



Institut des Sciences
Vétérinaires- Blida

Université Saad
Dahlab-Blida 1-



Projet de fin d'études en vue de l'obtention du
Diplôme de Docteur Vétérinaire

**ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA LEPTOSPIROSE CHEZ LES
RUMINANTS**

Présenté par

ATIG Haouari

BAZIZ Adel

&

BOUOKKA Mohammed Amin

Devant le jury :

Présidente :	Melle TARZAALI. D	M.A.A	ISV	à	Blida
Examinatrice :	Mme BOUKERT. R	M.A.A	ISV	à	Blida
Promotrice :	Melle BENZAUCHE. A	M.A.A	ISV	à	Blida

Année : 2019-2020

REMERCIEMENTS :

Tout d'abord et avant tout, nous remercions Allah Le Tout Puissant et Miséricordieux. Pour nous avoir donné la force nécessaire et le courage pour la réalisation de ce modeste travail.

*Un grand merci pour notre promotrice M^{elle} **BENZAUCHE. A**, pour son encadrement et sa patience avec nous.*

Nous adressons nos sincères remerciements à :

***M^{elle} TARZAALI. D**, Maître assistante classe A à l'université de Saad DAHLAB de Blida qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger de présider ce travail.*

***M^{me} BOUKERT. R**, Maître assistante classe A à l'université de Saad DAHLAB de Blida qui nous a fait vraiment l'honneur de bien vouloir accepter d'examiner notre travail.*

Nous adressons aussi nos sincères remerciements à tous nos enseignants de l'institut des sciences vétérinaires de l'université de Blida 1.

Enfin, on tient aussi à remercier tous ceux qui nous ont aidés à réaliser ce travail de près ou de loin.

DEDICACES

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à :

Mes très chers parents pour leur soutien et leur dévouement pendant toute mes années d'études. Si j'ai réussi, c'est grâce à vous. Puisse DIEU les gardes à moi.

Mes frères Ahmed, Abdelkader... ; mes sœurs et leurs enfants, mes cousins et à tout le reste de ma famille, vous êtes la joie de ma vie.

A Haouari et Adel avec qui le travail n'a été qu'une partie de plaisir. Pour notre complicité.

Tous mes amis futurs docteurs de la promo 2020 spécialement a, Ilyas et son père, Momoh, Hocine, Ibraïm et Abes pour leur support moral et leur encouragement tout au long de mes études, bonne continuation et bonne courage pour la suite.

Toute la famille : ATIQ, BAZIZ

Enfin, je dédie ce travail spécialement à mon defun collègue Fouad que dieu lui fasse miséricorde.

MOHAMMED AMIN

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents qui m'ont soutenue durant toutes ces longues années d'étude. J'ai réussi grâce à vous. Puisse DIEU les garder à moi.

Mes frères et mes sœurs, et leurs enfants Yousef, Bachir, Mohammed et Meriem vous êtes la joie de ma vie. Merci de tout mon cœur car sans votre soutien et votre patience je n'en serai jamais arrivée là. Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur. Puisse DIEU accepter mes prières et nous garder pour toujours une famille unie.

Mon frère Mansour, à qui j'adresse une pensée spéciale. Tu m'as vraiment soutenue pendant toutes ces années, tu m'as écoutée et tu m'as transmis énormément, de la force dans les moments les plus difficiles.

Toute la famille : ATIQ, BOUOKKA, BAZIZ.

Tous mes amis Mounir, Amine, Oussama, Karima et Farah... pour leur support moral et leur encouragement tout au long de mes études, bonne continuation et bon courage pour la suite.

HAOUARI

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents, pour votre soutien constant et votre patience qui m'ont permis d'arriver là. Merci pour votre confiance renouvelée sans cesse.

Mes frères et mes sœurs, vous êtes la joie de ma vie .Merci de tout mon cœur car sans votre soutien et votre patience je n'en serai jamais arrivée là. Je vous souhaite une vie pleine de réussite et de bonheur, DIEU nous garde toujours une famille unie.

Tous mes amis, MOHAMED LAMINE, AMINE, CHAWKI, AZIZ, HOCINE, SARAH, DJAMILA pour leur support moral et leur encouragement tout au long de mes études, bonne continuation et bon courage pour la suite.

Toute la famille : ATIG et BOUOKKA.

ADEL

RESUME :

La leptospirose est une zoonose bactérienne à répartition mondiale, elle est causée par des leptospires pathogènes. Ces leptospires sont des bactéries Gram négatif, anaérobies strictes, appartenant à l'ordre des *Spirochétales*, à la famille des *Leptospiraceae* et au genre *Leptospira*. Leur dénomination vient de leur morphologie unique hélicoïdale, flexible et grêle. Elles sont extrêmement mobiles. Chez les ruminants, elles sont responsables d'une altération globale des performances du troupeau. Les leptospires infectent de nombreux autres mammifères ainsi que l'homme.

L'objectif de ce travail est de faire une étude bibliographique de la leptospirose chez les ruminants en commençons par la présentation de l'agent causale puis une description sur sa pathogénie ; sa répartition géographique ; les sources et les réservoirs ; les hôtes habituelles et accidentelles ; le tableau clinique causé par ce germe et le traitement puis en dernier lieu nous nous sommes intéressés à l'étude du caractère zoonotique de la leptospirose et on a mis en évidence le risque de la contamination des éleveurs, des vétérinaires et des agents des abattoirs par la leptospirose s'ils se trouvent en contact avec des élevages infectés.

Cette étude montre les principaux *sérovars* infectant les ruminants tels que *sérovar hardjo*, *grippotyphosa* et leur impacts très important sur l'économie et la sante publique par leur caractères zoonotique.

Mots-clés : Leptospire, ruminants, épidémiologie, symptômes, zoonose.

