologie ELISA IgM. Cela a permis un accès aux techniques diagnostiques pour un plus grand nombre de structures médicales et donc une meilleure détection des cas. Cependant, les échantillons positifs ne sont pas systématiquement soumis à une analyse MAT (nécessaire pour identifier le sérogroupe en cause). On assiste donc à une perte de données nécessaires pour réaliser le suivi épidémiologique des souches circulantes. Pour exemple, en 2017 le nombre de tests MAT réalisés est passé de 3000 à 959 [26][27].

Partie 3 : Pathogénie de la leptospirose

I) Les facteurs de l'infection

A) La notion de dose infectieuse

Lors de l'infection, il est important de prendre en compte pour une souche donnée la taille de l'inoculum puisque celle-ci va influencer la durée de l'incubation et la gravité de l'infection [46][47][48].

B) Facteurs tenant au pouvoir pathogène des leptospires

De nombreuses études sont encore en cours à l'heure actuelle afin de déterminer les facteurs de virulence des leptospires et les mécanismes de ces interactions avec les tissus de l'hôte [39]. La connaissance de la pathogénicité de ces bactéries est basée sur l'étude de modèles animaux sensibles tels que le cobaye mais pose quelques difficultés puisque l'on assiste à une diminution de la virulence des souches lors d'étude *in-vitro*.

Néanmoins les avancées actuelles de la recherche semblent mettre en évidence certaines propriétés jouant un rôle dans la pathogénicité des leptospires.

- De façon globale la nature de la souche joue un rôle au niveau du pouvoir pathogène. En effet celui-ci varie selon les sérovars, mais pour un même sérovar on assiste également à une variabilité dans l'expression des facteurs de virulence. Par exemple au sein du sérogroupe Canicola, les souches Hond Utrecht IV et Moulton ont expérimentalement des conséquences pathologiques hépatiques et rénales différentes [17] [48].
- La morphologie hélicoïdale ainsi que les structures flagellaires des leptospires leur confèrent une mobilité efficace qui joue un rôle non négligeable dans leurs capacités invasives. Les bactéries sont ainsi capables de traverser la barrière cutanéo-muqueuse puis de se disséminer rapidement afin d'envahir tous les organes de l'individu. L'inactivation de certains gènes impliqués dans la structure ou la synthèse flagellaire comme par exemple FlaA2 ou LB139 a pour conséquence une diminution de la virulence des souches [49][6].
- L'adhésion aux tissus de l'hôte est une condition nécessaire à l'infection. Cela requiert d'une part une intégrité cellulaire de la bactérie, mais également l'utilisation de protéines d'adhérences : les adhésines. Parmi elles, nous pouvons citer LipL32, la fibronectine, LigB, etc. Néanmoins l'étude des mécanismes d'interactions entre ces protéines et la virulence de l'hôte sont encore en cours. Par exemple, la protéine LipL32 permet de se fixer aux protéines de la matrice extra cellulaire (MEC), mais pour autant un mutant LipL32 ne perd pas sa capacité d'adhésion à la MEC [49].

- Bien qu'elles ne soient pas considérées comme des bactéries intracellulaires, des études in vitro ont montré que les leptospires pathogènes sont capables de pénétrer dans les cellules (phagocytaires ou non) [49].
- Les leptospires pathogènes possèdent une hème oxygénase (HemO) qui facilite l'acquisition du fer provenant de l'hème de l'hémoglobine, nécessaire à leur croissance et à leur survie [49].
- Certains composants comme les collagénases jouent un rôle mineur dans la pathogénicité. D'autres tels : le LPS, les hémolysines et les lipases jouent un rôle de toxicité chez l'hôte et participent directement à la capacité d'invasion tissulaire. Les phospholipases (phospholipase A, sphingomyélinase C) par exemple ont des propriétés cytotoxiques, responsables de l'hémolyse observée chez certains individus atteints de leptospirose [39][49].
- Les leptospires ont développé des stratégies d'échappement au système immunitaire en résistant à la phagocytose ou, en neutralisant l'action du complément. Par exemple la protéine LenA en plus de fixer le plasminogène, fixe le facteur H régulateur du complément.
- Il semblerait que la réponse immunitaire mise en place pour lutter contre l'invasion des bactéries dans l'organisme soit en partie responsable des dégâts observés au niveau de certains organes et joue donc un rôle dans la pathogénie de la leptospirose. Des études ont permis de démontrer la corrélation entre l'ampleur de la réponse inflammatoire et la pathogénie de la leptospirose à la fois chez l'Homme et l'animal. Ainsi la détection et la quantification de certaines protéines et marqueurs de l'inflammation pourrait servir d'indice afin d'évaluer la sévérité de la maladie [48].

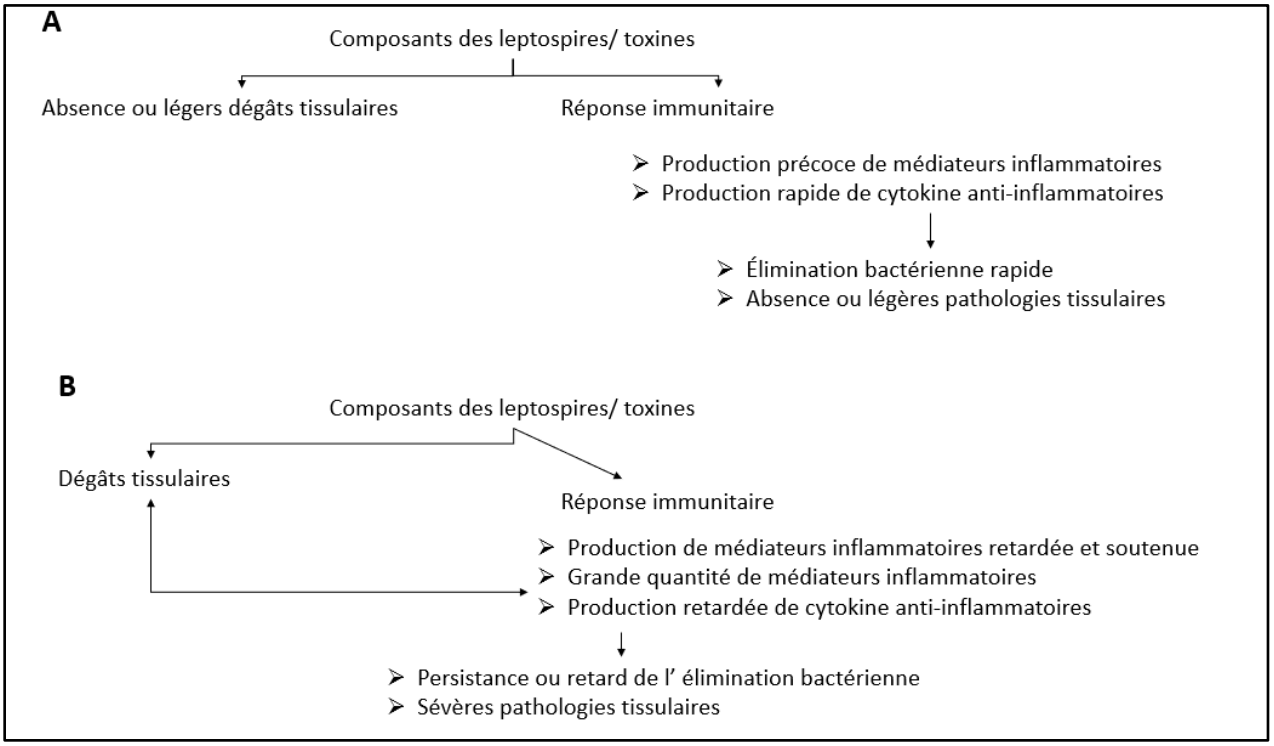

Figure 7 - Implication de la réponse inflammatoire dans le processus de la maladie [48]

Le diagramme A de la figure 7 correspond à ce qui pourrait être rencontré chez un individu résistant à la leptospirose ou présentant des symptômes légers. Ainsi l'hôte infecté reconnait la bactérie et met en place une réponse inflammatoire rapide qui permet d'éradiquer l'agent infectieux avant sa dissémination dans tout l'organisme. Des cytokines anti-inflammatoires sont produites pour réguler le processus inflammatoire [48].

Le diagramme B de la figure 7 illustre ce qu'il se passe chez un individu sensible ou présentant des signes cliniques sévères. La bactérie ou ses toxines, peut induire directement des dégâts tissulaires. Il n'y a pas de réelles preuves montrant que les différentes souches de leptospires ont des facteurs de virulence différents. Les hôtes infectés reconnaissent la bactérie mais la réponse inflammatoire est différée. Ainsi la bactérie persiste, favorise d'autres réactions inflammatoires et se dissémine dans tout l'organisme. Ces réponses immunitaires prolongées et massives pourraient provoquer d'autres lésions tissulaires et entrainer des lésions graves des organes observés chez des animaux sensibles ou, des hôtes présentant des manifestations cliniques graves [48].

C) Facteurs tenant à la réceptivité et à la sensibilité de l'hôte

Il existe des variations de sensibilité des espèces vis-à-vis des leptospires. On distingue ainsi les réservoirs (par exemple la souris), chez qui l'infection est asymptomatique et, qui vont simplement multiplier activement la bactérie et l'excréter dans l'environnement ; les espèces hôtes qui vont déclencher des formes cliniques plus ou moins sévères en fonction de la virulence du sérovar infectant et de certains facteurs de sensibilité individuelle (âge, immunité, etc.). Enfin il existe également des hôtes accidentels, c'est le cas de l'Homme par exemple, pour lesquels toutes les formes cliniques sont envisageables. Le schéma ci-dessous illustre le cycle de la bactérie (figure 8) [39][40][38].

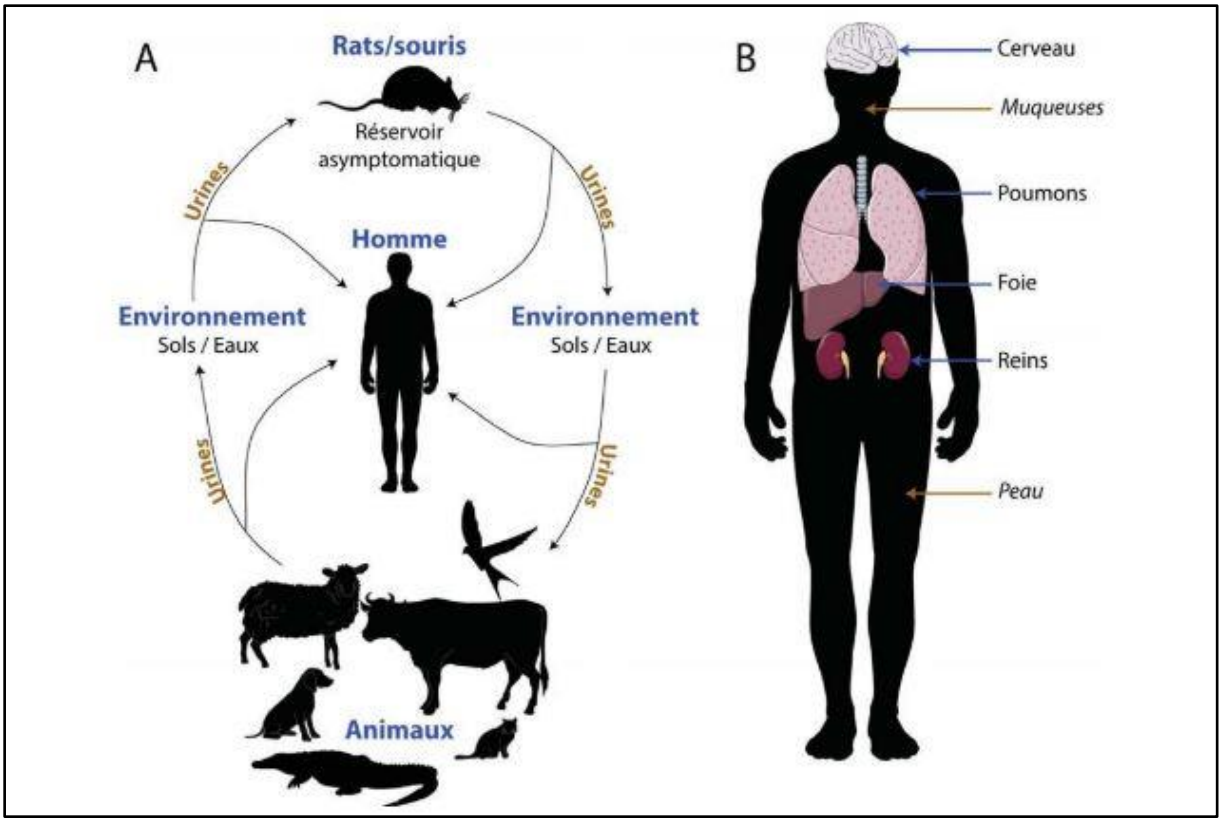

Figure 8- (A) Cycle de la leptospirose, (B) organe cible (flèches bleues) et voies d'entrée (flèches marrons) [49]

II) Etapes de l'infection

A) Phase de contamination

La pénétration des leptospires dans l'organisme se fait par voie transcutanée ou muqueuse (cf. figure 7) aussi bien pour l'Homme que pour l'animal. Le passage de la barrière cutanée se fait à la faveur d'abrasions, d'excoriations, ou d'une peau fine ayant été longtemps au contact de l'eau. Les muqueuses : buccales, oculaires, nasales ou génitales sont également une porte d'entrée pour les micro-organismes. Plus anecdotiquement des cas de contaminations d'origine vénérienne, placentaires ou suite à l'allaitement ont également été rapportés [39][38][32].

B) Phase d'invasion

Après une pénétration cutanéo-muqueuse, la bactérie est rapidement disséminée par le flux sanguin dans le corps de l'hôte. L'étude de modèle expérimentaux a montré la présence de leptospires dans le sang et les tissus de l'hôte 10 minutes après une inoculation intrapéritonéale, intradermique ou intraoculaire [49]. Sa mobilité et sa morphologie favorisent son entrée et sa dissémination [38][2][47]. Dans un premier temps, la bactérie est localisée uniquement au compartiment sanguin, dans lequel elle se multiplie activement ; c'est la phase de bactériémie. Cette phase dure en moyenne 5 jours mais l'intervalle peut varier de 3 à 10 jours [2]. Les bactéries sont ensuite éliminées du compartiment sanguin à la suite de la mise en place de la réponse immunitaire [43]. Pendant cette période le sang est le prélèvement de choix pour mettre en évidence la bactérie et réaliser une hémoculture. Il semblerait que la bactérie puisse échapper à la phagocytose des macrophages dans le sang grâce à sa mobilité, mais aussi en augmentant le calcium intracellulaire, induisant une apoptose puis une nécrose de ces derniers [43][17].

La présence de la bactérie dans le sang va être à l'origine de lésions des endothéliums vasculaires grâce à la présence de certains facteurs de virulence tels que des adhésines (ligA, LigB) qui favorisent leurs adhérences à la matrice extra-cellulaire. Les lésions se traduiront cliniquement par : de l'hématurie, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une thrombocytopénie, etc.[38][43]. D'autres facteurs tels que les hémolysines (LipL32/Hap1) et phospholipases (C et sphingomyélinases) leurs permettent de prélever le fer de l'hémoglobine, indispensable à leur croissance [17]. Contrairement à ce que l'on rencontre habituellement chez les bactéries à Gram négatif, les leptospires ne provoquent pas de symptômes d'endotoxémie aigue. Ceci s'explique principalement par un plus faible potentiel endotoxémique du lipide A composant le LPS [33].

C) Phase de multiplication

Le sang et les capacités de mobilité de la bactérie vont permettre une diffusion rapide de celle-ci dans tous les tissus de l'organisme. Toutefois, on la retrouve préférentiellement au niveau : des reins, du foie, de la rate, du tractus respiratoire, du système nerveux, des yeux, du tractus reproducteur et du liquide cérébro-spinal (LCR) où elle va s'installer et se multiplier [38][2][47].

Dans un premier temps la bactérie est capable d'échapper à la réponse immunitaire en liant des facteurs d'inhibition du complément à sa surface. Ces mécanismes d'échappement ne sont pas encore totalement élucidés. La leptospirémie continue ainsi jusqu'à ce que l'hôte soit capable de générer une réponse immunitaire acquise efficace, qui lui permette d'éliminer la bactérie du sang et de la plupart des tissus. Toutefois les leptospires peuvent échapper à la réponse immunitaire, et persister dans

certains organes. La persistance se fait notamment au niveau des tubules rénaux, mais aussi dans d'autres tissus et organes dans lesquels ils continuent de se multiplier. C'est le cas : des yeux, du système nerveux, du système reproducteur et des voies respiratoires [50][38][43][33].

Chaque tissu dans lequel la bactérie est présente est une source potentielle de matière virulente, mais la bactérie est principalement excrétée dans le milieu extérieur par les urines de l'animal.

D) Schéma de l'infection

À la suite de l'exposition à une source de contamination, la période d'incubation peut varier de 2 jours à 4 semaines [38]. Pendant cette phase les signes cliniques ne sont pas perceptibles mais les leptospires se multiplient activement dans le torrent sanguin [17].

Il n'y a pas de tableau clinique spécifique associé à un sérovar. Après incubation, la maladie suit une évolution en deux temps avec d'abord, une phase de bactériémie, puis une phase immunologique et ce pour toutes les espèces sensibles à l'infection [47][39].

- La première phase correspond à la phase de leptospirémie (phase aigüe), où la bactérie est disséminée dans tous l'organisme via le flux sanguin. Cette phase dure entre 3 et 10 jours. À ce stade de la maladie, les signes cliniques sont généraux et peu spécifiques. Ils sont caractérisés par un syndrome fébrile, incluant : fièvre, anorexie, faiblesse, vomissements, etc. Ils sont le résultat des premières réactions de défense de l'organisme. Chez les ruminants, porcs et chevaux, cette phase passe souvent inaperçue.

- La seconde phase est une phase immune (subaiguë) : il n'y a plus de bactérie dans le sang et la présence d'IgM permet une diminution de la fièvre. L'apparition des anticorps se fait approximativement 10 jours après le début de l'infection. Pendant cette phase les leptospires sont éliminés de certains organes mais peuvent toutefois persister dans certains organes cibles et notamment les tubes contournés rénaux. La colonisation rénale peut perdurer de quelques jours à plusieurs mois en fonction de l'espèce.

E) Pathogénie lésionnelle

La leptospirose est une maladie multi-systémique qui atteint surtout le foie et les reins mais qui peut également affecter de nombreux autres organes comme les poumons, le cœur, les méninges, le pancréas, les yeux, le tractus génital, etc. Les mécanismes exacts qui permettent d'expliquer la pathogénie, les dysfonctionnements et dégâts tissulaires causés par la bactérie ne sont pas encore connus. Les études ne s'accordent pas à dire que la vascularite est l'évènement primaire responsable des lésions tissulaires. Toutefois cette découverte est fréquente. Des saignements sont souvent observés lors d'atteinte par la leptospirose : pétéchies, hématurie, hématémèse, méléna, etc. Bien que les mécanismes exacts ne soient pas connus cela peut refléter la présence de lésions endothéliales, et de troubles de la coagulation [51][33][47][39].

Pendant la phase aigüe les lésions rénales qui prédominent sont celles d'une néphrite interstitielle avec une nécrose des cellules tubulaires, apoptose et régénération. Cependant, la description d'anomalies glomérulaires implique la participation structurelle et fonctionnelle du glomérule. Les lésions tubulaires seraient directement dues à la présence des bactéries qui portent sur leur membrane externe des composants qui induisent des dommages cellulaires et de l'inflammation. Pendant cette phase, une réduction significative de la fonction rénale est présente.

Le foie, est un des autres organes majeurs endommagé par la présence des leptospires. Histopathologiquement, une hépatite cholestatique avec nécrose hépatocellulaire, infiltration de cellules inflammatoire est décrite. L'hyperbilirubinémie n'est pas corrélée à une nécrose hépatocellulaire chez l'homme mais peut cependant coïncider avec l'invasion des jonctions intercellulaires hépatiques par les leptospires, qui induisent une disjonction des canalicules biliaires. Chez l'homme, on observe à la fois des formes ictériques et non ictériques de leptospirose. Les formes ictériques étant associées à une progression plus sévère et rapide des symptômes de la maladie.

Le syndrome hémorragique pulmonaire leptospirosique (LPHS) est une forme sévère de leptospirose aigue qui a été récemment reconnue chez le chien et de nombreuses autres espèces. Les lésions histopathologiques retrouvées sont similaires chez les différentes espèces. Parmi celles-ci on retrouve des hémorragies intra alvéolaires en l'absence d'infiltration cellulaire marquée. L'œdème intra-alvéolaire et la fibrine, sont des caractéristiques des troubles à lésions alvéolaires diffuses tel que le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) et peuvent être présents.