ملخص

داء اللولبيات النحيفة هو مرض بكتيري حيواني المصدر منتشر في جميع أنحاء العالم، تسببه لولبيات ضارة. هذه اللولبيات تندرج ضمن البكتيريا ذات غرام سلبي اللاهوائية نوع اللولبيات. أخذت هذه البكتيريا تسميتها من شكلها الحلزوني، المرن والرقيق، كما أنها جد متحركة. عند المجترات هذه البكتيريا مسؤولة عن التغير الشامل لأداء القطيع. اللولبيات النحيفة تصيب أيضا كثيرا من الثدييات بما في ذلك الإنسان.

الهدف من هذا العمل هو القيام بدراسة إحصائية لوباء اللولبيات النحيفة عند المجترات حيث نبدأ بالتعريف بالعضوية المسببة ثم وصف أمراضه، انتشاره، مصادره و مخازنه، العضويات المضيضة و العضويات المضيضة بالصدفة و كذلك الأعراض والحوادث الي يسببها هذا الجرثوم وعلاجه، ثم أخيرا سنهتم بدراسة طابع انتقال هذا المرض للإنسان كما نبرز خطر انتقاله للمربيين، البيطرة وعمال المذابح عندما يكونون في صلة مع الحيوانات المصابة.

في الختام، هذه الدراسة لداء اللولبيات تبين انواع المصل الرئيسية التي تصيب المجترات مثل مصل هاردجو و غريبوتيفوزا وتأثيرهم الهام جدا على الاقتصاد و الصحة العامة بطابع انتقالهم للإنسان.

الكلمات المفتاحية: لولبيات النحيفة، مجترات، دراسة وباء، أعراض، مرض حيواني المصدر.

ABSTRACT

Leptospirosis is a bacterial zoonosis disease distributed in the world; it is caused by pathogenics *Leptospiras*. These *Leptospiras* are bacteria's Gram negative, strict anaerobic belonging to the *Spirochetals* order, to the *Liptospiraceae* family and to the *Leptospira* genus. They took their name from their morphology helical, flexible and skinny. They have an extreme moving. In ruminants, they are responsible of a global alteration of herd performances. *Leptospiras* infects many other mammals and men.

The objective of this work is to make a bibliographic study of Leptospirosis in ruminants; we start with the presentation of the causative agent then a description of its pathogenesis, its distribution; the sources and the reservoirs; the usual and accidental hosts; the symptoms and lesions caused by this germ and treatments. Then lastly, we are interested in studying zoonotic character of Leptospirosis and we highlighted the risk of contamination to breeders, veterinarians, slaughterhouses agent by this disease if they are in contact with infected breeding.

This bibliographic study of Leptospirosis shows the mains *serovars* infecting ruminants such as *serovarhardjo*, *grippotyphosa* and their important economic impact and public health by their zoonotic character.

Keywords : Leptospira, ruminant, epidemiology, symptoms, zoonosis.

SOMMAIRE :

INTRODUCTION :	1
CHAPITRE 1 : BACTERIOLOGIE DES LEPTOSPIRES :	3
1.1 Historique :.....	3
1.2 Classification :.....	4
1.2.1 Classification des espèces :.....	4
1.2.2 Classification des sérovars et des sérogroupes :	5
1.3 Morphologie des Leptospires :.....	6
1.3.1 Morphologie externe générale :	6
1.3.2 Structure et ultrastructure microscopique :.....	8
1.4 Caractère bactériologique :.....	8
1.4.1 Génétique des leptospires :.....	8
1.4.2 Métabolisme des leptospires :.....	9
1.4.3 Croissance et culture des leptospires :.....	9
1.4.4 Résistance des leptospires :.....	10
1.4.4.1 Résistance aux agents physico-chimiques :.....	10
1.4.4.2 Résistance aux antibiotiques :	11
1.5 Caractères antigéniques, immunologiques et allergiques :	11
1.5.1 Propriétés antigéniques :.....	11
1.5.2 Propriétés immunologiques :.....	12
1.5.3 Propriétés allergiques :.....	12
CHAPITRE 2 : EPIDEMIOLOGIE DES LEPTOSPIRES :	13
2.1 Epidémiologie descriptive :.....	13
2.1.1 Répartition géographique :.....	13

2.1.2 Evolution dans le temps :.....	13
2.2 Epidémiologie analytique :.....	14
2.2.1 Sources et matières virulentes :.....	14
2.2.1.1 Les organismes vivants :.....	14
2.2.1.2 Matières virulentes :	15
2.2.1.3 Contamination du milieu extérieur :.....	16
2.2.2 Réceptivité et sensibilité des espèces :	16
2.2.2.1 Facteurs dépendant de l'agent infectieux :.....	16
2.2.2.2 Facteurs dépendant de la sensibilité et de la réceptivité de l'hôte :	17
2.2.3 Transmission directe et indirecte :.....	18
2.2.3.1 Transmission directe:	18
2.2.3.2 Transmission indirecte :	19
2.2.4 Voies de pénétration :	19
2.3 Diffusion des leptospires :.....	19
2.4 Pathogénie :	20
2.4.1 Phase de contamination :	20
2.4.2 Phase de dissémination :.....	20
2.4.3 Phase de multiplication :	21
CHAPITRE 3 : ETUDES CLINIQUES DES LEPTOSPIRES CHEZ LES RUMINANTS :	23
3.1 Symptômes :.....	23
3.1.1 Chez les bovins :	23
3.1.2 Chez les ovins :	24
3.1.3 Chez les caprins :	25
3.2 Lésions :.....	25
3.2.1 Lésions macroscopiques :	25
3.2.2 Lésions microscopiques :.....	26