Contrairement à ce que l'on peut observer dans le foie ou le rein, peu de leptospires sont présents dans le tissu pulmonaire chez des hôtes immunocompétents. Les mécanismes de la pathogénie du LPHS sont encore peu connus et plusieurs hypothèses incluant une inflammation systémique, une réponse à médiation immune ou encore, un effet direct de la présence des leptospires sont évoqués [33].

III) Les formes de leptospirose chez l'Homme

Chez l'Homme, comme chez l'Animal, la présentation clinique de la leptospirose peut varier de l'infection asymptomatique à la défaillance multiviscérale. L'expression clinique protéiforme de la leptospirose fait que les cas sont souvent sous diagnostiqués ou, le sont tardivement [38]. La durée d'incubation de la bactérie est en moyenne de 4 à 14 jours mais peut s'étendre de 3 à 30 jours dans les cas les plus extrêmes [44].

A) La forme subaiguë : la leptospirose non ictérique ou pseudo grippale

Cette présentation clinique de la leptospirose est la plus fréquente (85 à 90% des cas) mais est également très peu spécifique. On la retrouve dans 80% des cas. Dans les zones où la maladie est endémique, les formes cliniques sont souvent peu symptomatiques. Le tableau clinique présente de fortes similitudes avec celui d'un syndrome grippal et le foie et les reins ne sont pas visiblement affectés dans les formes légères [38][6][47].

Après la période d'incubation, le patient peut commencer à présenter un ou plusieurs des symptômes peu spécifiques, présentés dans le tableau ci-dessous (tableau V) [44] :

Tableau V - Présentation des symptômes rencontrés dans la forme de leptospirose pseudo-grippale [43]

Système concerné	Symptôme
Signes systémiques	Fièvre élevée, d'apparition brutale, pouvant aller au-delà de 39°C
Appareil musculosquelettique	Myalgies diffuses (surtout mollets, régions lombaires, céphalées)
Appareil digestif	Nausées, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, hépato-splénomégalie
Système nerveux	Altération de la conscience, syndrome méningé (surtout les jeunes)
Signes dermatologiques	Exanthème cutané maculaire ou maculo-papuleux du tronc.
Appareil respiratoire	Toux
Appareil urinaire	Défaillance rénale
Appareil reproducteur	Avortement

Si aucun traitement antibiotique n'est administré, les signes cliniques régressent généralement en 5 à 6 jours. Des épisodes de rémission et de rechute sont décrits, mais l'évolution des formes anictérique est en général favorable.

B) Les formes aiguës, sévères de la maladie : leptospirose ictérique ou multi-viscérale

Des formes plus sévères de la maladie plus connues sous le nom de maladie de Weil sont observées dans 10% des cas où, dans ce cas-là, on constatera une atteinte multi-viscérale : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, méningite, ictère, atteintes pulmonaires, etc.[4]. L'apparition des symptômes se fait de façon aigue après la période d'incubation, et dans ces cas-là, le diagnostic précoce et la qualité de la prise en charge du patient sont important puisque le taux de mortalité peut ainsi varier de 5 à 30%. Ainsi le taux de létalité rapporté est > 10% en cas d'insuffisance rénale aigue, et à plus de 50% en cas de présence d'hémorragie pulmonaire [44]. Tous les sérogroupes peuvent être à l'origine de formes sévères mais généralement c'est le sérogroupe Icterohaemorrhagiae qui est incriminé. Toutefois des cas d'insuffisance rénale ont été rapporté à la suite d'infections par le sérogroupe Pomona, ou encore des cholécystites sévères à la suite d'infections par le sérogroupe Hardjo [4].

La présence de certains signes peut augmenter le risque de mortalité, parmi eux, on retrouve [38] :

- L'altération des facultés mentales ;
- La présence d'un ictère ;
- La gravité de l'atteinte rénale : oligurie, hyperkaliémie, créatinémie > 265µmol/L (taux de mortalité > 10%) ;
- Hypotension, troubles de la repolarisation à l'électrocardiogramme (ECG)
- Une atteinte pulmonaire clinique ou radiographique (taux de mortalité > 50%)

Les cas de leptospirose aigue débutent généralement par l'apparition d'un syndrome pseudo grippal comme décrit précédemment pour les formes subaiguës. La fièvre est donc généralement le premier symptôme observé, et marque le début d'une première phase caractérisée par des céphalées, des myalgies, des vomissements, une douleur abdominale et de la diarrhée. Le patient peut se remettre totalement de cette phase-là lorsque la multiplication de la bactérie s'achève. Toutefois, on observe fréquemment 4 à 5 jours plus tard une rechute qui marque le début de la deuxième phase d'évolution de la maladie. Celle-ci, plus sévère est le reflet d'un dysfonctionnement systémique dont les symptômes, variés, sont la conséquence directe des lésions infligées par l'invasion tissulaire de la bactérie et sa libération de toxine pendant la phase aigüe. Cela pourra se traduire par :

- Un dysfonctionnement hépatique : on observe un ictère « flamboyant » à bilirubine conjuguée ou mixte associé parfois à une cholécystite.
- Un dysfonctionnement rénal : une insuffisance rénale aigue à diurèse conservée, plus rarement oligo-anurique, conséquence d'une néphrite tubulo-interstitielle. Un phénomène de rhabdomyolyse est très souvent associé et, contribue à aggraver l'insuffisance rénale.

- Manifestations cardio-vasculaires : myocardites ou péricardites.
- Manifestations pulmonaires : elles sont plus rares, mais leur présence assombrit le pronostic vital. Elles se manifestent par des douleurs thoraciques, de la toux, et de la dyspnée. On rencontre parfois des hémoptysies, secondaires à des hémorragies intra-alvéolaires multifocales dont l'évolution va rapidement mener à un arrêt respiratoire et à la mort du patient. Un syndrome de détresse respiratoire aigüe gravissime est également décrit chez l'Homme et le chien [51][33].
- Manifestations hémorragiques : on rencontre parfois du purpura, de l'épistaxis ou encore des hémorragies digestives. Ainsi une thrombopénie est fréquemment rapportée lors de l'analyse hématologique, mais non associée à des troubles de l'hémostase.
- Des pancréatites.
- Des méningites aseptiques peuvent être rencontrées et vont se traduire par des maux de tête sévère, des délires, et de façon moins courante des convulsions et une altération de la perception sensorielle [51].
- Des cas d'avortements, et de mortinatalité ont rarement été rapportés.

Cette deuxième phase coïncide également avec la mise en place d'une réaction immunitaire en réponse à l'agression bactérienne et à l'apparition des anticorps [39] [6].

C) Forme latente

A l'heure actuelle il existe encore peu d'informations concernant les formes chroniques de leptospirose pouvant être rencontrées chez l'Homme. Des complications ophtalmologiques, essentiellement des uvéites sont décrites et peuvent apparaitre des semaines voire des mois après la phase aigüe de l'infection. D'éventuelles complications à long terme sont également décrites. Parmi elles on peut citer des états de faiblesse généralisées pouvant persister jusqu'à 24 mois après la phase initiale, des insuffisances rénales chroniques, et la persistance du portage rénal et de l'excrétion urinaire [22].

IV) Les formes de leptospirose chez l'animal

Comme chez l'Homme, la leptospirose animale fait preuve d'un grand polymorphisme dans son expression clinique. L'infection est dans la plupart des cas asymptomatique ou subclinique, mais elle pourra également être responsable de formes chroniques, ou à l'inverse, de formes cliniques aigues. La fréquence d'expression des différentes formes sera essentiellement dépendante de la sensibilité des espèces, mais également de facteurs de sensibilité individuelle tels que l'âge, le statut immunitaire, etc.[18]. Le statut des animaux vis-à-vis de l'infection par la bactérie n'est pas le même pour tous. Pour rappel, il existe des porteurs chroniques comme les rongeurs par exemple, c'est-à-dire qu'ils vont être réservoir de la bactérie et contribuer à sa dissémination dans l'environnement sans toutefois déclarer de formes cliniques. Certains individus peuvent aussi déclarer la maladie, en guérir cliniquement tout en continuant à être porteur et excréteur de leptospires. Nous savons également que certains hôtes développent des « adaptations » à certains sérovars [38].

A) Les formes suraiguës et aiguës

On retrouve des manifestations aiguës de leptospirose animale chez toutes les espèces sensibles. Toutefois nous avons pu voir que la sensibilité des espèces vis-à-vis de l'infection était variable. Ainsi les formes aiguës de la leptospirose sont principalement décrites chez des espèces très sensibles à l'infection comme c'est le cas pour le chien par exemple. Pour ces formes, la symptomatologie de la leptospirose humaine et animale sera relativement proche.

1) Chez le chien

La durée d'incubation de la bactérie varie de 5 à 15 jours, dépendamment de la dose inoculée, de la virulence de la souche impliquée et de la réponse immunitaire de l'hôte [51]. La grande majorité des cas d'infections sont subcliniques (peu ou pas de symptômes visibles) mais des formes aigues proches de celles rencontrées chez l'Homme sont fréquemment décrites. Ainsi les symptômes cliniques pouvant être observés dans les formes aigues de leptospirose canine sont à l'origine de la dénomination parfois donnée à la maladie : « jaunisse infectieuse », « typhus canin » [39].

Forme suraiguë ou fulminante : la mort survient brutalement en quelques heures. Les symptômes n'ont pas le temps de se mettre en place.

Forme fébrile aiguë : l'évolution de cette forme de la maladie se rapproche de la forme multiviscérale et ictérique rencontrée chez l'Homme. Là encore, l'évolution de cette forme clinique suit un modèle biphasique. Après incubation, une première phase s'installe caractérisée essentiellement par de la fièvre, abattement, anorexie, myalgies, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, hématurie [38][51]. Cette première phase est globalement décrite dans toutes les formes cliniques aigues de leptospirose canine et correspond à la phase de bactériémie. La deuxième phase de la maladie se traduira de façon différente en fonction de la forme clinique rencontrée. On distingue ainsi quatre syndromes [52] :

- La leptospirose ictéro-hémorragique : elle est très souvent associée au sérogroupe icterohaemorrhagiae. La présentation clinique de cette forme de leptospirose associe initialement de l'hyperthermie, de l'abattement, des hémorragies orale (pétéchies, ecchymoses), et une insuffisance hépatique qui se traduit par un ictère flamboyant et une bilirubinurie marquée. Des vomissements incoercibles secondaires à l'atteinte hépatique vont rapidement aggraver l'état de l'animal. En évoluant des signes d'insuffisance rénale peuvent également apparaitre. Le taux de mortalité dans ces cas-là avoisine les 10 % et généralement l'animal meurt dans les 5-10 jours suivant l'apparition des symptômes [38][39].
- Atteinte rénale (néphrite leptospirosique) : cette présentation clinique se traduit par l'apparition d'une insuffisance rénale aigue. De nombreux symptômes sont associés à cette forme : abattement, anorexie, douleur abdominale, vomissements, diarrhée, déshydratation, oligurie ou anurie et polyuro-polydipsie. On retrouve fréquemment des troubles respiratoires, une asthénie, une uvéite et une myosite [33].
- Gastro-entérite hémorragique avec hématémèse et méléna : lorsque cette forme est rencontrée, l'animal présente une hyperthermie et un abattement sévère associés à des symptômes hémorragiques et digestifs divers, et marqués. On retrouve ainsi des pétéchies, des hémorragies multiples, du méléna, de l'hémoptysie, de l'hématurie et de l'hématémèse. Les douleurs abdominales associées rendent rapidement l'animal anorexique. Une insuffisance hépatique et rénale se développent ensuite. Le taux de mortalité est très élevé lorsque cette forme clinique est prise en charge, mais sans traitement l'animal meurt en général en moins de 24h [33].
- Syndrome hémorragique pulmonaire : il s'agit d'une forme respiratoire grave de la leptospirose identifiée récemment. Elle est de plus en plus rencontrée en Europe, mais reste rare en Amérique du Nord. Le pronostic est très sombre, puisque la présence de LPHS est associée à un taux de mortalité de 70%. Elle se caractérise par de la dyspnée dont l'intensité est corrélée à la gravité de l'atteinte. Certaines présentations cliniques de leptospirose peuvent débuter uniquement par des signes respiratoires. On retrouve de la tachypnée et une dyspnée légère à sévère. Les chiens atteints de LPHS développent des

hémorragies intra-alvéolaires multifocales, qui peuvent rapidement évoluer vers un arrêt respiratoire [45][33].

Chez le chien la présentation typique de leptospirose aigue se traduit par : de la fièvre, ictère, vomissement, diarrhée, CIVD, urémie causée par une défaillance rénale, des hémorragies et un état qui évolue vers la mort de l'animal. Il est fréquent que d'autres symptômes s'ajoutent aux quatre grandes formes décrites précédemment. Par exemple des cas de pancréatites sont décrits chez l'Homme et le chien comme complication de leptospirose aigue. Cela pourrait expliquer les signes d'inconfort et de douleur abdominale, l'anorexie et les vomissements qui peuvent persister après résolution de l'ictère et de l'azotémie. De même des cas d'intussusception sont rapportés probablement comme conséquence de l'inflammation gastrointestinale et de l'iléus paralytique. On retrouve également des anomalies de l'ECG chez les patients atteints de leptospirose ainsi que des élévations des niveaux de troponine, ce qui suggère des lésions du myocarde. Chez l'Homme des complications neurologiques telles que des méningites aseptiques ont été décrites mais ce n'est pas le cas chez le chien [33][52].

2) Chez le chat

Chez le chat les formes cliniques de leptospirose sont rarement décrites mais ressembleraient manifestement à celle du chien, tout en étant plus atténuées ; et à la différence toutefois que l'atteinte est essentiellement rénale et que le foie ne semblerait pas atteint. L'incubation de la maladie est plus longue que chez le chien [45][51].

3) Chez les animaux de production : bétail et porc

a) Ruminants : bovins, ovins, caprins, etc.

Chez les bovins les formes aigues de leptospirose vont plutôt concerner les jeunes animaux. Chez le veau, la maladie se manifeste par de l'anorexie, de la fièvre, des méningites et on note souvent une anémie. Des manifestations pulmonaires sont fréquemment rencontrées et vont se traduire cliniquement par une congestion pulmonaire et des signes de dyspnée. On retrouve également chez 50% des veaux infectés la présence d'hémoglobinurie et d'un ictère hémolytique. Lorsque cette forme clinique est rencontrée le taux de mortalité varie entre 5 et 15% [38][39]. La forme décrite chez le jeune peut se retrouver, mais, de façon moins fréquente chez les adultes. Aux signes précédemment évoqués s'ajoute un phénomène d'agalactie. Des cas de photosensibilisation secondaires à l'altération du métabolisme hépatique sont parfois observés [39]. Chez les chèvres et les moutons, l'infection est moins fréquente et les signes cliniques sont similaires à ceux rencontrés chez les bovins mais souvent moins sévères [38][39][53].

b) Porcs

Les cas d'infections aigues chez le porc sont assez rare mais lorsqu'ils sont rencontrés, ils se traduisent par des formes systémiques de la maladie, associant fièvre, hémorragie et ictère [39].

4) Chez les chevaux

Les formes aigues de leptospirose chez le cheval adulte sont rares mais lorsqu'elles sont rencontrées, elles se traduisent par de l'anorexie, de la fièvre et des signes cliniques d'insuffisance rénale aigue et hépatique (ictère). Les leptospires peuvent être responsables d'avortements et de naissances prématurées chez la jument, c'est notamment le cas du sérogroupe Pomona. La transmission transplacentaire peut mener à de la mortalité embryonnaire ou à des maladies chroniques chez le poulain. Ainsi de la faiblesse, de l'hématurie, des pneumonies et des troubles hépatiques se manifestant par des ictères sont rapportés chez le fœtus à la suite d'infection leptospirosique à Pomona chez la jument [54][38][39][6].

B) Les formes subaiguës ou chronique

1) Chez le chien

Ces formes de leptospirose se rencontrent généralement chez les chiens qui survivent aux formes aigues et vont principalement impliquer le foie (hépatite chronique) et le rein. Une atteinte chronique du rein peut se manifester des mois voire des années après l'infection et se manifestera seulement par des symptômes frustres tant qu'au moins 30% des néphrons restent fonctionnels. Les mécanismes exacts des lésions hépatiques chroniques ne sont pas toutes connus à l'heure actuelle. Par exemple des leptospires ont été mise en évidence dans les canalicules biliaires de jeunes chiens présentant des troubles de croissance, d'ascites et de perte de poids alors que de nombreuses tentatives pour mettre en évidence l'ADN de leptospires dans des tissus hépatique chez des chiens atteints chroniquement ont échoué.

De façon moins courante que chez l'Homme et le cheval, des uvéites chroniques sont rapportées chez le chien suite au passage de la bactérie dans l'humeur aqueuse pendant la phase de bactériémie, et ce jusqu'à 18 mois après la phase aigüe de la maladie. Parmi les différents anomalies ophtalmologiques on retrouve : une augmentation de la production de larmes, des écoulements muco-purulents, une diminution des réflexes pupillaires, conjonctivites, décollement et hémorragies rétiniennes [33].

Des altérations de l'ECG chez les chiens ayant été atteints de leptospirose suggèrent également que la bactérie pourrait être responsable de lésions du myocarde.

Des avortements, naissances prématurées de la mortinatalité et des problèmes d'infertilité ont également été rapportées. C'est généralement le sérovar Bratislava qui est incriminé dans ces cas-là.

Globalement les mécanismes de la pathogénie de la leptospirose dans les formes chroniques ne sont pas totalement élucidés [51][33].

1) Chez le chat

Les chats montrent très rarement des signes cliniques de leptospirose, même si le fait que l'on retrouve des anticorps contre la maladie montre qu'ils peuvent être atteints. La durée d'incubation semblerait être plus longue que celle du chien. De nombreuses questions se posent à l'heure actuelle quant à l'importance du rôle du chat comme vecteur de la leptospirose [38][51].

2) Chez les animaux de production : bétail et porc

Chez les animaux de production, les formes subaiguës ou chroniques sont les plus fréquentes du fait d'une sensibilité plus faible à la leptospirose que le chien ou l'Homme. La plupart du temps la leptospirose se traduira cliniquement par des troubles de la reproduction au sein des troupeaux. Il est intéressant de rappeler que l'urine des herbivores est alcaline, ce qui en fait un milieu de vie plus viable pour les leptospires que l'urine acide des carnivores et explique le rôle important d'excréteurs que ces animaux peuvent représenter [4].

a) Chez les ruminants : bovins, ovins, caprins

La leptospirose se traduit surtout par une altération globale des performances du troupeau, en impactant notamment la reproduction mais également dans une moindre mesure la productivité (diminution brutale de la production laitière, retard de croissance, etc.). Elle est responsable de pertes économiques importante pour les éleveurs. On estime le cout d'un avortement à environ 1043 euros la première année de l'infection [37]. La forme chronique se rencontre préférentiellement sur des adultes multipares. Cliniquement la présence de l'infection va se traduire par des naissances prématurées, des avortements avec rétention placentaire dans le dernier tiers de la gestation, des problèmes d'infertilité ainsi qu'une mortalité précoce des jeunes après la naissance. Le fœtus avorté sera généralement autolysé et ictérique. Il est également rapporté que 30% des vaches ayant été infecté peuvent réavorter lors de la gestation

suivante. L'infertilité et la mortalité embryonnaire sont fréquemment associées à la présence du sérovar Hardjo. Les avortements sont rapportés dans des cas d'infections au sérovar Pomona, Grippotyphosa ou Hardjo. Des cas de mammites atypiques ont été décrits. Il est fréquent que les vaches atteintes ne soient pas capables de démarrer une lactation [18][38][39][4][52].

Chez les chèvres et les moutons, l'infection est moins fréquente et les signes cliniques sont similaires à ceux rencontrés chez les bovins mais souvent moins sévères [38][39].

b) Chez les porcs

Chez les porcs, comme chez les ruminants, l'infection peut souvent passer inaperçue. Les formes cliniques rencontrées chez les animaux de production sont très similaires. La plupart du temps l'infection leptospirosique est subaiguë et entraine des symptômes fébriles pendant 3 à 4 jours, ou est à l'origine de troubles de la reproduction. Cliniquement cela se traduit par des avortements dans le dernier mois de la gestation, des porcelets faibles et une mortalité élevée dans les jours qui suivent la naissance. Fréquemment à la suite de l'infection les truies ne sont pas capables de démarrer une lactation et donc ne peuvent allaiter les porcelets à la naissance. Chez les porcs, le sérovar Pomona est fréquemment associé à des problèmes d'avortements ou de mortalité embryonnaire. Les sérovars Icterohaemorrhagiae et Bratislava sont plutôt corrélés à des naissances prématurées [38][39][4][52].

3) Chez les chevaux

Chez les chevaux les manifestations les plus fréquentes de la leptospirose sont chroniques et se traduisent par des troubles de la reproduction et des uvéites récurrentes. Les formes aigues sont rares chez le cheval adulte.

Ainsi, chez la jument on peut noter la présence d'avortements qui peuvent avoir lieu plusieurs semaines après l'épisode de fièvre, et de naissances prématurées, notamment en cas d'infection par le sérogroupe Pomona. La seconde forme chronique très fréquemment rencontrée chez l'adulte est l'uvéite récidivante. L'uvéite se traduit cliniquement par une photosensibilité, une douleur oculaire, un blépharospasme, un œdème cornéen et un larmoiement excessif. Le pronostic est bon si la maladie est prise en charge rapidement. Si elle n'est pas traitée, une réponse inflammatoire plus sévère peut se mettre en place et entrainer des lésions graves des composants oculaires : cataracte, luxation du cristallin, décollement rétinien, etc. L'atteinte peut être unilatérale, mais peut progressivement devenir bilatérale, chronique et induire une cécité. Ce sont les leptospires du sérogroupe Pomona qui sont responsables de l'uvéite récidivante équine. Celles-ci peuvent apparaître plus de 12 mois après l'infection initiale et sont la conséquence d'une réaction immunitaire entre des antigènes portés par la bactérie et des protéines de la cornée [54][38][39][6][55].

V) Bilan comparatif de la pathogénicité chez l'Homme et l'animal

Il existe une forte similitude entre les formes cliniques de leptospirose rencontrées chez l'Homme et l'animal. C'est une maladie qui fait preuve d'un grand polymorphisme ce qui contribue à rendre son diagnostic difficile. Dans tous les cas, la sévérité de la forme de la maladie dépendra de déterminants propres à la souche (virulence, dose de l'inoculum, etc.), à l'individu (âge, immunité, exposition préalable, etc.) et à l'environnement.

Les différentes formes cliniques peuvent être rencontrées pour chaque espèce. La différence se fera sur leur fréquence d'apparition.

Dans 85 à 90% des cas, la leptospirose se traduit chez l'Homme par des formes subaiguës, asymptomatique ou cliniquement proche d'un syndrome grippal et seront donc rarement diagnostiquées et traitées [46]. L'évolution de ces cas est généralement favorable même en l'absence de traitement. Chez les équins et bovins adultes ce sont également les formes subaiguës et chroniques qui prédominent. Dans le cas des ruminants, la leptospirose se traduira plutôt par une atteinte de l'appareil reproducteur (avortement, infertilité, etc.). Chez les chevaux, la forme la plus fréquemment rencontrée est l'uvéite suivie comme pour les ruminants d'une atteinte du tractus génital.

Chez l'Homme 20% des cas se traduiront par des formes cliniques aigues d'insuffisance hépatiques, rénales et des manifestations pulmonaires. Les mêmes formes sont décrites de façon courante chez le chien ainsi que chez les jeunes individus des autres espèces (poulains, veaux, etc.).

Partie 4 : Méthodes de diagnostic et de dépistage de la leptospirose

I) Principes de biosécurité

La leptospirose est une zoonose, le risque est donc réel pour les personnes en contact avec l'agent pathogène. Des précautions particulières doivent donc être prises vis-à-vis des matières potentiellement virulentes lors de la manipulation et des soins aux patients dans les hôpitaux, cliniques vétérinaires, etc. mais aussi, lors de l'acheminement et, de la manipulation des échantillons dans les laboratoires d'analyses.

A) Suspicion de leptospirose : prélèvement et envoi des échantillons

Lors d'une suspicion de leptospirose chez l'Homme ou l'Animal, des principes de sécurité doivent être appliqués afin de protéger le personnel médical. La communication autour du risque zoonotique au sein de l'équipe est primordiale. En pratique dans les cliniques vétérinaires cela passe par l'utilisation de pictogrammes accrochés sur les cages de soins des patients concernés, l'utilisation de systèmes clos de récolte d'urine, la protection des surfaces en contact avec l'animal, la désinfection des surfaces en contact avec de la matière virulente à l'aide de détergents usuels (javel 10-32%, eau oxygénée, ammonium quaternaire) et l'application des principes d'hygiène de base (lavage des mains, ports de gants, etc.) [56].

Des mesures particulières doivent être prises lors du prélèvement des échantillons afin de protéger le manipulateur des matières virulentes, notamment pour les échantillons d'urines. En pratique le personnel porte une blouse, des gants et éventuellement des lunettes de protection. Par la suite, un soin particulier doit être apporté à la préparation et l'emballage des prélèvements afin d'éviter toute contamination des personnes qui pourraient être en contact avec le colis (service de poste, réception des colis, etc.). L'application des réglementations locales, nationales et internationales pour le transport de marchandises dangereuses et l'importation de pathogènes doivent être suivies. Les leptospires sont des matières infectieuses de catégorie B, la figure 9 ci-dessous est un exemple du système de triple emballage et d'étiquetage nécessaire pour le transport de ces matières.

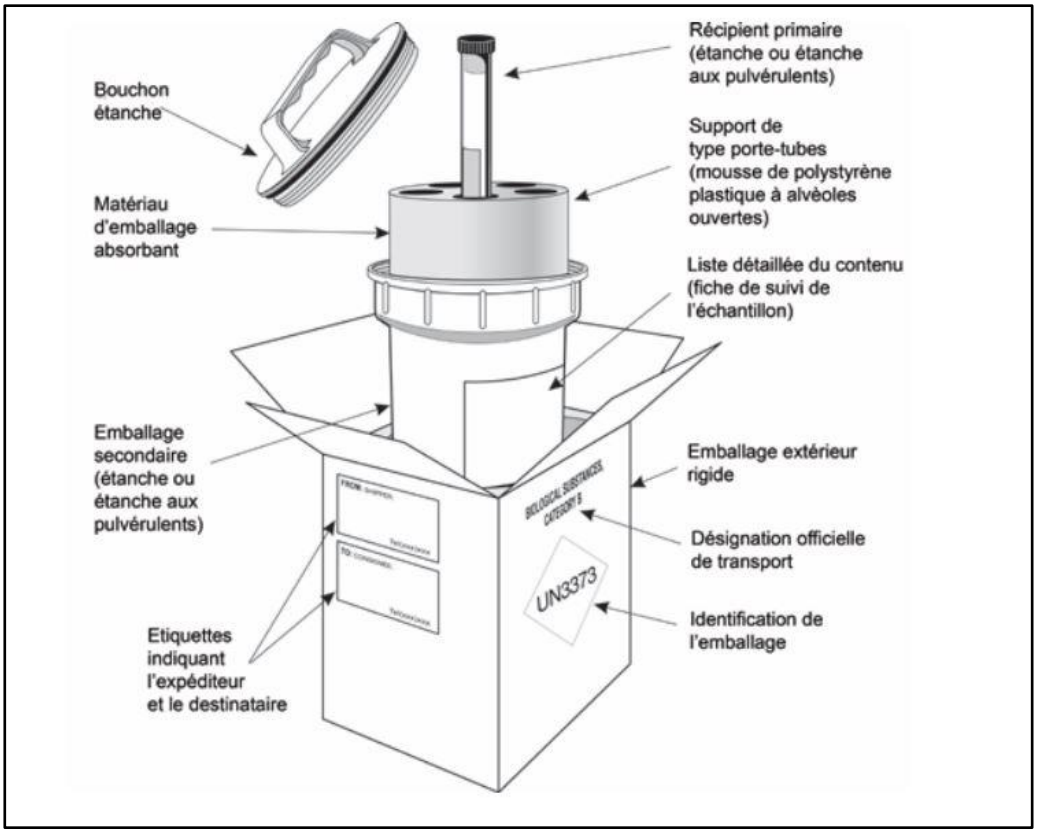

Figure 9 - Exemple de système du triple emballage pour l'emballage et l'étiquetage des matières infectieuses de la catégorie B

B) Réception des échantillons et application des principes de sécurité au laboratoire

Les échantillons envoyés pour une analyse, à la suite d'une suspicion de leptospirose, sont classés comme risque de catégorie 2. Cette catégorie inclut les micro-organismes qui peuvent provoquer une maladie humaine ou animale, mais qui ne diffusent pas, ou peu dans les populations, et pour laquelle il existe une prophylaxie et un traitement efficace et disponible. La catégorisation permet ensuite d'adapter les exigences de manipulation au laboratoire [57].

C) Risques et dangers pour le manipulateur

1) Exigences de confinement

Il existe pour le manipulateur un risque d'ingestion, d'inoculation parentérale accidentelle ou, simplement de contact direct de la peau ou des muqueuses avec des cultures, tissus, liquides organiques infectés (notamment l'urine). L'inhalation d'aérosols ou le contact avec des liquides contaminés est également une source potentielle de contamination. Les manipulateurs doivent suivre les exigences de confinement relatives à un niveau de biosécurité 2 pour les travaux comportant la manipulation de tissus et de liquides organiques infectieux ou susceptibles d'être infectieux, ainsi que pour la garde d'animaux infectés [58].

2) Vêtements protecteurs

Il est nécessaire de porter une blouse de laboratoire, ainsi que des gants pour la manipulation et la nécropsie d'animaux infectés et lorsqu'il existe une possibilité de contact cutané direct avec le matériel infectieux [58].

3) Manipulation d'animaux potentiellement infectés

La leptospirose est une zoonose, il est donc recommandé de suivre des mesures de prévention et d'hygiène strictes lors de la manipulation d'animaux suspects ou infectés.

Le risque de contamination d'un propriétaire par son chien infecté est très faible [46].

Concernant la profession vétérinaire des études ont montré que des mesures standard de prévention des risques (port de gants, masques, blouses, lavage des mains, désinfection des surfaces, proscription de tout contact avec de l'urine, identification des cages, etc.) sont suffisants pour contrôler les risques [45].

II) Diagnostic clinique et lésionnel

A) Suspicion clinique d'une leptospirose

La leptospirose est une infection difficile à diagnostiquer du fait de sa présentation clinique polymorphe. La diversité des signes cliniques pouvant être rencontrés fait que celle-ci devrait être plus souvent incluse au quotidien dans notre diagnostic différentiel. La communication avec le patient ou le client, est importante, de façon à obtenir une anamnèse la plus complète possible, nous apportant des éléments épidémiologiques essentiels permettant d'orienter, renforcer ou infirmer notre suspicion clinique.

1) Chez l'Homme

Le tableau clinique est là encore très varié et, va dépendre de la forme clinique de leptospirose rencontrée. On pourra ainsi suspecter une infection par la bactérie chez un patient atteint de fièvre élevée, ou présentant une défaillance multi-organique, ou encore dans le cas d'avortement, ou d'infections congénitale chez la femme enceinte.

Le tableau VI résume de façon non exhaustive les différents signes cliniques pouvant être rencontrés chez un patient atteint de leptospirose en fonction des différentes phases de la maladie [44].

Tableau VI - Signes cliniques rencontrés chez l'homme à différents stades de l'infection [43]

Phase initiale	Fièvre élevée, myalgies, céphalées
Autres symptômes : Nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, toux, photophobie, éruption prédominant au tronc ou sur les jambes, suffusion conjonctivale	
Phase d'état	Mêmes symptômes que pour la phase initiale, oligurie, défaillance rénale, saignements, thrombopénie, insuffisance respiratoire +/- hémoptysie, confusion mentale
En cas de grossesse	Mort fœtale, avortement, mortinatalité, infection congénitale

2) Chez l'animal

a) Chez le chien

Les symptômes rencontrés font fréquemment leur apparition de façon aigue. De nombreuses présentations cliniques vont nous faire suspecter une leptospirose chez le chien. Cela peut aller de la simple fièvre à l'insuffisance hépatique et/ou rénale aigue. On peut également citer des signes de vascularite, d'hémorragie pulmonaire, d'uvéite, de myosite ou encore des troubles de la reproduction. La trouvaille d'un seul de ces symptômes devrait nous pousser à entreprendre des tests plus poussés afin de confirmer ou d'exclure la présence d'une infection leptospirosique [59].

Le tableau VII est extrait du rapport de consensus européen de la leptospirose chez le chien et le chat, et résume les situations cliniques où des tests devraient être entrepris afin de confirmer ou infirmer la présence d'une infection chez le chien [33].

Tableau VII - Signes cliniques et suspicion de leptospirose chez les carnivores domestiques [32]

Signes cliniques ou conditions qui devraient nous pousser à suspecter une leptospirose
- Lésions rénales aigues - Isosthénurie associée à une glucosurie sans hyperglycémie - Hépatopathie aigue +/- ictère - Détresse respiratoire aigüe +/- hémoptysie d'origine indéterminée associée à un patron pulmonaire interstitiel réticulonodulaire focal ou généralisé +/- consolidations alvéolaires
Syndromes cliniques ou conditions pour lesquels la leptospirose devrait être inclus dans le diagnostic différentiel
- Gastro-entérite hémorragique aigue non due à une infection à parvovirus - Syndrome fébrile aigue - Uvéite, saignement rétinien
Anomalies de laboratoires renforçant une suspicion clinique de leptospirose
- Anomalies de l'hématologie (thrombocytopénie, anémie) - Urine anormales (pyurie, hématurie, protéinurie) - Anomalies échographiques (rénomégalie, accumulation de liquide autour des reins, augmentation de l'échogénicité de la bande médullaire, légère pyelectasie) - Preuves épidémiologiques

b) Les animaux de production

Chez les animaux de production, les cas aigues de leptospirose sont plus rares bien qu'existant et se retrouvent plutôt chez les jeunes animaux. La présentation clinique est peu spécifique : prostration, fièvre, anémie, ictère [2].

Généralement ce sont des problèmes chroniques affectant la reproduction du troupeau qui nous font suspecter la présence d'une infection par les leptospires. Ainsi l'utilisation des indices de suivi de performances de reproduction du troupeau tels que : avortements, mortinatalité, infertilité et augmentation de l'intervalle vêlage-vêlage sont autant de marqueurs dont la modification peut nous amener à suspecter la présence de la bactérie. Dans les élevages de bovins laitiers on rapporte également une chute importante de la production laitière [2][60].

c) Les chevaux

Les chevaux développent rarement des présentations cliniques aigues comme on a pu les décrire chez le chien ou l'Homme. Chez les chevaux, le symptôme le plus fréquemment associé à la leptospirose est la présence d'une uvéite récurrente causée par la présence des leptospires et des anticorps spécifiques dans les chambres oculaires. Cette dernière peut être uni ou bilatérale.

Enfin, comme pour les animaux de production la présence de troubles chroniques de la reproduction tels que des avortements, des naissances prématurés sont des signes d'appel pour investiguer la présence d'une infection par les leptospires [2][54].

3) Comparaison Homme/Animal

Reconnaitre une forme clinique de leptospirose est d'autant plus complexe que le polymorphisme de cette maladie est important. On peut ainsi rencontrer des formes asymptomatiques, subcliniques ou à l'inverse des formes fatales foudroyantes que ce soit chez l'Homme ou l'animal, d'où la nécessité de faire souvent appel au diagnostic biologique.

4) Diagnostic différentiel

Comme pour tout examen médical, le tableau clinique présenté par le patient donnera lieu à la réalisation d'une liste de problèmes permettant de réaliser un diagnostic différentiel. Pour la leptospirose, la complexité réside dans le fait qu'il existe de nombreuses présentations cliniques, non nécessairement associées à des symptômes pathognomoniques. Ainsi, en fonction de la phase de la maladie, de la présentation et du contexte, le diagnostic différentiel ne sera pas le même. De façon globale les formes aigues devront inclure pour chaque espèce le diagnostic différentiel de l'insuffisance hépatique et rénale, des manifestations hémorragiques pulmonaires, méningites, des troubles de la reproduction (infertilité, avortements tardifs), uvéites, etc. De façon plus spécifique chez l'Homme le diagnostic différentiel des formes aigues de leptospirose inclut fréquemment : grippe, hépatite, infections à hentavirus et autres fièvres virales hémorragiques, fièvre jaune, malaria, brucellose, borréliose, fièvre typhoïde, paludisme, dengue, infection à virus chikungunya, maladies intestinales, pneumonies, méningites virales, abdomen aigue, glomérulonéphrites [61][34][6][2].

B) Diagnostic biologique de la leptospirose

Les données épidémiologiques associées aux signes cliniques présentés par le patient vont être autant d'éléments qui vont nous permettre de suspecter et d'inclure la leptospirose dans notre diagnostic différentiel. Pour autant cela reste insuffisant. Nous allons voir que les examens complémentaires tels que l'hématologie, biochimie, imagerie, etc. peuvent être une grande source d'informations dans notre réflexion et l'orientation de notre diagnostic. En pratique ils sont couramment utilisés afin d'évaluer les conséquences hématologiques de la dissémination de la bactérie dans l'organisme du patient, mais également pour évaluer l'état de la fonction rénale et hépatique. En fonction de l'étendue des lésions un pronostic plus précis pourra être annoncé au patient, mais le plan de traitement et notamment les traitements de support (fluidothérapie, etc.) pourront être adaptés au mieux à chaque cas. Dans cette partie nous comparerons à chaque fois les modifications rencontrées chez l'Homme et l'animal, en ciblant plus particulièrement l'exemple du chien.

1) Les modifications hématologiques

- Chez l'Homme

Les modifications de la numération formule chez l'Homme incluent une hyperleucocytose associée à une neutrophilie et une lymphopénie. On peut également avoir une anémie et une thrombopénie sévère (< 30 000/mm3), avec un taux de prothrombine peu perturbé ; l'anémie observée est d'origine multifactorielle puisqu'elle peut être la conséquence de l'inflammation, de l'hémolyse ou d'un saignement [61][6].

- Chez l'animal

La phase de bactériémie chez le chien entraine une leucocytose (comptage cellulaire > 40×10^9/L) qui pourra augmenter considérablement avec l'infection. Une neutrophilie est observée associée parfois à la présence d'un virage à gauche. On observe également une lymphopénie et une monocytose. Au tout début de l'infection, il est possible d'avoir une leucopénie mais qui reste transitoire. La phase aigüe de la réponse à l'infection coïncide avec une augmentation de la concentration en fibrinogène mais aussi de la protéine C et de l'haptoglobine.

Une thrombopénie légère à modérée peut également être rencontrée. La diminution du comptage plaquettaire peut s'expliquer de différentes façons. La stimulation de l'endothélium vasculaire va entrainer l'activation de la cascade de la coagulation ce qui va entrainer une consommation des plaquettes. Les autres causes de thrombopénie sont : la phagocytose, une destruction des plaquettes à médiation immunitaire et enfin une séquestration splénique.

La moitié des chiens atteints de leptospirose présentent une anémie légère à modérée, régénérative. L'anémie peut être secondaire à l'inflammation et/ou à une perte de sang dans le tractus respiratoire ou digestif. Enfin les toxines libérées par les leptospires sont responsables d'une hémolyse qui est rarement rapportée chez le chien et que l'on retrouvera plus fréquemment chez les bovins [33][59].

Chez les bovins ce sont les mêmes modifications que celles que l'on retrouve chez le chien, à la seule différence que comme cité précédemment l'hémolyse est assez fréquente à la suite de la libération de toxines par la bactérie [33].

Chez les chevaux, comme pour les autres espèces, les résultats de l'hématologie lors d'une suspicion clinique de leptospirose ne sont pas spécifiques, ils sont le reflet des conséquences de la présence de l'infection et de l'inflammation. Ainsi, on observe comme pour les autres espèces une leucocytose avec neutrophilie [54].

Chez toutes les espèces, les modifications observées à l'hématologie sont le reflet de l'inflammation provoquée par la bactérie. On observe une leucocytose avec neutrophilie, lymphopénie et monocytose. En début d'infection une neutropénie transitoire peut être rencontrée. Si l'on s'intéresse à la lignée rouge et aux plaquettes

on note une thrombopénie ainsi qu'une anémie régénérative légère à modérée mais qui peut s'intensifier en fonction de la gravité de l'infection et des signes cliniques associés.

La libération de toxine par la bactérie peut être responsable d'une hémolyse, plus fréquemment rencontrée chez les bovins que dans les autres espèces.

2) Les modifications biochimiques

- Chez l'Homme

Parmi les modifications de la biochimie on retrouve fréquemment une azotémie reflétant les lésions rénales. Le bilan hépatique peut parfois être normal mais très souvent on va retrouver une augmentation modérée des transaminases, des PAL, et une hyperbilirubinémie à prédominance conjuguée. Il peut être intéressant de répéter les analyses dans le temps afin de mettre en évidence l'apparition de nouvelles lésions et suivre l'évolution de la maladie. On retrouve également très souvent une augmentation de la CPK, ce qui reflète les lésions musculaires. Lors de pancréatite, on peut avoir une augmentation de l'amylase. Dans les premiers jours de l'infection on note une augmentation de la protéine C réactive, un marqueur de l'inflammation (> 100 mg/L). Des modifications électrolytiques sont également observées notamment en réponse aux lésions tubulaires rénales. Ces lésions vont avoir pour conséquences une diminution de la réabsorption du sodium, à l'origine d'une hyponatrémie ; des pertes de potassium à l'origine d'une hypokaliémie [6][61][44][32].