3.3 Diagnostic :	27
3.3.1 Diagnostic clinique :	27
3.3.2 Diagnostic nécropsique :	27
3.3.3 Diagnostic différentiel :	28
3.3.4 Diagnostic de laboratoire :	28
3.3.4.1 Diagnostic direct:	28
3.3.4.1.1 Isolement du germe :	28
3.3.4.1.2 Technique :	28
3.3.4.1.2.1 Hémoculture :	28
3.3.4.1.2.2 La culture :	29
3.3.4.1.2.3 La coloration de Levatidi :	29
3.3.4.1.2.4 La bactérioscopie :	29
3.3.4.1.2.5 Immunohistochimiques et d'immunofluorescence directe	29
3.3.4.1.3 Polymerase Chain reaction (PCR) :	29
3.3.4.2 Diagnostic indirect :	31
3.3.4.2.1 Diagnostic indirect non spécifique :	31
3.3.4.2.1.1 Modifications hématologiques:	31
3.3.4.2.1.2 Modifications biochimiques :	32
3.3.4.2.1.3 Modifications urologiques :	32
3.3.4.2.1.4 Apport de l'imagerie :	33
3.3.4.2.2 Diagnostic indirect spécifique :	33
3.3.5 Stratégie de diagnostic :	37
CHAPITRE 4 : LA LUTTE CONTRE LA LEPTOSPIROSE CHEZ LES RUMINANTS :	39
4.1 Traitement de la leptospirose chez les ruminants :	39
4.1.1 Antibiothérapie :	39
4.1.2 Mesures de soutien :	40

4.2 Prévention de la leptospirose chez les ruminants:.....	40
4.2.1 Prophylaxie sanitaire :	41
4.2.2 Prophylaxie médicale (vaccination) :.....	42
4.2.2.1 La préparation et caractéristique de vaccin :	42
4.2.2.2 Les indications et intérêts de la vaccination chez l’animal :	44
4.3 Antibio prophylaxie en médecine vétérinaire :	45
CHAPITRE 5 : ASPECT ZONOTIQUE (ANTHROPOZOONOSE) :.....	46
5.1 Introduction :.....	46
5.2 Sources d’infection pour l’homme :	46
5.3 Fréquence et répartition de la leptospirose en Algérie (ex ville de Tlemcen) :.....	47
5.3.1 Fréquence et répartition annuelle de la leptospirose entre l’année 2000 et 2014 à Tlemcen :.....	47
5.4 Mode de contamination :	48
5.5 Transmission :.....	49
5.5.1 Transmission directe :.....	49
5.5.2 Transmission indirecte :.....	49
5.5.3 Transmission interhumaine :	50
5.6 Mode de vie :.....	50
5.7 Symptomatologie chez l’homme:.....	50
5.7.1 Phase bactériémique :.....	51
5.7.2 Phase leptospirurique :.....	51
5.8 Diagnostic :.....	52
5.8.1 Diagnostic bactériologique :	52
5.8.2 Diagnostic moléculaire :	53
5.8.3 Diagnostic sérologique :	53
5.9 Pronostic :	53

5.10 Traitement chez l'homme :	53
5.10.1 Antibiothérapie :	53
5.10.2 Traitement symptomatique :	54
CONCLUSION:	56
RECOMMANDATIONS :	57
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :	58

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau (1): Présentation des 22 espèces génomiques de leptospires décrites à l'heure actuelle, en fonction de leur pouvoir pathogène	4
Tableau (2): Sérogroupes et quelque sérovars de leptospira interrogans	5
Tableau (3): les principaux réservoirs, sérogroupes et sérovars des leptospires chez certains animaux	15
Tableau (4): Classements des sérovars les plus fréquents correspondant à leurs hôtes principales et à leurs hôtes accidentels	18
Tableau (5): Tests disponibles pour le diagnostic indirect et direct de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité	37
Tableau (6): Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un ruminant atteint de leptospirose	40
Tableau (7): Principaux vaccins disponibles aux Etats-Unis comportant une protection contre le sérovar hardjo	43
Tableau (8): Répartition annuelle des cas de leptospirose entre les années 2000 et 2014 en Algérie (Tlemcen)..	48
Tableau (9): Manifestation clinique de la leptospirose	52
Tableau (10): Posologies de traitement de première intention chez un patient atteint de leptospirose	54

LISTE DES FIGURES :

Figure (1) : Aperçu simplifié de la systématique des leptospires	6
Figure (2) : Présentation de <i>L.interrogans sérovaricterohaemorrhagiae</i> au microscope électronique	7
Figure (3) : les deux principaux réservoirs des leptospires ; A : <i>Rattus rattus</i> ou rat noir (l'image à gauche) ; B : <i>Rattus norvegicus</i> ou surmulot (l'image à droite)	14
Figure (4) : Etape de l'infection par les leptospires	22
Figure (5) : Prélèvements et réalisation du test adapté en fonction de la cinétique de l'infection	38
Figure (6) : Réservoirs et sources de la leptospirose pour l'homme	47
Figure (7) : Cycle de la leptospirose(A) et organe cible (B)	50

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AP-PCR : Arbitrary Primers- Polymerase Chain Reaction

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHU : Centre Hospitalière Universitaire

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CK : Créatine Kinase

CMI : Concentration Minimal Inhibitrice

E.Coli : Escherichia Coli

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

ELISA : Enzym Linked ImmunoSorbent Assay

EMJH: Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris

IgG : Immunoglobulines G

IgM : Immunoglobulines M

IV : Intra Veineuse

Kb : Kilo base

L.A.T : Latex Agglutination Test

LCR : Liquide Cérébro-Rachidien

LipL32 : Lipopeptide 32

LLS : Lipopolyoside-Like-Substance

LPS : LipoPolySaccharides

M.A.T : Micro agglutination Test

MCAT : Micro Capsule Agglutination Test

MIPA : Magnetic Immuno PCR Assay

NAC : Nouvel Animal de Compagnie

ND : Nom Déposé

PBS : Phosphate Buffered Saline (solution saline de phosphate tamponné)

PCR : Polymerase Chain Reaction

PFGE : Pulsed Field Gel Electrophoresis (électrophorèse sur gel en champ pulsé (PFGE))

pH : Potentiel Hydrogène

SBA : Sidi Bel Abbas

TLR2 : Toll-Like-Receptor 2

TLR4 : Toll-Like-Receptor 4

USA : United State of America

Vit B1 et B12 : Vitamine B1 et Vitamine B12

INTRODUCTION :

La leptospirose est une Anthropozoonose bactérienne de répartition mondiale due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans* [1]. Elle a longtemps été désignée par plusieurs entités qui dessinent son spectre clinique : « fièvre des marécages », « fièvre d'automne », « fièvre des rats » et « jaunisse hémorragique ». C'est une maladie à répartition mondiale, subtropicale. L'augmentation du tourisme dans les zones à risque et le développement des activités de loisirs aquatiques ont contribué à l'augmentation de l'exposition de la population [2].