- Chez l'Animal

Chez le chien l'atteinte rénale se traduira par une azotémie c'est-à-dire une augmentation de l'urée et de la créatinine sérique. Plus de 80% des cas de leptospirose chez le chien vont présenter des modifications de ces paramètres.

La moitié des chiens atteints de leptospirose vont présenter une modification des paramètres hépatiques. Les marqueurs de cholestase (GGT et PAL) sont plus souvent augmentés que les marqueurs de cytolyse (ASAT, ALAT). Très fréquemment on retrouve une hyperbilirubinémie. On note également une hypoalbuminémie.

Les lésions musculaires sont rapportées dans 43% des cas et se traduiront sur la biochimie par une augmentation des AST et des CK. L'augmentation de l'amylase et de la lipase peut être causée par l'entérite ou la pancréatite ou une diminution de l'excrétion rénale de ces enzymes.

La leptospirose est également responsable de désordres électrolytiques dont la gravité reflète la sévérité de l'atteinte de la fonction rénale et digestive. Ainsi on retrouve fréquemment une acidose métabolique corrélée à l'insuffisance rénale aigue. Parmi les changements électrolytiques on retrouve fréquemment une hyperphosphatémie

associée à la baisse de la filtration glomérulaire. Les lésions tubulaires rénales vont également avoir un impact sur le phénomène de réabsorption d'eau et de sodium à l'origine d'une hyponatrémie. Les vomissements fréquemment décrits dans les formes aigues vont engendrer une hypochlorémie. En fonction de la situation le potassium pourra être en excès ou en déficit. Le plus souvent on observera une hyperkaliémie liée au défaut d'excrétion urinaire du potassium ; parfois on pourra avoir une hypokaliémie dans les formes où une polyurie est présente puisque dans ces cas-là, l'excrétion urinaire est augmentée et le déficit est accentué par les pertes digestives et l'anorexie [33][59]. Les modifications biochimiques rapportées pour les bovins et les équidés ne diffèrent pas de celles que l'on retrouve chez le chien.

Comme pour les paramètres hématologiques, les modifications biochimiques observées dans le cas d'une infection leptospirosique ne sont pas pathognomoniques de la maladie mais sont le reflet des différentes lésions provoquées par l'infection sur l'organisme de l'individu. Il n'y a pas de modification « type » de la biochimie de l'individu. On observera très fréquemment des modifications des paramètres hépatiques et biochimiques, secondaires respectivement à l'atteinte du foie et des reins. La myosite entraine généralement une augmentation des enzymes musculaires (CK). Les désordres électrolytiques observés que ce soit chez l'Homme ou l'Animal sont le reflet de l'atteinte tubulaire rénale et des pertes gastro-intestinales

.

3) Analyse urinaire

Un prélèvement d'urine peut être réalisé chez l'Homme comme chez l'Animal. L'analyse des urines chez l'Homme révèle la présence d'une protéinurie, d'hématurie, ainsi que d'un nombre important de polynucléaires [6][61][44].

Chez le chien, les bovins et les équidés parmi les anomalies de la bandelette urinaire on retrouve une isosthénurie voire une hyposthénurie dans certains cas, une hématurie, une protéinurie et parfois une pyurie. Dans certains cas une glucosurie est parfois observée, mais non associée à une hyperglycémie ce qui reflète l'atteinte tubulaire [59][33].

Finalement l'analyse des urines révèle des modifications semblables que ce soit chez l'Homme ou l'Animal.

4) Apport de l'imagerie : radiographie-échographie

Les examens d'imagerie sont peu informateurs car les lésions mises en évidence ne sont pas spécifiques de la leptospirose. Toutefois ils permettent d'évaluer l'atteinte des différents organes. La radiographie thoracique est particulièrement intéressante pour objectiver les lésions pulmonaires provoquées par la leptospirose. En pratique cet examen va être assez souvent réalisé chez le chien et chez l'Homme chez qui il est relativement facile et pratique à mettre en œuvre. Chez les autres espèces cet examen est rarement entrepris.

L'analyse des radiographies thoraciques chez l'Homme montre une infiltration alvéolaire diffuse, associée parfois à des hémorragies pulmonaires [32]. Chez le chien, on retrouve généralement une atteinte pulmonaire bilatérale débutant en région caudo-dorsale, associée à un patron interstitiel et parfois à de l'effusion pleurale. Le patron interstitiel peut être marqué et associé à des hémorragies pulmonaires dans certaines formes sévères de la maladie [33][59].

L'échographie abdominale est intéressante surtout pour évaluer l'état des reins et du foie. Toutefois elle permet également de vérifier les autres structures abdominales. Chez le chien, on retrouve fréquemment une hépatomégalie, une splénomégalie, de l'ascite, un épaississement de la muqueuse gastrique et une légère lymphadénomégalie [33].

.

5) Autres examens et modifications

Chez certains individus et c'est notamment le cas pour l'Homme et le chien, des prélèvements de LCR sont effectués. L'analyse du LCR révèle une pléiocytose, une hyperprotéinorachie, glycorachie et chlorurachie normales. Des anomalies de l'ECG peuvent parfois être rencontrées, ce qui traduit une atteinte myocardique (arythmies, troubles de la repolarisation) [61].

III) Diagnostique bactériologique

Ainsi, le diagnostic de la leptospirose résulte d'une conjonction d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques. Toutefois la confirmation biologique nécessite la réalisation d'examens bactériologiques, par des méthodes génomiques ou sérologiques. Nous allons voir dans la partie qui suit les différents outils et méthodes diagnostiques que nous avons à disposition que ce soit chez l'Homme ou l'animal ainsi que les avantages et inconvénients de chacun. Certains tests peuvent être réalisés directement au chevet du patient, alors que d'autres nécessitent l'envoi d'un échantillon au laboratoire afin de réaliser les analyses.

A) Contexte d'utilisation des tests complémentaires

Les raisons qui nous poussent à entreprendre des tests complémentaires pour le diagnostic de la maladie peuvent être diverses. Le but du clinicien peut être de simplement poser un diagnostic. Il peut également s'agir de vouloir confirmer ou écarter l'hypothèse d'une infection chez un individu à la clinique évocatrice, à l'aide d'un test rapide. Pour d'autres, il s'agira confirmer un diagnostic ou de typer un sérovar infectant après obtention d'un résultat positif de test rapide. Enfin, il peut s'agir de réaliser un contrôle de guérison après réalisation d'un traitement, ou de détecter l'excrétion potentielle des leptospires par un animal suspecté d'être porteur chronique. Quelle que soit les raisons qui nous poussent à entreprendre la réalisation de tests complémentaires, il s'agira toujours pour le clinicien de choisir le test avec la meilleure sensibilité et spécificité, qui lui permet d'obtenir l'information qu'il souhaite selon la situation clinique dans laquelle il se trouve, l'anamnèse du patient et les moyens techniques dont il dispose.

Il existe des méthodes de diagnostic rapide de la leptospirose réalisables en pratique au chevet du patient. Elles consistent soit en l'observation directe des leptospires dans les fluides biologiques, soit en l'utilisation de test faisant appel à des méthodes immunologiques rapides (< 20 minutes). Quel que soit la méthode choisie, le manipulateur devra toujours appliquer des règles de biosécurité strictes afin d'éviter toute contamination du personnel, des patients, de l'environnement, et de lui-même.

B) Cinétique de l'infection et choix du prélèvement

Les méthodes de diagnostics pouvant être mise en œuvre dans la détection de la leptospirose chez les différents patients peuvent se diviser en deux catégories. L'efficacité de la méthode utilisée va dépendre du stade d'évolution de la maladie. Au début de l'infection, c'est-à-dire la première semaine, il vaut mieux privilégier les méthodes qui permettent une détection directe de la bactérie comme : la microscopie, la culture, ou la PCR puisque la séroconversion n'apparait en général qu'après 1 semaine de symptômes. La phase aigüe correspond à la phase de bactériémie, le prélèvement de choix dans les 7 premiers jours de l'infection est donc le sang. La

charge bactérienne diminue ensuite progressivement à la suite de la mise en place de la réponse immunitaire. Toutefois comme nous l'avons vu dans la partie 3 (II. Etapes de l'infection) les leptospires sont capables d'échapper à la réponse immunitaire et de persister dans certains organes et tissus comme les reins, les yeux, le système nerveux ou reproducteur. Ainsi après une semaine d'infection, il faudra plutôt s'orienter sur un prélèvement d'urine ou de LCR pour mettre en évidence la présence directe de la bactérie chez l'individu. Les prélèvements d'urines sont intéressants mais l'excrétion de la bactérie est intermittente, les analyses devront donc être répétées dans le temps pour donner des résultats significatifs. Des biopsies rénales ou hépatiques peuvent également être réalisées mais la technique est plutôt utilisée dans le cadre d'un diagnostic post mortem. Idéalement les prélèvements sont réalisés avant la mise en place d'une antibiothérapie afin de ne pas diminuer la charge bactérienne du prélèvement.

En moyenne après une semaine d'infection, la réponse immunitaire est présente, les méthodes de diagnostics faisant appel à la détection de la séroconversion peuvent donc être utilisées : ELISA, MAT, immunomigration. Le prélèvement de choix dans ces cas-là est le sérum.

La figure 10 ci-dessous illustre les prélèvements qui doivent être fait selon la méthode diagnostique utilisée et selon le moment de l'infection.

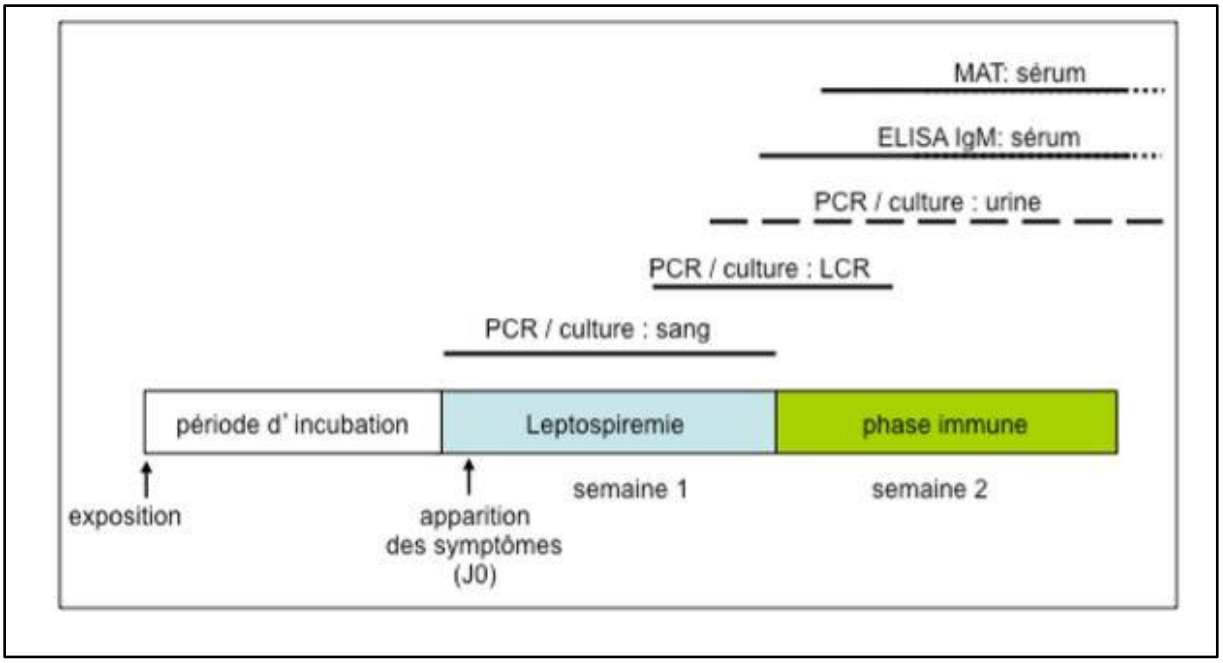

Figure 10- Prélèvements et réalisation du test adapté en fonction de la cinétique de l'infection [25]

C) Diagnostic par identification directe des leptospires

1) Microscopie à fond noir ou contraste de phase

Du fait de sa petite taille l'observation directe des leptospires n'est possible que via l'utilisation d'un microscope à fond noir ou à contraste de phase. Elle se fait généralement au grossissement 10*20 à partir d'un échantillon de sang, de LCR ou d'urine d'un animal suspecté d'être infecté. L'utilisation d'autres fluides biologiques comme l'humeur aqueuse, le liquide péritonéal ou pleural est parfois rapporté. Les données cliniques et épidémiologiques permettent d'orienter le clinicien sur le choix de l'échantillon à analyser. Ainsi, on ciblera un prélèvement de sang la première semaine de l'infection, en phase de bactériémie, et coïncidant théoriquement avec la phase de pic fébrile. En dehors du pic, c'est-à-dire en deuxième phase de la maladie, l'observation d'un échantillon d'urine ou de LCR sera à privilégier. Après prélèvement, l'échantillon est centrifugé puis, coloré par imprégnation argentique ou acridine orange, et enfin rapidement examiné afin que les leptospires présents, conservent leur mobilité.

Cette technique bien que réalisable reste toutefois peu utilisée en pratique et de sensibilité faible. En effet l'observation des leptospires n'est pas aisée et nécessite un œil exercé pour reconnaître la morphologie caractéristique en filament incurvé et la mobilité par rotation des spirochètes. La confusion est possible avec des filaments de fibrine ou des débris cellulaires présents dans les échantillons donnant alors des résultats faux positifs. On peut utiliser un immunomarquage à l'aide d'anticorps anti-leptospires pour améliorer l'observation, mais malgré tout, cela reste un examen difficile, et la distinction des souches saprophytes et des souches pathogènes n'est pas possible en se basant sur cet examen. En pratique, cette méthode est donc peu recommandée que ce soit chez l'Homme ou l'Animal, son résultat étant aléatoire et sa pratique associée à un risque de biosécurité [59][62][63][64].

2) Culture bactérienne

a) Principe

La croissance des leptospires nécessite un milieu de culture spécifique. En général c'est le milieu EMJH qui est utilisé (cf. Partie 1-I-D-3- croissance des leptospires). Afin de limiter le développement d'éventuels contaminants, un inhibiteur de croissance est en général ajouté au milieu de culture, à savoir : le 5 fluoro-uracil, la néomycine, le sulfathiazole ou le cycloheximide. Les inhibiteurs peuvent avoir un faible effet sur les leptospires et malgré leur utilisation, des contaminations peuvent persister et, empêcher la lecture de la culture par la suite.

L'échantillon mis en culture peut être un prélèvement de sang, d'urine, de LCR, de tissu ou d'organe, etc. C'est la phase de la maladie dans laquelle le patient se trouve qui déterminera la nature de celui-ci. En phase de bactériémie c'est l'échantillon de

sang qui est à privilégier. Après une semaine d'infection on peut utiliser le LCR, l'urine, des biopsies tissulaires, etc. (figure 10). L'excrétion des leptospires dans les urines est intermittente, il faudra donc réaliser plusieurs prélèvements pour la culture pour augmenter les chances de mettre en évidence la bactérie. En pratique la date de l'infection est rarement connue ; des échantillons de sang et d'urine sont donc utilisés pour augmenter la sensibilité du test. En post mortem on privilégiera la recherche à partir du rein ou du foie.

Le prélèvement est ensuite soumis à des dilutions croissantes puis mis en culture. L'incubation se fait à l'obscurité, à une température de 30°C, en maintenant une agitation régulière puisque le métabolisme des leptospires est aérobie. La croissance des leptospires est longue et difficile. En théorie la culture nécessite au minimum 10 jours, mais en général la croissance de la bactérie n'est visualisée qu'après un mois, et reste peu concluante à partir des prélèvements biologiques [65][61][59][27].

a) Interprétation

L'utilisation de la culture comme méthode de diagnostic est intéressante puisqu'elle permet un diagnostic de certitude lorsque la croissance de la bactérie est observée. De plus, la culture permet l'identification du sérotype infectieux. La connaissance du sérovar infectant n'est pas tant importante pour l'individu infecté mais demeure une information essentielle à échelle collective pour le suivi épidémiologique de la maladie. Idéalement en pratique un échantillon devrait être systématiquement envoyé en laboratoire pour l'identification du sérovar lorsqu'un diagnostic positif de leptospirose est posé.

La croissance des leptospires est longue et difficile ; en général elle n'est observée qu'après un mois de culture. On ne peut conclure à la négativité de la croissance qu'après deux mois de culture.

La spécificité de la méthode est forte mais sa sensibilité reste faible. Cette faible sensibilité s'explique par une possible bactériémie de faible intensité au moment du prélèvement de l'échantillon, à l'excrétion intermittente, à l'administration d'antibiotiques avant la collecte, etc.

En pratique la culture est donc rarement utilisée en première intention pour obtenir un diagnostic clinique. Elle est plutôt utilisée en deuxième ligne à la suite de l'obtention d'un résultat positif de test rapide, ou pour l'identification du sérovar infectieux. La culture peut être utilisée chez l'Homme comme chez l'Animal. Les avantages et inconvénients de la méthode restent les mêmes [59][27][65][61].

3) Coloration sur biopsie tissulaire

La mise en place de la réponse immunitaire permet l'élimination de la bactérie dans le sang. Toutefois celle-ci est capable de persister dans certains tissus ou organes : tubules rénaux, humeur aqueuse, appareil reproducteur, etc. Ainsi la réalisation de biopsie est aussi une alternative à la mise en évidence de la bactérie, on peut citer l'exemple de biopsies rénales. Le prélèvement est coloré à l'aide d'une coloration Giemsa ou argentique puis observé au microscope électronique. Pour une identification définitive, les protocoles d'immunohistochimie et immunofluorescence sont utilisés. Des tests d'hybridation *in-situ* d'ADN sont également possible pour la détection d'ADN des leptospires. Cette technique est plutôt utilisée lors de la réalisation de prélèvement dans le cadre de la réalisation d'autopsies plutôt que comme test diagnostique ante mortem. Elle peut être utilisée chez l'Homme comme chez l'Animal [59].

4) Polymerase chain reaction (PCR)

a) Principe

La PCR en temps réel est intéressante car elle permet de détecter directement l'ADN des leptospires en amplifiant le matériel génétique présent dans le prélèvement. Le diagnostic de la maladie est donc précoce puisqu'il peut avoir lieu avant la mise en place de la réponse sérologique, donc dès l'apparition des symptômes. La mise en œuvre de la technique nécessite un matériel spécifique mais présente l'avantage d'être sensible, rapide à mettre en œuvre et le risque de contamination pour le manipulateur est faible. Il s'agit d'une analyse quantitative ou bien qualitative ; après amplification, la quantité d'ADN synthétisée est directement mesurée grâce à un marquage fluorescent. Le résultat obtenu est ensuite comparé à une gamme étalon puis interprété.

Le choix du prélèvement va une nouvelle fois être influencé par la cinétique de l'infection, mais finalement tout tissu dans lequel la bactérie est susceptible de se trouver, peut être utilisé. Dans les dix premiers jours le prélèvement de choix pour la PCR est le sang total ; mais le sérum ou le plasma peuvent aussi être utilisés, bien que moins recommandés. Après une semaine de symptômes, l'urine ou le LCR seront à privilégier, mais on peut parfois aussi utiliser du tissu pulmonaire, rénal, ou encore l'humeur aqueuse notamment chez les chevaux. La réalisation de la PCR sur des échantillons urinaires montre des performances proches de celles observées avec du sérum. Les données concernant l'utilisation du LCR sont moins disponibles, mais certaines formes de leptospiroses avec méningites peuvent être diagnostiquées ainsi [6]. En pratique il est difficile de situer le moment de l'infection, et généralement des échantillons de sang et d'urine sont soumis à une analyse afin d'augmenter la sensibilité du test.

L'analyse peut être faite par un laboratoire ou réalisée à la clinique. En effet il existe désormais des tests disponibles dans le commerce qui utilisent la technique de PCR en temps réel et ciblent des régions conservées du génome des leptospires pathogènes. Parmi les gènes ciblés, on peut citer ceux codant pour les ARN ribosomiques (ARNr *16S*, ARNr *23S*), les gênes des protéines de surfaces telles que *LipL32*, *LipL21*, *OmpL1*, etc., les gênes de protéines de liaison *LigA*, *LigB*, ou de structure (*FlaB*).

L'obtention d'un résultat positif sur un test permet donc de confirmer la présence d'un sérovar infectant mais ne permet pas son identification. En pratique cela n'a pas de conséquence sur la gestion individuelle du cas. À long terme, et à l'échelle collective, la connaissance des souches circulantes est intéressante pour comprendre le modèle épidémiologique de la maladie, s'assurer que les sérovars utilisés dans le cadre de la vaccination sont bien ceux que l'on rencontre en pratique, etc. A l'heure actuelle, il existe des méthodes d'analyse post amplification : séquençage de l'ADN, analyse par courbe de fusion, etc. Ces méthodes nécessitent des quantités d'ADN importante, ce qui implique la nécessité d'avoir des prélèvements fortement positifs ou bien de disposer d'une culture, réalisée à partir de l'échantillon clinique [59][27][65][33].

b) Interprétation des résultats

La réalisation de tests complémentaires par le clinicien se fait dans l'intérêt de répondre à une question spécifique au cas présenté. L'interprétation du résultat de la PCR dépendra donc toujours du contexte clinique, de la nature et de la raison du prélèvement.

Un résultat de PCR sur sang positif sur un individu présentant des signes cliniques et des modifications clinico-pathologiques est fortement indicateur d'une leptospirose aigue. Dans le cas d'un échantillon urinaire, un résultat de PCR positif peut être interprété comme un cas de leptospirose aigue, ou peut signifier que l'individu est un porteur rénal chronique. Chaque résultat positif doit donc être interprété à la lumière de l'anamnèse et des signes cliniques en particulier dans les zones endémiques.

A l'inverse, des faux négatifs ont été rapportés. L'administration d'antibiotiques, la réponse immunitaire, le stade de la maladie sont des facteurs qui influencent la charge bactérienne du prélèvement et peuvent la rendre inférieure au seuil normalement détectable. En effet la phase de leptospirémie est transitoire et l'excrétion urinaire est retardée après l'infection aigue et peut être intermittente. Le statut vaccinal du patient est également à considérer puisqu'une vaccination récente peut interférer avec la détection en temps réel des leptospires par PCR.

La mise en évidence de l'ADN bactérien au laboratoire par PCR est une méthode disponible chez toutes les espèces (Homme ou animal). Il n'existe pas de standardisation de la procédure, l'analyse est en général réalisée selon des méthodes internes, qui ne sont pas toujours validées d'un point de vue technique.

À l'heure actuelle, il existe également pour l'Homme et le chien des tests rapides, réalisables dans les cliniques, basés sur le principe de la PCR, mais peu de données sont encore disponibles vis-à-vis de leurs performances et celles-ci ne sont pas toujours équivalentes. Ces tests ont d'abord été mis au point pour l'Homme puis adaptés pour le diagnostic de la maladie chez le chien. Des études complémentaires sont envisagées afin d'augmenter la sensibilité et la spécificité de ces tests. Pour ces raisons, et selon le profil du patient, le test MAT est souvent recommandé en plus de la PCR.

5) Séquençage

Dans un contexte clinique individuel l'identification du génotype correspondant au sérovar infectant n'est pas toujours nécessaire, mais d'un point de vue santé publique c'est une information précieuse et intéressante. En pratique, le typage est une méthode dont l'usage est exclusivement réservé à certains laboratoires. Les méthodes de séquençage de l'ADN des leptospires sont fréquemment utilisées dans le cadre de la recherche et sont également parfois utilisées en médecine humaine mais rarement en médecine vétérinaire. Comme le serotypage est souvent complexe est d'usage réservé à certains laboratoires, d'autres outils de diagnostics moléculaires sont utilisés afin de compléter, voire remplacer le serotypage. Parmi ces outils, on peut citer par exemple l'hybridation ADN-ADN, le polymorphisme de longueur des fragments de restriction, l'électrophorèse sur gel en champ pulsé, etc. Le gène ciblé habituellement est celui de l'ARNr *16S* [66][67].

D) Diagnostic par identification indirecte des leptospires

L'identification indirecte des leptospires passe par la détection d'anticorps anti-leptospires dans le prélèvement. Les méthodes de diagnostic indirect ne sont pas réalisables la première semaine de l'infection puisque la réponse immunitaire ne s'est pas encore mise en place. Lorsque des formes aigues sont suspectées l'antibiothérapie sera donc souvent débutée avant même d'avoir reçu la confirmation par les tests sérologiques. Lorsqu'une méthode indirecte est utilisée deux prélèvements espacés de 8 à 10 jours sont souvent nécessaires à l'établissement du diagnostic des formes aigues afin de mettre en évidence la cinétique de l'élévation du titre en anticorps, ou de ne pas passer à côté de faux négatifs à la suite du délai nécessaire à l'apparition des anticorps chez l'individu. Il faut aussi se méfier de certains cas de leptospirose chronique où le titre en anticorps peut ne pas être détectable car il est très bas [6].

1) Test de micro-agglutination (MAT)

Principe

Le MAT ou test d'agglutination microscopique est considéré comme la référence pour le diagnostic sérologique de la leptospirose. C'est une méthode à la fois quantitative et qualitative. L'objectif du test est de détecter la présence des anticorps (IgM ou IgG) chez un patient. Une des premières limites du test est, qu'il ne permet pas de faire la distinction entre anticorps post infectieux et anticorps vaccinaux, toutefois la considération d'autres éléments concernant le patient pourra nous aider dans notre démarche diagnostique. Le test peut être réalisé à partir du 6ème jour d'infection, lorsque la réponse immunitaire est initiée.

Le principe du MAT repose sur la réalisation de dilution d'échantillons de sérum prélevés sur un patient suspecté d'être atteint d'une infection leptospirosique. Les dilutions sont ensuite mises en contact avec un panel de culture vivantes de sérovars de référence détenue par le laboratoire. La plupart des panels disponibles sur le marché sont constitués de 6 à 8 sérogroupes localement rencontrés chez l'espèce. Pour optimiser la sensibilité du test, le sérum doit être mis en contact avec les antigènes de tous les sérogroupes connus. À l'institut Pasteur, une vingtaine de sérogroupe sont testés. Le test ne détecte que les sérogroupes inclus dans le panel d'analyse, donc certains sérogroupes peuvent échapper à l'analyse MAT.

Lorsque le sérum utilisé contient des anticorps ceux-ci vont provoquer une réaction d'agglutination des leptospires. Cette réaction est observée au microscope à fond noir. Le prélèvement recommandé dans le cadre de la réalisation du MAT est le sérum. Cette technique est réservée à certains laboratoires spécialisés ; elle nécessite d'avoir des cultures des souches de leptospires. Elle permet l'identification du sérogroupe

infectant. Idéalement il est recommandé de tester plusieurs échantillons à quelques jours d'intervalle, afin de mettre en évidence une séroconversion via l'observation de la cinétique du titre des anticorps. De plus le délai d'apparition de la séroconversion est légèrement variable selon les individus, d'où l'intérêt de répéter le test afin de ne pas passer à côté des séroconversions plus tardives. Comparativement au test ELISA, le MAT devient positif un peu plus tardivement. De plus, depuis 2014, pour l'Homme le MAT n'est plus inscrit au tableau des actes remboursés, et a été remplacé par la PCR et l'ELISA ce qui a eu un impact non négligeable sur son utilisation [59][68][54][2][33] [47][61].

Interprétation du MAT

Chaque sérovar testé est mis en contact avec une dilution de sérum du patient. La plus haute dilution causant l'agglutination de 50% des leptospires est considérée comme un résultat de test positif. Les résultats sont ensuite présentés sous forme de titre.

Idéalement la réalisation du MAT permet aussi l'identification du sérovar infectant, le test a donc un intérêt à la fois diagnostique et épidémiologique, mais à cause de certaines réactions croisées entre sérovars, cela n'est pas toujours réalisable. En effet, une élévation paradoxale du titre en anticorps de sérovars non infectant est souvent observée à cause de réactions croisées en phase aigüe de l'infection, mais ce phénomène tend à s'estomper au fur et à mesure que l'infection évolue et le titre en anticorps devient plus spécifique de sérogroupe. Il a été rapporté des variations dans l'interprétation des résultats selon les laboratoires. De plus, des réactions croisées peuvent souvent intervenir, ce qui indique que le MAT ne permet pas toujours de déterminer le sérogroupe infectant pendant la phase aigüe de l'infection.

L'administration d'antibiotique peut également amoindrir la réponse sérologique observée. Un résultat de test MAT négatif n'est pas rare la première semaine de l'infection et la sensibilité de la réalisation d'un seul test en phase aigüe n'est que de 50% alors qu'elle passe à 100% lorsque plusieurs échantillons sont soumis, avec une spécificité variant de 70 à 100%. Idéalement il faut donc tester plusieurs échantillons, à quelques jours d'intervalle, afin de mettre en évidence la séroconversion. Lorsque des symptômes sont présents 2 échantillons à 3 jours d'intervalle peuvent suffire. En l'absence de symptômes, ou d'informations nous indiquant le moment de l'infection 2 prélèvements à 15 jours d'intervalle sont préconisés même si en pratique la réalisation de deux prises de sang à 15 jours d'intervalle n'est pas toujours réalisable.

Une vérification du statut vaccinal ou d'une exposition antérieure doit être systématiquement faite. En effet, la vaccination peut induire une positivité du test, même si en théorie l'élévation en anticorps post vaccinaux est plus modérée qu'en post infection ; le titre en anticorps diminue 4 mois après la vaccination mais ils ont parfois été détectés jusqu'à un an après la vaccination.

Chez l'Homme, l'utilisation du test est inutile avant le 6ème jour d'infection puisque la séroconversion n'a pas encore débuté. À partir de 6 jours on commence à observer une positivité du test. On considère qu'il est positif pour un titre en anticorps de 1/100 en France métropolitaine et de 1/400 dans les régions endémiques. La sensibilité rapportée du test est de 41% la première semaine d'infection, de 82% de la deuxième à la quatrième semaine et passe à plus de 96% après la quatrième semaine [47][33].

Chez les bovins, le MAT est le seul test disponible à l'heure actuelle pour mettre en évidence la présence des anticorps anti-leptospires. Le résultat du MAT n'est significatif qu'après 15 jours post infection. Le test peut être réalisé sur le sérum d'un individu suspecté d'être atteint d'une infection aigue ou sur un échantillonnage de sérum provenant d'un cheptel suspect. Dans le cas d'un échantillonnage cela permet d'avoir une idée du profil sérologique du troupeau, savoir si l'infection est présente, et si tel est le cas, identifier les sérogroupes circulants. La répétition du test permet aussi d'estimer l'évolution de l'infection, de déterminer si celle-ci est active ou au contraire en cours de résolution [40].

Chez les chevaux, le MAT reste la méthode de choix pour le diagnostic sérologique de la maladie puisqu'il n'existe pas encore à l'heure actuelle de tests disponibles basés sur le principe de l'ELISA [69][34].

Chez le chien, le MAT se positive en général 8-10 jours après le début de la maladie. Là encore un résultat sérologique isolé sera difficile à interpréter. Idéalement il faut mettre en évidence la séroconversion que l'on considère existante lorsque le titre en anticorps est multiplié par 4 entre deux prélèvements à 1 ou 2 semaines d'intervalle. En pratique il n'y a pas réellement de consensus sur les délais d'intervalle entre les prélèvements. L'interprétation du MAT va fortement être influencé par le délai d'apparition des signes cliniques et le statut vaccinal du patient. Les chiens infectés peuvent avoir une réponse immunitaire négative dans la phase aigüe de la maladie due au délai d'apparition des anticorps. Les chiens vaccinés peuvent avoir des titres anticorps élevés jusqu'à 12 mois après la vaccination même si en général après 15 semaines la plupart des individus vont retrouver un titre anticorps post vaccinaux négatifs. La considération de l'ensemble de ces éléments est intégrée à notre arbre décisionnel face à un titre positif en anticorps chez un chien présentant des signes cliniques évocateurs de la maladie. La figure 11 ci-dessous résume la démarche de réflexion et d'interprétation de la positivité d'un test MAT chez le chien [33] [2][59][68][2][6][61].

Délai depuis la vaccination	Titre MAT (Sérovars vaccinaux)	MAT titre (Sérovars non vaccinaux)	Délai depuis l'apparition des symptômes (jours)	Conclusion
< 6 mois	> 400	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose confirmée
		< 100	< 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
			> 10	Leptospirose non retenue
	≤ 400	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
		< 100	< 10	Leptospirose non retenue
			> 10	Leptospirose non retenue
> 6 mois	≥ 400	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose confirmée
		< 100	< 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
			> 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
	< 400	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
		< 100	< 10	Leptospirose non retenue
			> 10	Leptospirose non retenue
Non vacciné	≥ 100	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose confirmée
		< 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose probable (solliciter une cinétique)
	< 100	≥ 100	< 10	Leptospirose confirmée
			> 10	Leptospirose confirmée
		< 100	< 10	Leptospirose non retenue
			> 10	Leptospirose non retenue

Leptospirose confirmée — Leptospirose probable (solliciter une cinétique) — Leptospirose non retenue

Figure 11- Arbre décisionnel dans le diagnostic de la leptospirose par le test MAT [68]

2) Test ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)

Principe

Le principe du test est d'utiliser un antigène spécifique, afin de détecter la présence d'anticorps dans le sérum, c'est une méthode qualitative. L'antigène utilisé est une protéine recombinante spécifique des leptospires pathogènes souche patoc, la LipL32 ; en plus de n'être exprimée que par les leptospires pathogènes, elle est conservée dans tous les sérogroupes. Le test ne fait pas la distinction entre les différents types d'anticorps, ce qui permet de détecter à la fois les IgG et les IgM. Les IgG sont produites en grande quantité 1 à 3 semaines après l'infection. Les tests détectant les IgM (apparition dès le 5ème jour) peuvent donc être utilisés la première semaine d'infection. L'ELISA est intéressant car il se positive un peu plus précocement que le MAT. Les tests ELISA présentent l'avantage d'être rapide et comparativement au MAT ils ne requièrent pas l'utilisation de culture vivante de leptospires. La méthode ELISA peut être utilisée au laboratoire, au cabinet ou en clinique, grâce à la commercialisation de test rapides. D'abord développés chez l'Homme ces tests sont désormais aussi utilisables chez le chien et montrent des résultats prometteurs bien que des études soient encore en cours de réalisation. Le test manque de spécificité dans les zones endémiques [54][27][63].

Interprétation

L'interprétation du résultat du test ELISA doit encore une fois se faire en prenant en considération l'anamnèse, la clinique et le profil symptomatique du patient. Le test peut être utilisé dans un contexte de diagnostic clinique, ou de contrôle de l'immunité post vaccinale. La réalisation du test ELISA permet la détection à la fois des IgM et des IgG mais ne permet pas la distinction entre anticorps post vaccinaux et post infectieux. Des faux positifs peuvent être obtenus si un animal ou un homme récemment vacciné est testé. La sensibilité de l'ELISA est bonne, mais le test manque de spécificité comparativement au MAT.

Dans le cas où un test ELISA revient négatif dans un contexte clinique évocateur, il est conseillé comme pour le MAT de refaire un prélèvement quelques jours plus tard afin de retester le sérum du patient puisque la réponse immunitaire apparait parfois plus tardivement chez certains individus. Dans le cas d'une situation où un animal vacciné présente des symptômes évocateurs de la leptospirose il faut avoir recours au laboratoire pour une confirmation. Généralement il est conseillé d'associer la réalisation d'un test ELISA à un test MAT de confirmation, ou d'une PCR. La détection des anticorps anti-leptospires via l'ELISA est disponible chez l'homme, le chien, les bovins, et les chevaux. Chez les bovins le test peut être utilisé pour mettre en évidence l'infection dans un cheptel à partir d'échantillon de sérum ou de lait (individuel ou de groupe) [62][33][47][61][66].

3) Immunomigration ou immunochromatographie

Principe

Des tests rapides, réalisables au chevet du patient sont disponibles actuellement chez l'Homme et le chien. Ces tests sont basés sur le principe de l'immunomigration ou immunochromatographie, c'est-à-dire sur la détection d'une réaction antigène-anticorps anti-leptospires. Leurs avantages résident dans le fait qu'ils sont simples d'utilisation, de faibles coûts et réalisables rapidement au chevet du patient puisque la réponse est généralement fournie en 10-15 minutes. Ils sont indiqués dans le diagnostic des formes aigues de leptospirose. Chez l'Homme ces tests sont particulièrement intéressant dans les pays en développement où il n'y a pas toujours présence d'un laboratoire à proximité [27].

Le test peut être réalisé à partir d'un prélèvement de sang, de plasma ou de sérum. Celui-ci est déposé dans une zone dédiée au dépôt de l'échantillon qui contient des immunoglobulines IgG anti IgM de l'espèce conjuguées à l'or colloïdal. L'échantillon va ensuite migrer sur la membrane de nitrocellulose du test. Au fur et à mesure de la migration, les anticorps anti IgM conjugués à l'or colloïdal forment un complexe avec les immunoglobulines de type IgM de l'espèce donnée contenus dans le prélèvement. Le complexe continue sa migration jusqu'à arriver dans une zone réactionnelle où il est immobilisé par une ligne d'antigènes de leptospires reconnus par les IgM de l'espèce. Les antigènes présents dans le test ont été sélectionnés pour représenter le panel de sérovar épidémiologiquement dominant de l'individu testé. Ces tests rapides ne permettent pas de déterminer le sérovar infectant [67].

Interprétation

Après migration sur la membrane de nitrocellulose les IgM anti-leptospires reconnaissent les antigènes du panel de sérovar de leptospires sélectionnés. Cette reconnaissance conduit à la formation d'une ligne colorée confirmant la positivité du test dans la zone réactionnelle. Cela permet d'obtenir un résultat en une dizaine de minutes. En l'absence de l'apparition de cette ligne le test est considéré négatif.

L'excédent d'anticorps conjugués migre jusqu'au repère C où il est capturé par des anticorps spécifiques validant le test. En l'absence de cette ligne de validation le test ne peut être interprété car on ne peut garantir de sa bonne réalisation.

L'obtention d'un résultat positif, associé à des signes cliniques évocateurs de leptospirose nous permet de conclure à l'infection de l'individu. Toutefois il faut savoir que des faux négatifs peuvent être obtenus en début d'infection lorsque la quantité d'anticorps est encore trop faible. Ces tests ont l'avantage de fournir une réponse rapide en présence d'un contexte clinique évocateur, et sont très facile d'utilisation au chevet du patient. Toutefois il est conseillé de les associer à d'autres méthodes de diagnostic sérologique pour plus de fiabilité de résultat. De plus l'immunomigration ne

nous fournit pas d'informations quant au sérovar pathogène impliqué dans l'infection. Il semblerait qu'il n'y ai pas d'interférence avec les anticorps vaccinaux, toutefois l'obtention d'un résultat positif sur un individu récemment vacciné est à considérer avec précaution.

Chez le chien les différents tests actuellement disponibles sur le marché sont équivalents en termes de spécificité et de sensibilité. Ils sont recommandés pour le diagnostic de la leptospirose en phase aigüe pendant l'apparition des IgM. L'utilisation du test dans les formes évolutives n'est pas recommandée car le titre en anticorps est souvent inférieur au seuil détectable. Dans ce contexte il faut avoir recours au diagnostic de laboratoire.

4) Autres méthodes

D'autres méthodes sont disponibles à l'heure actuelle comme le test de micro-agglutination sur lame. Dans ce cas du sérum est déposé sur une lame sur laquelle se trouve un antigène thermorésistant retrouvé chez toutes les espèces de leptospires. La réaction antigène-anticorps provoquée lors d'un résultat positif est visualisable à l'œil nu. C'est un test qui permet de détecter les IgM et qui est donc réalisable précocement dans la phase de la maladie mais qui nécessite toutefois une confirmation par le MAT ou la PCR car il présente une faible sensibilité pour certains sérovars et une faible spécificité. On peut citer également le dot blot, la microcapsule d'agglutination, hémagglutination indirecte, etc. [66].

5) Stratégie diagnostique

Chacune des méthodes diagnostiques présentées possède ses avantages et inconvénients. Chaque test devra toujours être interprété à la lumière d'un contexte clinique et d'une anamnèse précise indiquant notamment le statut vaccinal du patient.

Que ce soit chez l'Homme ou l'Animal la PCR est la méthode de choix de détection directe de la présence de la bactérie. En pratique, la culture bactérienne ou l'observation directe sont peu réalisées, même si elles permettent un diagnostic de certitude. La PCR est dotée d'une forte sensibilité et spécificité ; elle est également un outil diagnostique précoce de la maladie pour laquelle différents types d'échantillons peuvent être soumis et reste intéressante jusqu'au 10ème jour de la maladie.

Le tableau VIII ci-dessous récapitule les techniques de diagnostic direct à notre disposition ainsi que leurs caractéristiques.