On estime à plus d'un million le nombre de cas sévères de leptospirose par an dans le monde avec un taux de mortalité supérieur à 10 %. L'incidence est de 50 ou 100 fois plus élevée dans les régions tropicales, comme les collectivités d'Outre-mer françaises ou de nombreux pays d'Amérique Latine et d'Asie du Sud-Est (zone endémie). En France, à métropolitaine, elle touche environ 600 personnes chaque année alors que en Polynésie française, le nombre de cas est stable, supérieur à 100 cas/an [3]. Aux Pays-Bas, entre 2009 et 2016, 224 cas de leptospirose en rapport avec un voyage à l'étranger ont été dénombrés. En Nouvelle-Calédonie : 92 cas ont été dépistés de janvier à novembre 2017 [1].

En Algérie, plusieurs épidémies de leptospirose a été observée : en 2006 Tizi-Ouzou [4] ; en 2010 dans la wilaya de Sétif [5] ; en 2013 à Oran, à Tlemcen, à Tiaret et à Mostaganem ; à Sidi Bel Abbes en 2014, à Tissemsilt, Ain T'émouchent, Mostaganem en 2015 ; à Sidi Bel Abbes, Tlemcen, Ain T'émouchent et Mascara en 2016 et à Sidi Bel Abbes, Tlemcen et Mostaganem en 2017 [6].

Cette maladie affecte une grande diversité de mammifères, elle est responsable de pertes économiques importantes par les troubles qu'elle occasionne dans les élevages notamment les ruminants. Chez qui, elle est responsable de troubles d'infertilité, d'avortements, de chutes de production laitière et de mammite. Chez les ovins, elle peu évoluant vers la mort [7, 8]. Les caprins, n'étant pas des hôtes réservoirs pour la leptospirose, leur infection survient vraisemblablement à la suite de contact avec les bovins [9, 10, 11,12, 13].

Ce travail a pour but de faire une synthèse bibliographique afin de réaliser une étude générale, de la leptospirose chez les ruminants qui représente une des principaux réservoir de leptospirose pour l'homme, on se basant sur les principaux caractéristiques de l'agent causale ;

sa répartition dans le monde et en Algérie ; les sources et les réservoirs de la maladie ; leurs hôtes habituelles et accidentelles ; le tableau clinique du germe chez les ruminants et les réservoirs et sources de la leptospirose pour l'homme.

CHAPITRE 1 :

BACTERIOLOGIE DES LEPTOSPIRES

1.1 Historique :

A la fin du XIXème siècle, des descriptions font état d'entités cliniques associant ictère et insuffisance rénale aiguë chez des égoutiers [14]. Quelques années plus tard en 1886, Adolf Weil identifie pour la première fois le syndrome caractérisé par un «ictère hémorragique essentiel» associant splénomégalie, ictère et néphrite [15]. Depuis bien longtemps cependant, en Chine et au Japon, existait une maladie qualifiée de «fièvre d'automne» présentant des symptômes analogues à ceux de la leptospirose. C'est ainsi que l'arrivée en Europe de l'Ouest au XIXème siècle de *Leptospira interrogans serovaricterohaemorrhagiae* peut être expliquée par la migration de populations de rats de l'espèce *Rattus norvegicus* en provenance d'Eurasie [14].

En 1907, Stimson par la méthode d'imprégnation argentique met en évidence pour la première fois des organismes spiralés aux extrémités munies de crochets qu'il nomme *Spirocheta interrogans*. Ce n'est qu'en 1916 qu'une équipe de scientifiques japonais dirigés par Inada et Ido isolent chez un cobaye infecté par le sang d'un malade des leptospires et leurs anticorps spécifiques et démontrent ainsi la transmissibilité expérimentale de la maladie [16].

Le rôle du rat dans l'infection de l'homme est démontré en 1917. Il faut attendre 1933 et les travaux de Klarenbeek pour mettre en évidence un premier agent de leptospirose chez les animaux domestiques : *Leptospira interrogans serovarcanicola* chez le chien [14].

La mise en évidence de la leptospirose bovine se fera en 1937 avec la publication de NA Mikhin et SA Azinow. Selon [16], elle sera suivie par la découverte des formes porcines par Klarenbeek et Gsell et équinés par Lurachenko et Novikova.

1.2 Classification :

1.2.1 Classification des espèces :

Les leptospires appartiennent à l'ordre des *Spirochétales*. Cet ordre a longtemps été assimilé aux protozoaires. Il est désormais considéré comme un ordre à part depuis le milieu du XX^{ème} siècle. [17] Les *Spirochétales* sont un ordre de bactéries divisé en deux familles : les *Spirochaetaceae* et les *Leptospiraceae*. Dans la famille des *Spirochaetaceae*, on trouve les genres *Treponema*, *Serpulina* et *Borrelia*. Dans la famille des *Leptospiraceae*, on trouve les genres *Leptonema* et *Leptospira* [18]. Avant 1989, la classification sérologique distingue deux espèces [19] : - *L.interrogans* qui compte plus de 200 sérovars

- *L.biflexa* qui compte 63 sérovars.