Tableau VIII – Tests disponibles pour le diagnostic direct de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité [33]

Test	***Sensibilité***	***Spécificité***	***Coût (€)***	***Avantages***	***Inconvénients***
Culture	5-50%	100%	20	Diagnostic de certitude si croissance Homme et animal	Lent et difficile
Microscopie à fond noir	10^4 bactéries/ml	Faible, confusion possible	<1	Rapide, diagnostic précoce Homme et animal	Peu fiable, nécessite confirmation
PCR en temps réel	100%	93%	100	Diagnostic précoce Homme/animal	Nécessite de l'expérience, matériel couteux, seulement quelques tests validés

Chez le chien et l'Homme depuis quelques années des tests rapides réalisables au chevet du patient sont utilisés dans le diagnostic des formes aigues de leptospirose. L'utilisation de ces tests est relativement intéressante dans certaines zones endémiques où l'accès à des infrastructures médicales et à des plateaux techniques n'est pas toujours réalisable. Toutefois leurs résultats devraient idéalement être confirmés par une autre méthode : PCR ou MAT car leurs performances restent inférieures aux tests de référence. Des cas de faux négatifs sont parfois rencontrés, notamment au tout début de l'infection.

A partir du 6ème jour de l'infection la sérologie Elisa IgM peut être utilisée mais devrait systématiquement être confirmée par un MAT. En effet, elle manque parfois de sensibilité vis-à-vis de l'infection par certains sérovars [6].

Chez l'Homme depuis le changement de nomenclature des actes médicaux remboursés de 2014, la stratégie diagnostique s'est quelque peu orientée en faveur des tests dorénavant pris en charge, à savoir la PCR et la sérologie ELISA IgM. Le MAT est beaucoup moins utilisé dorénavant mais reste la technique la plus fiable.

Le MAT peut être réalisé à partir de 8 jours après apparition de la fièvre. Idéalement plusieurs échantillons sont soumis à analyse afin de mettre en évidence une séroconversion.

Chez les bovins, le diagnostic individuel de la leptospirose est rarement entrepris, c'est l'analyse des résultats de l'élevage qui nous pousse en général à entreprendre une

recherche de leptospirose. Dans ces cas-là on réalisera une PCR et/ou un MAT. Pour les chevaux comme pour les bovins on aura plutôt tendance à réaliser une PCR et/ou un MAT.

Chez le chien malgré un plus grand panel de méthodes diagnostiques offert au clinicien, il est également recommandé de combiner à la fois la réalisation d'une PCR et d'un MAT.

Le tableau IX ci-dessous récapitule les techniques de diagnostic indirectes à notre disposition ainsi que leurs caractéristiques.

Tableau IX - Tests disponibles pour le diagnostic indirect de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité [33]

Test	***Sensibilité***	***Spécificité***	***Coût (€)***	***Avantages***	***Inconvénients***
MAT	90%	>90%	160	Méthode de référence Utilisable chez l'Homme et l'Animal	Nécessite un panel d'antigènes Difficile Problème avec les porteurs, séronégatifs
IgM ELISA	84%	99%	48	Rentable, Peut être fait sans lecteur ELISA	Difficile, Usage vétérinaire seulement
IgM ELISA (tests)	>90%	88-95%	9-16	Rentable et rapide (1-2h)	Sérologie
IgG ELISA	90%	95%	6	Rentable et rapide	Compliqué pour les réponses immunes précoces
Dri dot test	82%	95%	5-7	Rapide (30 secondes), Rentable	Sérologie Besoin de confirmation par MAT, Non disponible pour le vétérinaire
Lateral flow test	81%	96%	2-5	Facile, Rapide (10 minutes)	Besoin de confirmation par MAT

Comme en pratique le moment exact de l'infection est rarement connu, il est conseillé de multiplier et de varier les prélèvements afin d'optimiser la performance du test diagnostique entrepris [59].

Partie 5 : Traitement et prophylaxie de la leptospirose

I) Mesures médicales

A) Antibiothérapie de la leptospirose

Les leptospires sont des bactéries sensibles à une large variété d'antimicrobiens *in-vitro* (cf. Partie I-D-5 résistance des leptospires aux antibiotiques).

Que ce soit chez l'Homme ou l'animal, un traitement initié précocement, dans la phase initiale de la maladie est plus efficace car il contribue à réduire la durée et la sévérité des symptômes (en particulier l'atteinte rénale) et donc permet une meilleure récupération [6][38].

1) Antibiothérapie chez l'Homme

En pratique, et pendant longtemps, la pénicilline (Bêtalactamines) a été considérée comme l'antibiotique de choix dans les formes sévères de la maladie, et la doxycycline 100 mg, deux fois par jour, comme le traitement recommandé pour les formes moins sévères [39]. L'usage de la pénicilline est aujourd'hui plus contesté de part des réactions secondaires observées chez certains patients, mais également du fait de l'étroitesse de son spectre d'action. En effet la leptospirose est rarement suspectée en première intention lors d'infections bactériennes aigues, et l'usage d'un traitement antibiotique de spectre plus large est préféré.

Des études récentes ont montré que le céfotaxime et la ceftriaxone (céphalosporines de 3ème génération) peuvent également faire preuve d'une grande efficacité thérapeutique dans les cas sévères. Pour ce qui est des formes moins sévères de la maladie, l'azithromycine, l'amoxicilline ou la ciprofloxacine semblent être des alternatives également intéressantes [6][34].

Ainsi, le traitement repose principalement sur l'usage de bêtalactamines injectables dans les formes sévères : pénicilline, ampicilline, amoxicilline, céphalosporines ; pour les formes moins sévères, des antibiotiques par voie orale pourront être administrés, tels que : doxycycline, amoxicilline, ampicilline, azithromycine.

Le tableau X est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose :

Tableau X - Posologies de traitement de première intention chez un patient atteint de leptospirose [6][84]

Molécule	Dose	Voie	Intervalle	Durée (jours)
Forme peu sévères				
Doxycycline	100 mg	Orale	12h	7
Azithromycine	500 mg	Orale	24h	3-5
Formes sévères				
Ampicilline	1g	IV	6-8h	5-7
Amoxicilline	1g	IV	6-8h	5-7
Pénicilline	1.5 à 6 millions UI	IV	6h	7
Doxycycline	100 mg	IV	12h	7
Ceftriaxone	1-2g	IV	24h	5-7
Cefotaxime	1g	IV	6h	7

2) Antibiothérapie chez l'animal

a) Traitement de la leptospirose chez le chien

La mise en place d'une antibiothérapie dès lors que l'infection est suspectée chez le chien est recommandée et ce, avant même de recevoir les éventuels résultats de laboratoire. Le caractère zoonotique de la maladie, ainsi que l'existence de formes aigues et sévères de leptospirose justifient cette recommandation [33].

Bien que la bactérie soit sensible à un large panel d'antibiotique, le traitement de première intention recommandé chez le chien inclut la doxycycline par voie orale, ou la pénicilline et ses dérivés utilisables par voie veineuse : pénicilline G, ampicilline, amoxicilline, etc. Le choix de la molécule et de son rythme d'administration se fera en fonction de la sévérité de la forme clinique du patient (atteinte rénale notamment) et de sa capacité à pouvoir recevoir un traitement par voie orale [33].

Ainsi en l'absence de signes gastro-intestinaux, le traitement consiste en l'administration de de doxycycline par voie orale, pendant 14 jours. La doxycycline possède en effet, de bonne propriétés de diffusion intra-cellulaire et tissulaire.

Dans le cas ou des vomissements sont présents, on privilégiera l'utilisation d'un antibiotique par voie intra-veineuse dans un premier temps pour lequel la posologie sera adaptée en fonction de la sévérité de l'atteinte rénale. Par exemple chez un chien avec une atteinte rénale sévère, il est recommandé de doubler le temps entre deux administrations. Puis, lorsque le patient est capable de recevoir un traitement par voie orale, passer à 14 jours de doxycycline [33][51]. Il est important d'inclure la doxycycline dans le traitement et de respecter les 14 jours d'administration puisque cela permet de

traiter la phase de leptospirurie et évite l'installation d'une éventuelle forme de portage rénal chronique [51][17].

Le tableau XI ci-dessous est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose :

Tableau XI - Posologies de traitement de première intention chez un chien atteint de leptospirose [32]

Molécule	Dose	Voie	Intervalle	Durée (jour)
En l'absence de signes gastro-intestinaux				
Doxycycline	5 mg/kg	Orale	12h	14
Doxycycline	10 mg/kg	Orale	24h	14
Si présence de signes gastro-intestinaux : Ampicilline, amoxicilline, pénicilline puis relais Doxycycline 14jours				
Ampicilline	20 mg/kg	IV	6-8h	Variable
Amoxicilline	20 mg/kg	IV	6-8h	Variable
Pénicilline	25000-40000 UI/kg	IV	6-8h	Variable
Si présence de signes gastro-intestinaux + atteinte rénale sévère Ampicilline, amoxicilline, pénicilline puis relais Doxycycline 14jours				
Ampicilline	20 mg/kg	IV	12-16h	Variable

b) Traitement de la leptospirose chez les animaux de production

La mise en place d'une antibiothérapie dans les troupeaux nécessite de bien évaluer le rapport bénéfice /coût du traitement. Chez les animaux de production (porcs, bovins, ovins, etc.), il est important d'insister sur les mesures sanitaires permettant de diminuer la pression infectieuse (contrôle des populations de rongeurs, de l'eau, alimentation, etc.) et de ne réserver l'usage des antibiotiques qu'à certaines situations épidémiologiques, telles que : troupeaux à faibles effectifs, cas d'infections aigues et sévères [40][37]. Toutefois, dans un souci de protection du troupeau et de la santé humaine, l'antibiothérapie peut s'avérer nécessaire [18]. Dans ce cas-là, pour être efficace, elle doit être appliquée sur tout le troupeau. Le coût du traitement est donc relativement important d'autant plus que celui-ci ne représente qu'une solution transitoire puisqu'il n'élimine pas le portage chez les individus atteints [37].

Chez les ruminants et les porcs, des traitements à base de tétracycline, streptomycine, dihydrostreptomycine peuvent être utilisés de manière efficace. De plus il faut savoir que la streptomycine et la dihydrostreptomycine sont utilisés communément pour éliminer les porteurs sains chez l'animal [12][39].

- Chez les ruminants : bovins, ovins, caprins

Les antibiotiques tels que les pénicillines ou les tétracyclines ont la même efficacité quel que soit le sérogroupe infectant. Ils diminuent la sévérité des signes cliniques, et éliminent au moins transitoirement, l'excrétion de la bactérie [37].

A l'heure actuelle, dans la filière de production, l'antibiotique de choix est la dihydrostreptomycine, car il est le plus spécifique et permet une élimination des leptospires qui persistent dans les tubules rénaux. Son utilisation est préférée à celle de la pénicilline G, qui, bien qu'elle soit efficace, entraine parfois des réactions allergiques et nécessite un traitement plus lourd. Des alternatives à l'utilisation de la dihydrostreptomycine sont disponibles et efficace, c'est le cas par exemple de la tilmicosine, oxytétracycline, ceftiofur,amoxicilline [70].

Le tableau XII ci-dessous est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose :

Tableau XII - Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un ruminant atteint de leptospirose [36]

Molécule	Dose	Voie	Intervalle	Durée (jours)
Dihydrostreptomycine	25 mg/kg	IM	24h	3
Pénicilline	6 millions UI/kg	IM	24h (4h au début)	7
Ceftiofur	2.2 mg/kg	SC	24h	5

- Chez le porc

Lorsque cela s'avère nécessaire les antibiotiques utilisés en filière porcine sont généralement à base de tétracyclines, ou d'une association Pénicilline/Streptomycine. L'utilisation de la streptomycine (25 mg/kg) pendant 3 à 5 jours a prouvé son efficacité pour l'élimination du portage rénal [71]. D'autres associations telles que : dihydrostreptomycine + chlortétracycline/ dihydrostreptomycine + pénicilline/ Oxytétracyclines, etc. ont également prouvé leur efficacité [18]. En revanche, chez le porc le ceftiofur et l'ampicilline ne sont pas efficaces [18].

c) *Traitement de la leptospirose chez les chevaux*

Les antibiotiques les plus communément utilisés pour le traitement de la leptospirose chez les chevaux sont : la streptomycine, la pénicilline et dans une moindre mesure les tétracyclines [39][55].

Le tableau XIII ci-dessous est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose :

Tableau XIII - Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un cheval atteint de leptospirose [54]

Molécule	Dose	Voie	Intervalle	Durée (jour)
Pénicilline	10000-15000 UI/kg	IM	24h (4h au début)	7
Streptomycine	10 mg/kg	SC	24h	5

La plupart du temps la leptospirose se manifeste chez les chevaux sous la forme d'une uvéite. L'utilité des antibiotiques dans le traitement de l'infection n'est alors pas claire, notamment à cause de la composante immunitaire de la maladie. Le traitement repose surtout sur l'utilisation de la cyclosporine A, qui semble être efficace [72][54].

3) Mesures de soutien

La leptospirose est une maladie multi systémique et polymorphe. Il n'y a pas de recommandation de traitement précise à appliquer. Celui-ci sera à moduler en fonction des manifestations cliniques observées et à réadapter en fonction de l'évolution de l'état du patient. Pour être efficace, le traitement de la maladie doit associer une antibiothérapie appropriée et initiée dans la phase précoce de la maladie, ainsi que des mesures de soutien adaptées au degré de sévérité d'atteinte des différents organes [33]. Globalement les mesures de soutien que l'on va retrouver chez l'Homme et le chien sont comparables. Pour les animaux de production les moyens étant plus limités et les infections le plus souvent subcliniques, peu de traitements adjuvants sont mis en place. Pour les chevaux, le traitement consiste surtout en la prise en charge de l'uvéite.

Parmi les mesures de soutien que l'on va retrouver il y a :

- Soutien de la fonction rénale :

Cela passe essentiellement par la mise sous perfusion de l'individu, à l'aide d'une fluidothérapie adaptée, afin de corriger les pertes et déséquilibres électrolytiques et acido-basiques. En plus de cela, il faut veiller à apporter un soutien nutritionnel suffisant, une bonne gestion de la douleur, et un traitement contre l'hypertension systémique et les éventuelles complications gastro-intestinales (antiémétiques, gastro protecteurs). La dialyse peut s'avérer indiquée dans certains cas [33][6][39][73].

- Soutien de la fonction hépatique

Des antioxydants et cholérétiques peuvent être indiqués. Chez le chien l'impact de cette utilisation n'a pas été évalué [33].

- Traitement des formes respiratoires

Cela requiert d'éviter autant que possible le stress, en limitant les manipulations, ainsi que tout ce qui pourrait être une cause d'hypertension systémique, ou causer de l'hypervolémie. En fonction du degré de l'atteinte pulmonaire il peut être nécessaire de mettre en place une oxygénothérapie voire dans les cas les plus sévères une ventilation mécanique assistée [33][6][73].

- Traitement des troubles hémostatiques

En fonction de la sévérité de l'atteinte, la transfusion sanguine pourra être envisagée [33][73].

II) Mesures prophylactiques

A) Prophylaxie sanitaire

La première manière de combattre la leptospirose c'est de prévenir l'infection. Pour cela il est important de connaître et contrôler les réservoirs de la bactérie, ainsi qu'identifier les potentielles sources de contamination afin de sensibiliser et protéger au mieux les différentes populations exposées. Ce travail regroupe des mesures collectives et individuelles.

1) Mesures collectives

Les mesures collectives qui peuvent être mise en œuvre sont de plusieurs ordres. Parmi elles on retrouve [74] :

- Lutte contre la prolifération des rongeurs : les rongeurs sont des porteurs asymptomatiques des leptospires et contribuent à l'excrétion et à la persistance de la bactérie dans l'environnement. La lutte contre ces réservoirs permet non seulement de limiter le risque de contamination, mais aussi de faire diminuer la pression infectieuse dans l'environnement. Différentes actions sont déjà mises en œuvre comme par exemple des campagnes de dératisation, ou encore la mobilisation de piégeurs bénévoles travaillant avec les différentes fédérations départementales des groupements de défense contre les organismes nuisibles (FDGON) [75].

- Dans les collectivités et notamment chez les animaux de production, il faudra éviter autant que possible l'introduction d'individus porteurs et excréteurs. Toutefois, en pratique le dépistage est peu réalisable et compliqué à mettre en œuvre (coût, gestion, etc.). De plus sa pertinence est discutable puisque des individus porteurs et excréteurs peuvent être associés à des sérologies négatives. L'essentiel de la prophylaxie va donc consister en la mise en place de mesures sanitaires pour limiter la transmission indirecte des bactéries [40][37].

- Vaccination animale et humaine : des vaccins sont disponibles pour l'Homme et les animaux domestiques (chien, le vaccin bétail n'est plus commercialisé en France). Nous développerons cet aspect-là de la prophylaxie médicale un peu plus loin.

- Mesures environnementales : elles vont s'appliquer à tous types de milieux susceptibles de favoriser la croissance et le maintien de la bactérie dans le milieu extérieur, donc notamment les zones humides. On retrouve par exemple le drainage des zones inondées ou marécageuses, la gestion des eaux usées et pluviales, des déchets, etc. Dans les zones endémiques, et, notamment

pendant la saison des pluies ou, à la suite de catastrophes naturelles (ouragan, tempête, etc.) ces mesures devront être renforcées. Dans les élevages, cela peut se traduire par un assainissement des pâtures comprenant un drainage puis l'épandage de substances stérilisantes telles que : le nitrate de chaux ou la cyanamide calcique.

- Sensibilisation des populations et des professionnels de la santé : il est nécessaire d'informer les populations à risque (habitants, professions à risque) de l'existence et du caractère zoonotique de cette maladie encore trop souvent sous diagnostiquée. L'information des acteurs qui participent au contrôle de la maladie : médecins, infirmiers, vétérinaire, laboratoires, etc. doit également être incluse [6].
  De façon globale, l'amélioration de la salubrité des habitats, la généralisation de l'accès à l'eau potable et à l'assainissement sont des mesures essentielles pour lutter contre la maladie.

Bien sur la liste n'est pas exhaustive, et la priorisation de ces mesures ne sera pas la même selon le contexte géographique et économique. Toutefois, ce sont autant d'enjeux influençant le contrôle de la leptospirose dans les années à venir.

2) Mesures individuelles

a) Généralités sur les mesures à prendre à titre individuel

Les mesures individuelles sont à adapter en fonction du contexte et du type d'exposition afin de se prévenir au mieux d'une contamination. On retrouve parmi elles :

- Limiter le contact avec des eaux contaminées et les réservoirs : d'une manière générale lorsque cela s'avère possible, et les recommandations sont valables tant pour l'Homme que pour les animaux domestiques, il faut éviter le contact avec les eaux souillées, les espèces réservoirs, notamment les rongeurs (rats, ragondins, etc.), et les animaux contaminés. Par exemple, pour protéger au mieux les chiens, il est recommandé aux propriétaires de ne pas les laisser boire ou se baigner dans des eaux troubles ou douteuses [51]. Pour les animaux de production, il est recommandé de protéger les accès aux abreuvoirs et d'utiliser l'eau du réseau [37]. Enfin pour l'Homme il faut par exemple éviter de marcher pieds-nus ou en sandales ouvertes sur un sol boueux, dans les flaques, eaux stagnantes, etc. [76].
- Mesures d'hygiènes : la leptospirose est à la fois une maladie endémique des zones tropicales et subtropicales, professionnelle, et de loisir. Son incidence est 10 à 50 fois plus élevée dans les DOM-TOM qu'en France métropolitaine, l'exposition de la population au risque infectieux ne sera donc pas la même en

fonction de la situation géographique. Toutefois un certain nombre de règles d'hygiènes sont à respecter et vont s'adresser :

- Aux professionnels en contact direct avec des espèces réservoirs/animaux contaminés, ou avec des eaux à risque de contamination
- A la population vivant dans les zones endémiques
- Aux personnes pratiquant des activités de loisirs aquatiques (canyoning, rafting, pêche, etc.) dans des zones à risques

Ainsi il est recommandé pour les activités professionnelles « à risque » d'adopter les mesures suivantes [77] :

- Le port de gants, de bottes, de cuissardes, de vêtements protecteurs, voire de lunettes antiprojections si nécessaire ;
- La vaccination pourra être également recommandé au cas par cas, après évaluation du risque d'exposition individuel par le médecin traitant ou le médecin du travail ;
- Information à l'embauche sur la maladie, l'importance des mesures individuelles et la nécessité de consulter rapidement un médecin en cas de syndrome grippal ;

Plus généralement pour les personnes exposées, il est nécessaire de désinfecter à l'eau potable et au savon ou, à l'aide d'une solution antiseptique toute plaie ou égratignure, puis de protéger celle-ci par un pansement imperméable.

b) Particularités des activités professionnelles à « risque »

La leptospirose est une maladie dont la déclaration n'est pas obligatoire, provoquée par un agent biologique de type 2 et pour laquelle il n'y a pas de liste préétablie définissant les professions à risque. En pratique, c'est l'employeur, conseillé par le médecin du travail qui a la responsabilité d'évaluer le risque individuel d'exposition à l'agent. Parmi les professions exposées, on peut citer par exemple : agriculteurs, agents d'entretien des espaces verts, éboueurs, pêcheurs, égoutiers, dératiseurs, militaires, vétérinaires, etc.