Depuis 1989, une classification repose sur une analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal et permet de diviser le genre *Leptospira* en 22 espèces génomiques [20,21]. La liste des différentes espèces du genre *Leptospira* est détaillée dans le tableau ci-dessous tableau (1).

Tableau (1): Présentation des 22 espèces génomiques de leptospires décrites à l'heure actuelle, en fonction de leur pouvoir pathogène [22]

Pouvoir pathogène	Espèces génomiques
Pathogènes	<i>L. interrogans</i> , <i>L. kirschneri</i> , <i>L. borgpetersenii</i> , <i>L. santarosai</i> , <i>L. noguchii</i> , <i>L. weilii</i> , <i>L. alexanderi</i> , <i>L. kmetyi</i> , <i>L. alstonii</i> , <i>L. mayottensis</i>
Intermédiaires	<i>L. inadai</i> , <i>L. broomii</i> , <i>L. fainei</i> , <i>L. wolffii</i> , <i>L. licerasiae</i>
Saprophytes	<i>L. biflexa</i> , <i>L. wolbachii</i> , <i>L. meyeri</i> , <i>L. vanthiellii</i> , <i>L. terpstrae</i> , <i>L. idonii</i> , <i>L. yanagawae</i>

Sur le plan phénotypique, on distingue deux principaux critères pour la classification des espèces du genre *Leptospira*, qui sont leur température de développement et leur sensibilité à la 8-azaguanine. En effet, *L.interrogans* est sensible à la 8-azaguanine à la différence de *L.biflexa*, cette dernière se développe à 13°C alors que *L.interrogans* ne se développe pas à cette température [14, 23].

1.2.2 Classification des sérovars et des sérogroupes :

La classification des *sérovars* et des sérogroupes des leptospires est regroupé dans le tableau (2).

Tableau (2): Sérogroupes et quelque sérovars de leptospira interrogans [14, 24, 25]

Sérogroupes	Sérovars
<i>L.icterohaemorrhagiae</i>	<i>Icterohaemorrhagiae</i> ou 19 <i>copenhagant</i> , <i>Lai</i> , <i>zimbabwe</i>
<i>L.canicola</i>	<i>Canicola</i>
<i>L.ballum</i>	<i>Castellons</i> , <i>Aroborea</i>
<i>L.pyrogènes</i>	<i>Pyrogènes</i> , <i>Zanont</i>
<i>L.automnalts</i>	(32) <i>automnalts</i> , <i>Fortbragg</i> , <i>Bim</i> , <i>Weerasinghe</i>
<i>L.australis</i>	<i>Australis</i> , <i>Munchen</i> , <i>Bratislova</i> , <i>Lora</i>
<i>L.pomona</i>	<i>Pomona</i> , <i>Madok</i>
<i>L.grippotyphosa</i>	<i>Grippotyphosa</i> , <i>Canalzonae</i> , <i>Ratnapura</i>
<i>L.hebdomadis</i>	<i>Hebdomadis</i> , <i>Borincana</i> , <i>Jules</i> , <i>Kremastos</i>
<i>L.panama</i>	<i>Panama</i> , <i>Mangus</i>
<i>L.sejroe</i>	<i>Sejroe</i> , <i>hardjoe</i> , <i>wolffi</i> , <i>saxkoebing</i>
<i>Bataviae</i>	<i>Bataviae</i>
<i>Javanica</i>	<i>Javanica</i>
<i>Synopteri</i>	<i>Synopteri</i>
<i>Djasiman</i>	<i>Djasiman</i>
<i>Sarmin</i>	<i>Sarmin</i>
<i>Mini</i>	<i>Mini</i> , <i>Georgia</i>
<i>Tarassovi</i>	<i>Tarassovi</i>
<i>Celledoni</i>	<i>Celledoni</i>
<i>Louisiana</i>	<i>Louisiana</i> , <i>Lanka</i>
<i>Ranarum</i>	<i>Ranarum</i>
<i>Manhao</i>	<i>Manhao</i>
<i>Shermani</i>	<i>Shermani</i>
<i>Hurstbridge</i>	<i>Hurstbridge</i>

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

Une espèce comporte plusieurs sérogroupe ; un *sérogroupe* est un ensemble de *sérovars*