Sur le plan professionnel, il est de la responsabilité de l'employeur et du médecin du travail de s'assurer du respect du code du travail. Pour cela, il faut que la personne s'exposant à une contamination soit informée de l'existence de ce risque et des moyens de s'en prévenir. L'employeur a une obligation de sécurité pour la santé de ses salariés et doit donc mettre à disposition les moyens de prévention adaptés et nécessaires. Le non-respect de l'une de ces conditions engage la responsabilité de l'employeur si un de ses salariés contracte la maladie [78][77].

Dans les pays où la pression infectieuse est forte, la prophylaxie sanitaire ne suffit pas pour enrayer l'évolution de la maladie. Il devient alors nécessaire de mettre en place une prophylaxie médicale pour permettre non seulement une meilleure protection de la population, mais aussi pour limiter les conséquences économiques de la maladie.

B) Prophylaxie médicale : la vaccination

1) Les indications de la vaccination

a) Les indications de la vaccination chez l'Homme

La vaccination contre la leptospirose peut être proposée par le médecin à la population générale ou aux professionnels, sous certaines conditions et après évaluation individuelle du risque.

Pour la population générale, cela tient compte de la pratique régulière et durable d'une activité de loisir exposant spécifiquement au risque (baignade, plongée, pêche, rafting, etc.).

Pour les professionnels, cela tient compte de l'exposition au risque de contact fréquent et répété avec des lieux infestés par les rongeurs et/ou à l'existence de cas documentés dans la zone géographique reconnue de haute endémicité à la leptospirose [77][79].

b) Les indications et intérêts de la vaccination chez l'animal

Comme pour l'Homme, la vaccination des animaux domestiques est recommandée par le vétérinaire lorsque le risque d'exposition à la maladie est important. A l'heure actuelle, en France seul des vaccins destinés aux chiens sont commercialisés, le vaccin destiné aux bovins ne l'est plus. L'objectif de la vaccination animale est surtout collectif, il permet de faire diminuer la pression infectieuse d'un sérogroupe. Par exemple, chez le chien la prévalence du sérogroupe Canicola a largement diminué grâce à la vaccination [31].

Elle va permettre de prévenir la colonisation rénale chez les animaux sains, et va diminuer l'excrétion urinaire de la bactérie chez les animaux infectés, et donc limiter sa propagation dans l'environnement.

- Dans les cheptels elle permet à court terme une amélioration des performances économiques en diminuant les pertes liées à la baisse de la fertilité, chute de production de lait, etc. Un article publié en 2013 dresse le coût relatif à l'infection leptospirosique dans un troupeau et estime les pertes à 2185 euros par vache avortée et réformée [80]. À plus long terme, la vaccination a un impact plus large sur le troupeau en diminuant l'excrétion des leptospires [81][37].

2) Les caractéristiques du vaccin

Les vaccins disponibles chez l'Homme et l'animal ont une composition et un mode d'action similaires. Ce sont des préparations inactivées, donc peu immunogènes. On retrouve donc parfois l'ajout d'adjuvants afin d'améliorer l'immunogénicité. La durée d'immunité induite étant courte, les rappels vaccinaux seront à réaliser tous les deux ans chez l'Homme et tous les ans chez l'animal.

Les antigènes immunodominants présents dans les vaccins sont les LPS de la paroi bactérienne. Ce sont eux qui définissent les sérogroupes. Ainsi un individu vacciné contre un sérovar sera uniquement protégé contre les signes cliniques des sérovars appartenant au même sérogroupe. Il n'y a pas de reconnaissance croisée entre les différents sérogroupes, et la protection contre l'excrétion urinaire n'est pas systématique.

Actuellement les facteurs de virulence des leptospires et les mécanismes de la réponse protectrice induite par la vaccination sont encore mal connus et font l'objet de nombreuses recherches [3].

a) Chez l'Homme

Actuellement, il existe un vaccin disponible : le Spirolept ND dont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est détenue par le laboratoire Imaxio. Il s'agit d'un vaccin monovalent inactivé, protégeant contre le sérogroupe Icterohaemorrhagiae. Le vaccin est disponible sous forme de suspension injectable par voie sous cutanée en seringue préremplie de 1ml. Bien que le vaccin soit efficace et bien toléré, en l'absence de données suffisantes son administration est déconseillée chez les femmes enceintes et les enfants [28].

Valence	Sérogroupe	Nom déposé	Espèce cible
Monovalent	Icterohaemorrhagiae	Spirolept ND	Homme

b) Chez les animaux domestiques

- Chez les bovins

Il existait un vaccin disponible sur le marché français : le Spirovac ND dont l'AMM est détenue par le laboratoire Zoetis. A l'heure actuelle, le vaccin ne dispose plus d'AMM en France mais il est disponible via une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) [82]. Il s'agit d'un vaccin monovalent inactivé, protégeant contre Leptospira borgpetersenii sérovar Hardjo et probablement de manière plus large contre Sejroe. La vaccination consiste en une administration d'une dose de 2 ml par voie sous-cutanée [81][31].

Valence	Sérogroupe	Nom déposé	Espèce cible
Monovalent	Borgpetersenii sérovar Hardjo	Spirovac ND	Bovins
Ce vaccin est disponible via une ATU			

- Chez les chiens

Plusieurs spécialités vaccinales sont disponibles sur le marché et vont se différencier par leur valence. On retrouve des vaccins :

- Bivalents (L2) : sérogroupe Canicola et Icterohaemorrhagiae
- Trivalents (L3) : sérogroupe Canicola, Icterohaemorrhagiae et Grippotyphosa
- Tétravalents (L4) : sérogroupe Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis

Initialement la vaccination contre la leptospirose chez le chien a commencé dans les années 70 avec des vaccins bivalents offrant une protection contre les souches de leptospires des sérogroupes Canicola et Icterohaemorrhagiae. Depuis la mise en place de ce vaccin, il a été montré que la prévalence du sérogroupe Canicola a largement diminué au sein de la population canine (principal réservoir de ce sérogroupe). Il apparaît donc important de maintenir cette vaccination en place pour en conserver les effets bénéfiques. Pour ce qui est du sérogroupe Icterohaemorrhagiae, on a d'abord assisté à une décroissance de la maladie puis à sa persistance du fait que les petits rongeurs en soient le principal réservoir. Ce sérogroupe étant très pathogène pour l'Homme et le chien, conserver sa valence est donc également important, d'autant plus que le risque de contamination est élevé pour tous les chiens quel que soit leur mode de vie. Avec les progrès de la recherche de nouvelles valences se sont progressivement ajoutées, jusqu'à pouvoir proposer aujourd'hui une vaccination contre 4 sérogroupes : Canicola, Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa et Australis. Les études épidémiologiques s'accordent à dire que le sérogroupe Australis est présent sur tout le continent européen et, également dans notre cas sur tout le territoire français. C'est pourquoi, à l'heure actuelle s'en tenir à une vaccination L2 ou L3 ne parait pas justifié. Le consensus européen de la vaccination contre la leptospirose recommande l'usage du vaccin L4 [3]. D'autres sérogroupes sont impliqués dans certaines formes de leptospirose chez le chien et émergent peu à peu, c'est le cas par exemple de Pomona ou Automnalis. Toutefois pour le moment il n'existe pas de vaccins disponibles offrant de protection plus large que celle offerte dans le vaccin L4 [56].

3) Le schéma vaccinal de la leptospirose

a) Schéma vaccinal chez l'Homme

Le schéma vaccinal de la leptospirose chez l'Homme est le suivant : une primovaccination qui consiste en 2 injections à 15 jours d'intervalle, puis un premier rappel 4 à 6 mois plus tard, puis un rappel tous les deux ans si l'exposition persiste. L'immunité contre la leptospirose est en général acquise 15 jours après la deuxième injection et dure en moyenne deux ans après le premier rappel [79][28].

b) Schéma vaccinal chez l'animal

- Chez les bovins la vaccination peut être réalisée à partir de 4 semaines d'âge. Le schéma vaccinal est le suivant : une primovaccination qui consiste en 2 injections à 4-6 semaines d'intervalle, puis un rappel annuel. L'immunité contre la leptospirose est en général acquise 3 semaines après la deuxième injection et confère une immunité protectrice de 12 mois [81].

- Chez les chiens la vaccination peut être réalisée à partir de 6 semaines d'âge. Le schéma vaccinal est le suivant : une primovaccination qui consiste en 2 injections à 2-4 semaines d'intervalle, puis un rappel annuel (au printemps si possible). L'immunité contre la leptospirose est en général acquise 4 semaines après la fin de la primovaccination et confère une immunité protectrice de 12 mois. Certains vétérinaires recommandent un rappel vaccinal biannuel chez les animaux à fort risque d'exposition (chien de chasse, etc.) mais, il n'existe à l'heure actuelle aucune données scientifiques qui justifient la pertinence de ce protocole [83][56].

c) Limites de la vaccination

La principale limite de la vaccination contre la leptospirose réside dans le fait qu'il n'existe pas à l'heure actuelle que ce soit chez l'Homme ou l'animal de vaccins offrant une protection large.

Chez l'Homme, le vaccin disponible ffre une couverture contre les leptospires du sérogroupe Icterohaemorrhagiae [28]. Or même si Icterohaemorrhagiae est le plus fréquemment incriminé en clinique humaine, dans certaines régions du monde, comme à Mayotte par exemple les leptospires du sérogroupe Mini prédominent, et la vaccination présente alors peu d'intérêt [74].

Il est important également de préciser que la vaccination va protéger contre les signes cliniques provoqués par les sérovars inclus dans la couverture vaccinale mais n'empêche pas toujours l'infection et donc l'excrétion urinaire ou l'infection par des

leptospires d’autres sérogroupes. Un individu correctement vacciné peut développer une leptospirose [3].

La vaccination est intéressante dans les collectivités mais pour cela il faut qu’elle soit systématique, et que le protocole soit respecté. Ainsi le sérogroupe Canicola a vu son incidence diminuer depuis que la vaccination chez le chien a été mise en place. Chez les bovins il est difficile d’apprécier les effets bénéfiques de la vaccination contre le sérovar Hardjo, celle-ci étant pratiquée de façon aléatoire [31]

Les vaccins disponibles sont pourvus d’une faible immunogénicité et nécessitent fréquemment des rappels : tous les deux ans pour l’Homme et tous les ans pour les animaux. Cela contribue à rendre le protocole vaccinal lourd, mais cela représente également un coût non négligeable. Chez l’Homme, la vaccination contre la leptospirose ne fait pas partie des actes remboursés et pour exemple le coût d’une injection est d’environ 150 euros [84]. Dans la filière des animaux de production, le vaccin disponible pour les bovins ne dispose plus d’AMM mais reste tout de même disponible via une ATU [82]. Le respect des bonnes pratiques d’élevage et les mesures sanitaires sont insuffisants lorsque des cheptels se trouvent infectés et les conséquences économiques enregistrées sont importantes. Des besoins ont clairement été exprimés, dans la filière porcine notamment [71]. Dans la filière équine l’usage potentiel de préparations composées de bactéries complètes inactivées se heurte à des risques de réactions auto-immunes impliquées dans certains cas d’uvéites récidivantes [55]. Un article publié en 2018 fait un point sur l’état actuel de la recherche vaccinale sur les leptospires [85]. La formulation d’un vaccin offrant une protection large contre la leptospirose est peu probable dans un avenir proche. Cependant, les avancées du séquençage génomique des leptospires, offrent de nouvelles perspectives d’identification d’immunogènes efficaces et avec cela le développement de nouveaux vaccins offrant une plus grande sécurité d’utilisation, et une meilleure efficacité [85].

C) Antibioprophylaxie

1) Antibioprophylaxie en médecine vétérinaire

L'antibioprophylaxie secondaire à une exposition à risque d'un animal n'est pas recommandée en médecine vétérinaire et n'est pas pratiquée. D'une part l'intérêt en serait faible, voire inexistant notamment dans les collectivités puisque l'utilisation des antibiotiques ne garantit pas l'élimination du portage. D'autre part, cela nécessiterait des traitements lourds, très couteux, et cela véhiculerait une image négative, dans un contexte médical qui prône l'utilisation raisonnée et justifiée des antibiotiques face à l'émergence de nombreuses résistances. L'accent se doit d'être mis sur les mesures de prophylaxie sanitaire [37][56][33].

2) Antibioprophylaxie en médecine humaine

L'antibioprophylaxie est décrite dans la littérature comme une stratégie de lutte contre la leptospirose. Le traitement prophylactique de référence consiste en une administration unique de 200 mg PO de doxycycline. Cette pratique peut être recommandée pour des personnes se rendant dans des zones à risque important d'exposition à la maladie pour une courte durée, comme par exemple les militaires. Elle peut également être utilisée sur des populations fortement exposées dans les zones endémiques notamment à la suite de multiples expositions à l'eau comme cela peut-être le cas lors d'inondations, tempêtes, etc. et, où l'accès à des établissements de santé peut s'avérer difficile [86][87][47].

Les preuves d'efficacité de l'antibioprophylaxie post exposition sur les infections leptospirosiques ne sont pas encore claires à l'heure actuelle. Une étude publiée en 2014 portant sur l'efficacité de l'administration de la doxycycline chez des populations exposées à des inondations au sud de la Thaïlande a révélé que parmi les victimes ayant eu de multiples expositions à l'eau le schéma posologique unique était inapproprié [87]. De même, en 2017 un article résumant les pratiques d'antibioprophylaxie et leurs efficacités, réalisées ces dernières années soutient que cette efficacité n'est pas concluante, bien qu'un effet protecteur pour la morbidité et la mortalité ait été observé [86].

Discussion

Le travail réalisé est une synthèse bibliographique de la comparaison de la pathologie et des méthodes de diagnostic de la leptospirose chez l'Homme et l'animal.

L'agent infectieux impliqué dans cette maladie est une bactérie spiralée de petite taille : le leptospire. À l'heure actuelle, il existe plus de 25 sérogroupes différents au sein de l'espèce *Leptospira interrogans*. Bien que nos connaissances sur la pathogénie et les facteurs de virulence de la bactérie aient beaucoup évoluée ces dernières années, notamment avec le séquençage de génomes complets bactériens à partir de souches bactériennes, il reste encore de nombreux points de questionnements concernant la connaissance, la compréhension de la virulence et de la pathogénicité des souches. Nous savons que les nombreuses protéines de la paroi bactérienne jouent un rôle clé dans la virulence de la bactérie. Les efforts de recherche qui sont réalisés dans le domaine doivent être poursuivis, et sont prometteurs d'axe d'amélioration en matière d'outils diagnostiques de la maladie, mais aussi de prévention de la maladie, *via* le développement de nouveaux vaccins, etc. Les attentes sont importantes, notamment d'un point de vue santé publique, puisque la leptospirose est actuellement la zoonose la plus répandue dans le monde, avec plus d'un million de cas déclaré chaque année.

La maladie est incontestablement un problème de santé publique émergent qui nécessite une étroite collaboration entre les acteurs de la santé humaine et animale. À l'heure actuelle, la répartition de la maladie est mondiale, et de plus en plus d'épidémies de cas de leptospirose sont déclarés, y compris dans les zones de climats tempérés, comme en Europe. Les facteurs de risque de contamination chez l'Homme et l'animal sont relativement similaires. Toutefois, il existe des différences de sensibilité des espèces vis-à-vis des leptospires. On distingue ainsi les réservoirs, chez qui l'infection est asymptomatique, des espèces hôtes, qui vont déclencher des formes cliniques plus ou moins sévères en fonction de la virulence du sérovar infectant et de certains facteurs de sensibilité individuelle. Chez toutes les espèces sensibles, le schéma infectieux est globalement le même. Après pénétration par voie transcutanée ou muqueuse, la bactérie rejoint le courant sanguin où elle se multiplie activement et va être disséminée dans tout l'organisme, c'est la phase de bactériémie, qui dure en moyenne 5 jours. Au cours de cette période, le sang constitue un prélèvement de choix pour le diagnostic de la maladie. À la suite de la mise en place de la réponse immunitaire, les bactéries sont éliminées du compartiment sanguin, mais persistent toutefois au niveau de certains tissus. Cette persistance est notamment permise par des mécanismes d'échappement de la bactérie au système immunitaire de l'hôte.

Les symptômes cliniques observés dépendront donc des lésions provoquées par la bactérie à la suite de l'invasion tissulaire. Ainsi, chez l'Homme, comme chez l'animal, la présentation clinique de la leptospirose présente de fortes similitudes, et peut varier de l'infection asymptomatique à la défaillance multiviscérale. Dans tous les cas, la sévérité de la forme de la maladie dépendra de déterminants propres à la souche, à l'individu, et, à l'environnement. Il est intéressant de voir que la plupart des cas de

leptospirose humaine sont rarement diagnostiqués et traités, du fait d'une expression clinique proche d'un syndrome grippal. Seulement 20% des cas en moyenne, se traduiront par des formes cliniques aigues d'insuffisance hépatiques, rénales et des manifestations pulmonaires. De fortes similitudes existent entre ces formes décrites chez l'Homme et celles rencontrées chez le chien ainsi que chez les jeunes individus des autres espèces (poulains, veaux, etc.).

Chez les équins et bovins adultes, ce sont également les formes subaiguës et chroniques qui prédominent. Dans le cas des ruminants, la leptospirose se traduira plutôt par une atteinte de l'appareil reproducteur (avortement, infertilité, etc.). Chez les chevaux, la forme la plus fréquemment rencontrée est l'uvéite suivie comme pour les ruminants d'une atteinte du tractus génital.

Pour les acteurs de la santé humaine et animale, l'infection est difficile à diagnostiquer du fait de sa présentation clinique protéiforme et non nécessairement associée à des symptômes pathognomoniques. Bien que l'anamnèse, et le contexte épidémiologique soient des outils d'orientation précieux dans notre réflexion, il est souvent nécessaire de faire appel au diagnostic biologique pour documenter un peu plus le cas. Là encore, la comparaison des résultats obtenus pour des examens complémentaires tels que l'hématologie, la biochimie ou encore les examens d'imagerie révèle de grandes similitudes entre l'Homme et l'animal, ce qui finalement ne parait pas dénué de sens puisque les formes cliniques sont similaires. Ainsi, pour chaque espèce les modifications observées à l'hématologie sont le reflet de l'inflammation provoquée par la bactérie. Les modifications biochimiques observées ne sont pas pathognomoniques de la leptospirose, mais vont être le reflet des lésions des différents organes et de leurs sévérités.

Ainsi, le diagnostic de la leptospirose résulte d'une conjonction d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques. Toutefois la confirmation biologique nécessite la réalisation d'examens bactériologiques, par des méthodes génomiques ou sérologiques. Certains tests peuvent être réalisés directement au chevet du patient, alors que d'autres nécessitent l'envoi d'un échantillon au laboratoire afin de réaliser les analyses. Que ce soit chez l'Homme ou l'animal, la PCR est la méthode de choix de détection directe de la présence de la bactérie, et reste intéressante jusqu'au 10ème jour de la maladie. En pratique, la culture bactérienne ou l'observation directe sont peu réalisées, même si elles permettent un diagnostic de certitude.

Chez le chien et l'Homme depuis quelques années des tests rapides réalisables au chevet du patient sont utilisés dans le diagnostic des formes aigues de leptospirose. L'utilisation de ces tests est relativement intéressante dans certaines zones endémiques où l'accès à des infrastructures médicales et à des plateaux techniques n'est pas toujours réalisable. Toutefois, leurs résultats devraient idéalement être confirmés par une autre méthode : PCR ou MAT car leurs performances restent inférieures aux tests de référence. A partir du 6ème jour de l'infection, la sérologie Elisa IgM peut être utilisée mais devrait systématiquement être confirmée par un test MAT, car elle manque parfois de sensibilité vis-à-vis de l'infection par certains sérovars. Le MAT peut être réalisé à partir de 8 jours après apparition de la fièvre. Idéalement,

plusieurs échantillons sont soumis à analyse afin de mettre en évidence une séroconversion.

Chez les bovins, le diagnostic individuel de la leptospirose est rarement entrepris, c'est l'analyse des résultats de l'élevage qui nous pousse en général à entreprendre une recherche de leptospirose. Dans ces cas-là on réalisera une PCR et/ou un MAT. Pour les chevaux, les recommandations sont les mêmes.

Chez le chien, malgré un plus grand panel de méthodes diagnostiques offert au clinicien, il est également recommandé de combiner à la fois la réalisation d'une PCR et d'un MAT, même si en pratique dans les cliniques l'utilisation des tests rapides s'est largement répandue.