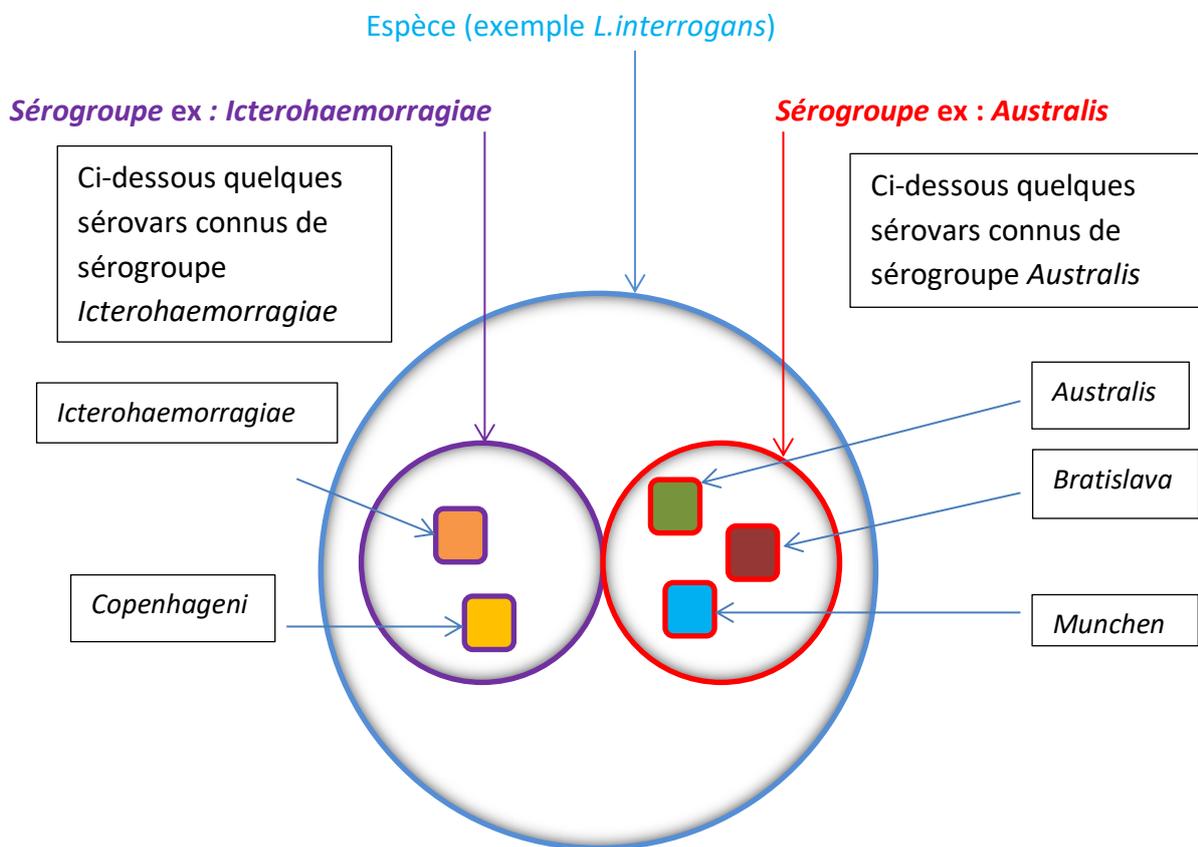


Figure (1) : Aperçu simplifié de la systématique des leptospires [21].

Cette classification a donc un rôle majeur dans la compréhension de l'efficacité des vaccins et l'interprétation des résultats des tests diagnostiques [26].

1.3 Morphologie des Leptospires :

1.3.1 Morphologie externe générale :

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 [22, 27, 28, 29].

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 [27]. Ils peuvent réaliser trois types de mouvements : une rotation autour de leur axe central, une progression linéaire et des mouvements circulaires [17]. De plus, la position interne de leur flagelle permet aux leptospires de se mouvoir dans des milieux très visqueux par un mouvement de serpent, leur assurant une plus grande vitesse 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].

L'architecture de la bactérie regroupe des caractères appartenant à la fois aux bactéries Gram négatif et Gram positif, mais les leptospires ne prennent pas la coloration de Gram. La constitution de la double membrane rappelle celles des bactéries Gram négatif tandis que l'attachement du peptidoglycane à la membrane interne évoque un caractère de bactérie Gram positif. Ces caractères rendent sensibles les leptospires à un large panel d'antibiotiques. Les lipopolysaccharides (LPS) constituent les principaux antigènes de la membrane externe, mais s'avèrent peu toxiques en comparaison de ceux de *E.Coli* [30, 9].

La figure ci- dessous montre la morphologie externe de la bactérie.

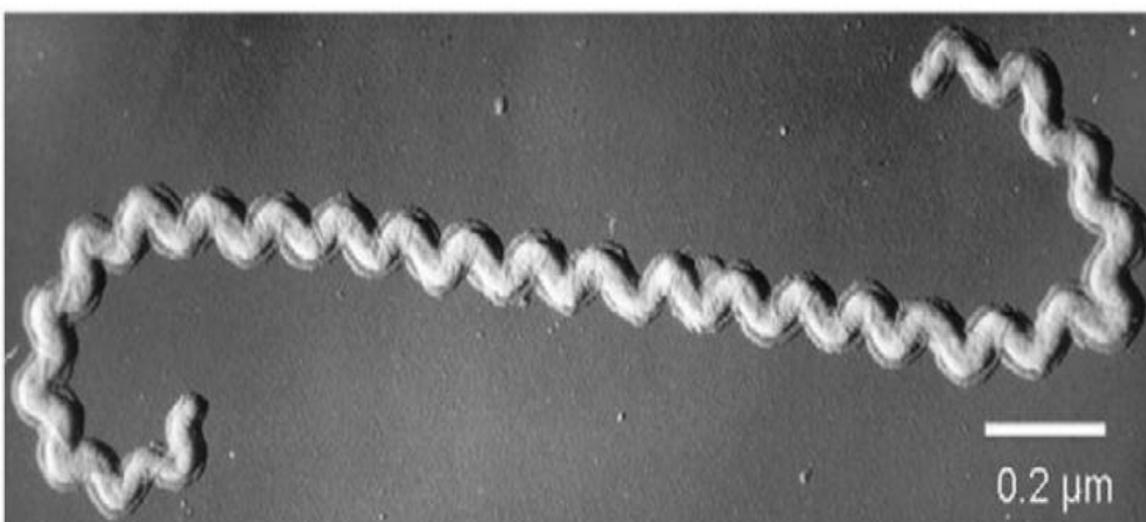


Figure (2) : Présentation de *L.interrogans sérovaricterohaemorrhagiae* au microscope électronique [31].

1.3.2 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 peptidoglycique, deux flagelles, et une enveloppe externe [27, 31, 32, 22].

- 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 peptidoglycique, 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.

1.4 Caractère bactériologique :

1.4.1 Génétique des leptospires :

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 [33].

1.4.2 Métabolisme des leptospires :

Les leptospires nécessitent des conditions particulières pour pouvoir se développer. Ces organismes sont tout d'abord aérobies stricts. Sur un plan énergétique, ce sont des bactéries chimio-organotrophes qui n'ont comme source d'énergie et de carbone que les acides gras à longue chaîne. Ces longues chaînes d'acide gras sont métabolisées par β -oxydation [14]. Les sucres tels que les hydrates de carbone et les acides aminés ne sont pas indispensables à leur métabolisme. Les apports azotés ne se font que par l'ion ammonium. Un apport vitaminique (vit B1 et B12) ainsi que de fer ferreux est nécessaire en tant que facteurs de croissance [34].

En ce qui concerne l'activité enzymatique de ces bactéries, elles sont à la fois oxydase et catalase positive. Il existe une activité lipasique chez *L.biflexa* alors que celle-ci est faible à absente chez *L.interrogans* [18].

1.4.3 Croissance et culture des leptospires :

Les leptospires sont les spirochètes les plus faciles à cultiver. Cependant, les souches pathogènes sont moins évidentes à mettre en évidence et il faut souvent compter plusieurs semaines avant de pouvoir isoler des souches. Par exemple, il faut jusqu'à 8 semaines d'incubation pour isoler le sérovar *hardjo* [35].

Des conditions doivent être rassemblées pour permettre la croissance des leptospires:

La température de croissance optimale est 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 séro-groupe *icterohaemorrhagiae* étaient capables de survivre plus de 10 mois dans une eau à 4°C, tout en conservant leur virulence [36].

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 conditions 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 [28, 36, 29].

Une protection vis-à-vis de la lumière ; une source d'azote fournie par l'ion ammonium et une source d'énergie et de carbone fournie par des acides gras à longue chaîne [37].

Le milieu de culture le plus utilisé en pratique courante est l'EMJH (*Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris*), milieu contenant de l'acide oléique (contenu dans le Tween 80) et de l'albumine de sérum bovin. La culture de certaines souches peut cependant nécessiter un ajout de sérum de lapin ou de pyruvate. La contamination par d'autres bactéries est à éviter à tout prix, notamment en médecine vétérinaire où les bactéries contaminantes sont plus fréquentes. L'ajout de certains antibiotiques (néomycine...) ou de 5-fluorouracil sont ainsi souvent nécessaires. Des milieux sans protéines ont par la suite été utilisés pour permettre la production de vaccin. Le milieu peut être rendu semi-solide en rajoutant de l'agar à faible concentration, puis le stockage définitif se fera par lyophilisation ou congélation à -70°C. Des milieux solidifiés par de l'agar ou de la gomme Gellan permettent à la fois la croissance bactérienne, l'identification, la séparation de différentes cultures bactériennes et la visualisation de la production d'hémolysine. [14] Le stockage des leptospires sur le long terme se fait également dans de l'azote liquide et constitue une méthode efficace pour conserver la virulence des souches [31].

1.4.4 Résistance des leptospires :

1.4.4.1 Résistance aux agents physico-chimiques :

Les leptospires possèdent un caractère de résistance très paradoxale. En effet, le facteur déterminant de la culture des leptospires est sans aucun doute le pH. Les leptospires tolèrent d'ailleurs beaucoup mieux les milieux alcalins qu'acides [15]. Les températures qui sont proches de zéro sont néfastes et une température de -20°C est fatale aux leptospires [38]. Par ailleurs les leptospires sont aussi très sensibles aux ultraviolets [15].

Dans des conditions particulières telles qu'un milieu aqueux légèrement alcalin, il est possible d'observer une forte résistance des souches de leptospires actives dans ces milieux après plusieurs mois voire plusieurs années [15]. Le sol humide est ainsi un bon milieu de contamination. Il a été démontré que dans des conditions de pH et de température favorables, les leptospires pouvaient persister jusqu'à 43 jours dans l'environnement [34]. Elles sont

sensibles à l'hypertonie [32]. Enfin les leptospires sont sensibles à la plupart des détergents et désinfectants usuels [39].

1.4.4.2 Résistance aux antibiotiques :

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 [2]. Tous les isolats étaient sensibles à : la pénicilline, l'amoxicilline, l'acide clavulanique, la céfalexine, la ceftriaxone, la doxycycline, la tétracycline, la streptomycine, l'enrofloxacin 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'enrofloxacin, 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 [40].

1.5 Caractères antigéniques, immunologiques et allergiques :

1.5.1 Propriétés antigéniques :

En premier lieu, un des éléments majeurs porteurs d'antigènes est le LLS (lipopolyoside-like-substance). C'est un ensemble d'antigènes lipopolysaccharidiques qui forme une partie de l'enveloppe du leptospire. Sa constitution est proche du LPS (LipoPolySaccharide) des bactéries à Gram- mais sans posséder cependant la même activité endotoxinique [41].

Une autre différence, qui permet de distinguer l'antigénicité du LLS et celle du LPS, est l'utilisation d'un récepteur différent pour l'activation des macrophages. En effet, par le biais du LLS, les macrophages sont activés par les Toll-Like-Receptor 2 (TLR2) alors que dans le cas des bactéries Gram- possédant un LPS conventionnel, l'activation des macrophages se fera par l'intermédiaire d'un Toll-Like-Receptor 4 (TLR4) [17].

Les déterminants antigéniques évoqués ci-dessus sont tout d'abord des antigènes nommés antigènes H, protéiques issus des flagelles. Il existe aussi d'autres déterminants antigéniques issus de l'enveloppe externe dont l'origine précise est encore inconnue aujourd'hui mais qui n'appartiennent pas au LLS. Ces antigènes vont jouer un rôle important dans la réaction d'agglutination-lyse [34].

Les déterminants antigéniques, quelle que soit leur origine, possèdent donc une activité immunogène importante. Cependant, il est à noter que les leptospires pathogènes peuvent présenter une instabilité antigénique [27].

1.5.2 Propriétés immunologiques :

Dans la majeure partie des études, la réaction immunitaire entraînée par la présentation des déterminants antigéniques est décrite comme essentiellement à médiation humorale.

La réaction immunitaire à médiation humorale est caractérisée par deux vagues successives d'anticorps. La première est composée d'IgM (Immunoglobulines M) qui arrêtent la prolifération des leptospires sans cependant détruire les populations bactériennes présentes. La deuxième vague est composée d'IgG qui est à l'origine d'une réponse immunitaire plus spécifique qui détruit les leptospires présents [18].