A l'heure actuelle, de nombreux antibiotiques sont encore disponibles et efficaces pour traiter cette maladie que ce soit chez l'Homme ou l'animal. Peu de cas d'antibiorésistance ont été rapportés. Néanmoins, la stratégie de lutte contre la leptospirose doit mettre l'accent sur la prévention de la maladie *via* des mesures de prophylaxie collectives, comme la vaccination et, individuelles.

La réalisation de ce travail de comparaison a été pour moi l'occasion de mieux comprendre une pathologie à laquelle j'ai rarement été confrontée. J'ai été surprise de voir à quel point le nombre de cas humains était important, et en augmentation ces dernières années. La prise en charge parfois délicate de certains patients dans un contexte socio-économique inégalitaire ne m'a pas laissée indifférente. La réalisation du travail de comparaison aura également été l'occasion de m'apercevoir que la pathologie et les méthodes de diagnostiques de la maladie sont finalement peu différentes d'une espèce à l'autre.

En médecine vétérinaire, la leptospirose est un sujet, je trouve, auquel nous sommes plutôt bien sensibilisés. Nous abordons régulièrement le sujet, notamment au cours des consultations de médecine préventive du chien, au cours desquelles l'enjeu et la nécessité de vacciner leurs animaux est bien expliqué aux propriétaires. Pour les autres espèces notre sensibilisation est moindre. En tant que future praticienne en médecine bovine, je trouve que la leptospirose est un sujet rarement abordé avec les éleveurs mais qui mériterait de trouver plus souvent sa place dans notre diagnostic différentiel lorsque des problèmes reproducteurs sont rencontrés dans un troupeau. Au cours de ce travail, j'ai d'ailleurs été confrontée au problème de la documentation inégale chez les différentes espèces. La littérature est riche lorsque l'on s'intéresse à l'Homme et au chien, mais l'est beaucoup moins chez les bovins et les autres espèces. Réaliser ce travail aura également été l'occasion pour moi de mieux comprendre quels sont les outils dont nous disposons à l'heure actuelle pour diagnostiquer la maladie, et quels sont les outils que nous devrions utiliser et dans quel contexte.

J'espère d'ailleurs que ce travail de synthèse et de comparaison pourra servir à d'autres, comme il m'a servi.

Conclusion

La leptospirose est une zoonose de répartition mondiale, responsable de nombreux décès chaque année. Elle représente un enjeu économique, et de santé publique majeur. Des programmes de recherches travaillent activement à essayer de mieux comprendre la virulence et les mécanismes de pathogénie de la bactérie, afin de pouvoir à l'avenir développer des mesures de lutte et de prévention plus efficace.

L'objectif du travail réalisé est de présenter une synthèse bibliographique comparant les caractéristiques de l'infection chez l'humain et l'animal, mais également de faire un point sur les outils diagnostiques disponibles à l'heure actuelle en médecine humaine et vétérinaire. Pour la comparaison à l'animal nous avons pris l'exemple du chien, des bovins et du cheval.
Il semble que les mécanismes de contamination et de développement de la maladie soient relativement similaires entre les différentes espèces sensibles. L'environnement joue un rôle majeur de contamination dans lequel la bactérie sera principalement disséminée par le biais d'espèces réservoirs et, de porteurs excréteurs chroniques. Finalement, la plus grande difficulté réside dans le fait que l'expression clinique de la leptospirose fait preuve d'une certaine variabilité intra et interspécifique. On retrouve ainsi des formes aigues, subaiguës ou chroniques pouvant atteindre différents systèmes de l'organisme. Les signes d'appel de l'infection sont peu spécifiques, et donc en pratique la maladie est souvent sous diagnostiquée.
Actuellement, des outils diagnostiques sont disponibles en médecine humaine et vétérinaire, faisant appel à des méthodes directe par détection de la présence de la bactérie ou, à des méthodes indirectes par l'intermédiaire de la détection de la réponse sérologique. Finalement, pour chaque espèce, les méthodes diagnostiques sont relativement semblables. Très souvent, des contraintes de temps et de coût sont associées aux méthodes présentant des résultats plus fiables. Quel que soit la méthode utilisée, une confirmation par MAT ou PCR est souvent recommandée après obtention d'un résultat positif, de même que la répétition des prélèvements et des examens dans le temps.
A l'heure actuelle, les mesures de lutte sont axées sur la prévention par l'hygiène et dans certains cas par la vaccination. Les avancées des recherches en génétique, sur la pathogénicité, les facteurs de virulence, etc. devraient ouvrir de nouvelles perspectives de lutte contre cette bactérie à l'avenir.

Bibliographie

[1] J.-F. Hutin, “La littérature médicale de la campagne d’Égypte,” *Histoire des sciences médicales*. p. 27, 2012.

[2] P. Ristow, “La leptospirose: les défis actuels d’une ancienne maladie,” 2007.

[3] S.Boullier;S.Bertagnoli;, “Point sur la vaccination contre la leptospirose canine en France,” *La dépêche vétérinaire*, vol. 163, p. 12,13,14,15, 2018.

[4] B.Adler;A. De la Peña Moctezuma., “Leptospira and leptospirosis,” *Vet. Microbiol.*, vol. 140, pp. 287–296, 2010.

[5] A.Kodjo, “Prérequis pour le diagnostic biologique de la leptospirose canine,” *PratiqueVet*, vol. 52, pp. 146–149, 2017.

[6] P. Le Turnier and L. Epelboin, “Mise au point sur la leptospirose,” *Revue de Medecine Interne*, pp. 1–7, 2018.

[7] P. Bourhy, L. Collet, S. Brisse, and M. Picardeau, “Leptospira mayottensis sp. nov., a pathogenic species of the genus Leptospira isolated from humans,” *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.*, vol. 64, pp. 4061–4067, 2014.

[8] A. Marquez, Z. Djelouadji, V. Lattard, and A. Kodjo, “Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospires,” *Int. Microbiol.*, vol. 20, no. 4, pp. 184–193, 2017.

[9] S. Jorge *et al.*, “Whole-genome sequencing of Leptospira interrogans from southern Brazil: genetic features of a highly virulent strain,” *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio Janeiro*, vol. 113, no. 2, pp. 80–86, 2018.

[10] K. Hovind-Hougen, “Morphologie des leptospires,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 11, no. 2, pp. 60–70, 1981.

[11] C. E. Cameron, “Leptospiral structure, physiology, and metabolism,” *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2015.

[12] D. Scott McVey, M. Kennedy, and M. Chengappa, *Veterinary Microbiology -3rd edition*. 2013.

[13] J. Parry, “Les leptospires: une résistance étonnante, même à 4°C,” *Regards sur la leptospirose*, vol. 9, pp. 1–2, 2016.

[14] J. Boss, D. A. B. Dance, A. Chanthongthip, P. N. Newton, V. Wuthiekanun, and M. T. Robinson, “Antimicrobial Susceptibility Testing of Leptospira spp. in the Lao People’s Democratic Republic Using Disk Diffusion,” *Am. J. Trop. Med. Hyg*, vol. 100, no. 5, pp. 1073–1078, 2019.

[15] B. Markey, F. Leonard, M. Archambault, A. Cullinane, and D. Maguire, *Clinical Veterinary Microbiology-2nd edition*, Mosby Else. 2013.

[16] M. Cinco, “Culture des leptospires,” *Médecine Mal. Infect.*, vol. 2, pp. 57–59, 1981.

[17] G. Andre-Fontaine, “Leptospirose du chien,” in *EMC véterinaire- Médecine générale*, 2014, p. 8.

[18] F. . Aarestrup, *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. 2006.

[19] G. Liegeon, T. Delory, and M. Picardeau, “Antibiotic susceptibilities of livestock isolates of leptospira,” *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 51, no. 5, pp. 693–699, May 2018.

[20] S.-H. Hsu *et al.*, “Active Components of Leptospira Outer Membrane Protein LipL32 to Toll-Like Receptor 2,” *Sci. Rep.*, pp. 1–16, 2017.

[21] B. Adler, M. Lo, T. Seemann, and G. L. Murray, “Pathogenesis of leptospirosis: The influence of genomics,” *Vet. Microbiol.*, vol. 153, pp. 73–81, 2011.

[22] L. Raffray, “Immunopathologie de la leptospirose humaine : exploration de la réponse immunitaire innée,” 2017.

[23] F. Costa *et al.*, “Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review,” *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 9, no. 9, pp. 1–19, Sep. 2015.

[24] E. Bertherat, “La leptospirose: une maladie émergente ou un problème émergent?,” *Bull. épidémiologique Hebd. 8-9*, p. 130, 2017.

[25] K. N. Durski, M. Jancloes, T. Chowdhary, and E. Bertherat, “A Global, Multi-Disciplinary, Multi-Sectorial Initiative to Combat Leptospirosis: Global Leptospirosis Environmental Action Network (GLEAN),” *Int. J. Environ. Res. Public Heal.*, vol. 11, pp. 6000–6008, 2014.

[26] M. Picardeau and Al, “Rapport annuel d’activité 2018 - Centre national de référence de la leptospirose,” 2018.

[27] P. Bourhy, A. Septfons, and M. Picardeau, “Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France,” *Bull. épidémiologique Hebd. 8-9*, pp. 131–137, 2017.

[28] Imaxio, “Résumé des caractéristiques du produit - SPIROLEPT,” *medicaments.gouv.fr*, 2018. [Online]. Available: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64175998&typedoc=R. [Accessed: 04-May-2019].

[29] European Centre for Disease Prevention and Control, “Annual epidemiological report 2016 - Leptospirosis,” 2016.

[30] J. Dupouey *et al.*, “Human leptospirosis: An emerging risk in Europe?,” *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 37, no. 2, pp. 77–83, 2014.

[31] A. Kodjo and P. Demont, “Rapport de l’activité diagnostic ‘leptospirose’, VetAgro Sup, Campus Vétérinaire (ENVL) n°10,” 2017.

[32] G. Andre-Fontaine, “Leptospiroses animales,” *Bull. épidémiologique*, vol. 12, pp. 1–3, 2004.

[33] S. Schuller *et al.*, “European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats,” *J. Small Anim. Pract.*, pp. 159–176, 2015.

[34] R. A. Hartskeerl, M. Collares-Pereira, and W. A. Ellis, “Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 17, no. 4, pp. 494–501, Apr. 2011.

[35] M. A. Guerra, “Leptospirosis: Public health perspectives,” *Biologicals*, vol. 41, no. 5, p. 295, 2013.

[36] M. C. Schneider *et al.*, “Leptospirosis: A Silent Epidemic Disease,” *Int. J. Environ. Res. Public Heal.*, vol. 10, pp. 7229–7234, 2013.

[37] F. Ayral, “La leptospirose dans les cheptels bovins laitiers en France: établir un programme de lutte,” *Bull. Group. Tech. vétérinaire*, vol. 72, pp. 53–58, 2013.

[38] B. J.L,Colville; D.L, *Handbook of zoonoses: identification and prevention*, Mosby Else. 2007.

[39] J. . Romich, *Understanding zoonotic diseases*. 2008.

[40] G. Andre-Fontaine, “Zoonoses. Tome 2: maladies bactériennes,” *Bull. Group. Tech. vétérinaire*, pp. 127–130, 2012.

[41] A. Fontaine, “Une zoonose à répartition mondiale,” *Regards sur la leptospirose*, vol. 1, p. 4, 2012.

[42] L. Caveney and B. Jones, *Veterinary Infection Prevention and Control*. 2012.

[43] P. . Quinn, B. . Markey, F. . Leonard, E. . FitzPatrick, S. Fanning, and P. . Hartiga, *Veterinary Microbiology and Microbial Diseases*. 2011.

[44] cellule d’intervention en région océan Indien (CIRE), “Le point sur la leptospirose,” 2018.

[45] A.Diquélou;R.Lavoué;, “Leptospirose: actualités cliniques, diagnostiques et protocoles vaccinaux,” *La dépêche Tech.*, pp. 7-8-9–10, 2017.

[46] E. Pilly and Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, *Maladies infectieuses et tropicales-26ème édition*. 2018.

[47] M. Picardeau and C. Chirouze, *Maladies infectieuses et tropicales 26ème édition*. 2018.

[48] C. Chirathaworn and S. Kongpan, “Immune responses to Leptospira infection: roles as biomarkers for disease severity,” *Brazilian J. Infect. Dis.*, vol. 18, no. 1, pp. 77–81, Jan. 2014.

[49] B. Adler, “Pathogenesis of leptospirosis: Cellular and molecular aspects,” *Veterinary Microbiology*. 2014.

[50] A.-L. Zilber, P. Belli, M. Artois, A. Kodjo, and Z. Djelouadji, “First Observation of Leptospira interrogans in the Lungs of Rattus norvegicus,” 2016.

[51] J. E. Sykes, *Canine and Feline Infectious Diseases*. 2014.

[52] C. O. Gyles, C.L.;Prescott, J.F.;Songer, J.G.;Thoen, *Pathogenesis of bacterial infections in animals*, Wiley-Blac. 2010.

[53] L. E. Hanson, “Bovine Leptospirosis,” 1975.

[54] N. Pusterla and J. Higgins, *Interpretation of equine laboratory diagnosis*. 2018.

[55] A. Verma, B. Stevenson, and B. Adler, “Leptospirosis in horses,” *Vet. Microbiol.*, vol. 167, no. 1–2, pp. 61–66, Nov. 2013.

[56] A. Barthélémy and MSD santé animale, *Prévention de la leptospirose canine, qui croire que comprendre*. 2019.

[57] OIE, “Biosécurité et biosureté au laboratoire de microbiologie vétérinaire et dans les animaleries,” in *Manuel terrestre de l’OIE*, 2008, pp. 16–28.

[58] Santé Canada, “Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Leptospira interrogans - Canada.ca.” [Online]. Available: https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/leptospira-interrogans-fiches-techniques-sante-securite-ftss.html. [Accessed: 06-Oct-2019].

[59] K. L. Reagan and J. E. Sykes, “Diagnosis of Canine Leptospirosis,” *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, vol. 49, no. 4, pp. 719–731, Jul. 2019.

[60] A. P. Loureiro and W. Lilenbaum, “Genital bovine leptospirosis: A new look for an old disease,” *Theriogenology*, vol. 141, pp. 41–47, Jan. 2020.

[61] P.Aubry;B-A.Gaüzère, “Leptospiroses,” *Médecine tropicale*, 2018. [Online]. Available: http://medecinetropicale.free.fr/cours/leptospirose.pdf.

[62] A.Kodjo, “Leptospirose canine: méthodes de diagnostic biologiques rapides au cabinet,” *PratiqueVet*, pp. 50–52, 2017.

[63] M. Picardeau, E. Bertherat, M. Jancloes, A. N. Skouloudis, K. Durski, and R. A. Hartskeerl, “Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: Current tools and emerging technologies,” *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 78, pp. 1–8, 2014.

[64] T. Legkobyt, “Diagnostique biologique de la leptospirose,” 2011.

[65] A.Kodjo, “Leptospirose canine: méthodes de diagnostic direct, mises en oeuvre au laboratoire,” *PratiqueVet*, pp. 50–52, 2017.

[66] D. Musso and B. La Scola, “Laboratory diagnosis of leptospirosis: A challenge,” *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 46, pp. 245–252, 2013.

[67] K. Natarajaseenivasan, V. Raja, and R. Narayanan, “Rapid diagnosis of leptospirosis in patients with different clinical manifestations by 16S rRNA gene based nested PCR,” *Saudi J. Biol. Sci.*, vol. 19, no. 2, pp. 151–155, Apr. 2012.

[68] A.Kodjo, “Leptospirose canine.Méthodes de diagnostic indirect mises en oeuvre au laboratoire. Synthèse du panel de tests disponibles et recommandations pratiques.,” *PratiqueVet*, pp. 46–49, 2017.

[69] P. N. Levett, *Leptospirosis in human*, vol. 387. 2015.

[70] G. Martins and W. Lilenbaum, “Control of bovine leptospirosis: Aspects for consideration in a tropical environment,” *Res. Vet. Sci.*, vol. 112, pp. 156–160, Jun. 2017.

[71] M. Ouisse, “La leptospirose chez le porc: un iceberg sanitaire,” *www.hyovet.com*, 2017. [Online]. Available: https://www.hyovet.com/sites/default/files/ressource/expertisepdf/leptospirose_mo_01_2017.pdf. [Accessed: 09-May-2019].

[72] A. Verma, B. Stevenson, and B. Adler, “Leptospirosis in horses,” *Vet. Microbiol.*, vol. 167, pp. 61–66, 2013.

[73] N. Day, “Leptospirosis: treatment and prevention,” 2019. [Online]. Available: https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-treatment-and-prevention#H57685258.

[74] M. Subiros *et al.*, “Epidémie de leptospirose à Mayotte, un territoire endémique, 2016,” 2017.

[75] G. Guédon, “Les piégeurs, bénévoles essentiels dans la prévention de la leptospirose,” *Regards sur la leptospirose*, vol. 16, pp. 1–2, 2018.

[76] Conseil supérieur d’hygiène publique de France, “Recommandations pour la prévention de la leptospirose en population générale,” 2005.

[77] Conseil supérieur d’hygiène publique de France, “Recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d’activité professionelle à risque,” 2005.

[78] J. Parry, “Fonction publique et prévention: quelle responsabilité de l’employeur public?,” *Regards sur la leptospirose*, vol. 13, pp. 1–2, 2017.

[79] Comission technique des vaccinations de la haute autorité de santé, “Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019,” 2019.

[80] F. Ayral, “La leptospirose dans les cheptels bovins laitiers en France: impact économique de l’infection,” *Bull. Group. Tech. vétérinaire*, vol. 69, pp. 61–67, 2013.

[81] zoetis, “résumé des caractéristiques du produit - SPIROVAC,” *med-vet.fr*, 2017. .

[82] F. Lars, “La leptospirose abortive chez les bovins,” 2018.

[83] zoetis, “Résumé des caractéristiques du produit - Versican Plus L4,” *med-vet.fr*, 2017. [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170928138950/anx_138950_fr.pdf. [Accessed: 09-May-2019].

[84] Institut Pasteur, “Tarifs centre médical institut pasteur,” *Pasteur.fr*, 2018. [Online]. Available: https://www.pasteur.fr/fr/file/15905/download. [Accessed: 08-May-2019].

[85] G. Bashiru and A. R. Bahaman, “Advances and challenges in leptospiral vaccine development.,” *Indian J. Med. Res.*, vol. 147, no. 1, pp. 15–22, Jan. 2018.

[86] M. Cristina *et al.*, “The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 14, no. 6, 2017.

[87] S. Chusri *et al.*, “Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: A non-randomized controlled trial,” *J. Infect. Chemother.*, vol. 20, no. 11, pp. 709–715, Nov. 2014.

MARTEL Morgane

LA LEPTOSPIROSE : ETUDE COMPARATIVE DE LA PATHOLOGIE ET DES METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL :

Thèse d'Etat de Doctorat Vétérinaire : Lyon*, le 05 décembre 2019*

RESUME :

La leptospirose est une zoonose responsable de nombreux décès à travers le monde chaque année. Actuellement elle est un enjeu économique et de santé publique majeur.
Les mécanismes de contamination et de développement de la maladie sont finalement assez similaires entre les espèces sensibles. L'une des difficultés réside dans le fait que l'expression clinique de la leptospirose fait preuve d'une certaine variabilité inter et intraspécifique. Les signes d'appel de l'infection sont peu spécifiques, et donc en pratique la maladie est souvent sous diagnostiquée. De nombreux outils diagnostiques sont disponibles en médecine humaine et vétérinaire faisant appel à la détection directe ou indirecte de la bactérie. Les mesures de lutte et de prévention actuelle sont encore insuffisantes car certaines espèces réservoirs contribuent à la dissémination de la bactérie dans l'environnement.
L'objectif de ce travail est de comparer les caractéristiques de l'infection chez l'humain et l'animal, mais également de faire un point sur les outils diagnostiques disponibles à l'heure actuelle. Pour la comparaison à l'animal nous avons pris systématiquement l'exemple du chien, des bovins et du cheval. Les deux premières parties sont consacrées à la description de la bactérie, ses caractéristiques biologiques ainsi qu'à la présentation de l'aspect épidémiologique de l'infection. La troisième partie est une comparaison des étapes de l'infection ainsi que des différentes formes cliniques rencontrées chez l'humain et l'animal. La quatrième partie compare notre approche clinique pour le diagnostic de la leptospirose et présente les techniques de diagnostic pouvant être mises en œuvre. Enfin la dernière partie est une présentation des différents moyens de prévention et de traitement pouvant être mis en place actuellement.

MOTS CLES :

- LEPTOSPIROSE
- HOMME
- PATHOLOGIE
- ANIMAL
- DIAGNOSTIC

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Lina Gérard
1er Assesseur :	Madame le Docteur Djelouadji Zorée
2ème Assesseur :	Madame le Docteur Hugonnard Marine

DATE DE SOUTENANCE : 05 décembre 2019