1.5.3 Propriétés allergiques :

Un allergène appelé *leptospirine* a été utilisé, à l'origine sur des porcins, en test intradermique dans le but de diagnostiquer la leptospirose. Des études comparées sur des populations humaines, porcines et bovines, équines et canines ont permis de mettre en évidence une corrélation entre la réaction sérologique positive à la leptospirose et un test intradermique positif. Le test intradermique positif est objectivé par un érythème au point d'inoculation [27].

CHAPITRE 2 :

EPIDEMIOLOGIE DES LEPTOSPIRES

2.1 Epidémiologie descriptive :

2.1.1 Répartition géographique :

La leptospirose 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 [42, 43, 44].

En Afrique, la leptospirose est connue en Afrique du nord. En Afrique subsaharienne, beaucoup de pays ont des caractéristiques bioclimatiques propices à la transmission des leptospires, mais l'incidence et la prévalence restent difficiles à évaluer [1].

2.1.2 Evolution dans le temps :

La forme principale d'expression de la leptospirose est enzootique. Cependant, il peut arriver que la leptospirose se déclare de façon épizootique dans certains foyers isolés entraînant alors des épisodes de mammites et/ou d'avortements [38].

Cette maladie présente un caractère saisonnier, avec un pic estivo-automnal en zones tempérées s'expliquant par les chaleurs et intempéries de cette période, et pendant la saison des pluies pour les régions plus chaudes [14].

La répartition saisonnière des réponses sérologiques des différents sérogroupes montre un pic de prévalence très net au mois de juillet pour le complexe Hebdomadis-Sejroe et le *sérogroupe Icterohaemorrhagiae*. Pour tous les autres sérogroupes, on constate des prévalences élevées pendant les mois d'hiver [45].

2.2 Epidémiologie analytique :

2.2.1 Sources et matières virulentes :

2.2.1.1 Les organismes vivants :

Le réservoir des leptospires pathogènes est essentiellement animal, mais se prolonge dans l'environnement. Il peut s'agir d'animaux infectés, malade ou non (porteur asymptomatique) ou de leurs cadavres ou dépouilles (survie cependant limitée dans le temps). Les animaux infectés excrètent par leurs urines de grandes quantités de leptospires pendant de longues durées (des années), contaminant ainsi l'environnement [46,1].

L'ensemble du spectre animal est touché mais les principaux réservoirs sont la faune sauvage et plus particulièrement les rongeurs (le rat d'égout (*Rattus norvegicus*), rat musqué, souris, campagnols, ragondins ...), les insectivores (hérissons, musaraignes), puis les renards, chiens. Les animaux d'élevage comme les bovins, les petits ruminants et les équins. Les chauves-souris aussi les grenouilles et les poissons [46, 47, 48]. Le contact avec ses animaux est connu comme facteur de risque [48]. La figure (3.A et 3.B) présente les deux principaux réservoirs des leptospires alors que le tableau (3) nous montre les principaux réservoirs des leptospires chez certains animaux.



Figure (3) : les deux principaux réservoirs des leptospires ; A : *Rattus rattus* ou rat noir (l'image à gauche) ; B : *Rattus norvegicus* ou surmulot (l'image à droite) [49].

Tableau (3): les principaux réservoirs, sérogroupes et sérovars des leptospires chez certains animaux [50].

Réservoir	Sérogroupe	Sérovar(s) adapté(s)
Rat(<i>Rattus rattus</i> , <i>Rattus norvegicus</i>)	<i>Icterohaemorrhagiae</i>	<i>Icterohaemorrhagiae</i> , <i>Copenhageni</i>
Mulot <i>Apodemus agrarius</i>	<i>Icterohaemorrhagiae</i>	<i>Lai</i>
Chien	<i>Canicola</i>	<i>Canicola</i>
Porc	<i>Pomona</i> , <i>Tarassovi</i>	<i>Pomona</i> , <i>Tarassovi</i>
Bovin	<i>Sejroe</i>	<i>Hardjo</i>
Ragondin (<i>Myocastor coypus</i>)	<i>Icterohaemorrhagiae</i> <i>Australis</i> <i>Sejroe</i>	<i>Icterohaemorrhagiae</i> , <i>Copenhageni</i> , <i>Australis</i> , <i>Bratislava</i> , <i>Munchen</i> , <i>Sejroe</i>

2.2.1.2 Matières virulentes :

L'urine est la principale matière virulente. La durée et l'intensité de l'excrétion urinaire de leptospires vont être fonction notamment des sérovars impliqués mais aussi de l'espèce et de l'âge de l'animal impliqué. C'est ainsi que pour le sérovar *pomona*, la leptospirurie sera de 3 mois alors que dans le cas de l'infection par *hardjo*, l'efficacité épidémiologique accentuée avec une leptospirurie qui va pouvoir perdurer pendant jusqu'à 20 mois [38].

Le lait constitue lui aussi une matière virulente. Il est possible d'avoir une infection verticale par transmission de leptospires, par le biais d'un lait contaminé, de la mère à son veau. [51]. Les vaches guérissent rapidement et la production lactée redevient normale en quinze jours [52].

Les sécrétions et excréments génitaux ainsi que les produits d'avortements sont aussi considérés comme des matières virulentes. Chez les bovins, les leptospires peuvent persister jusqu'à trois mois dans l'utérus non gestant [51] et jusqu'à cinq mois dans l'utérus gestant. Dans le cas d'avortement, l'excrétion de germes dans le milieu extérieur a lieu pendant une huitaine de jours [53]. L'excrétion de leptospires va aussi pouvoir se poursuivre dans les sécrétions utérines dans les semaines qui suivent l'avortement mais aussi suite à un vêlage à terme sur une vache infectée par la leptospirose. Dans les tissus du fœtus avorté, on va trouver aussi de nombreux leptospires qui, après avoir survécu quelques jours, vont rapidement être détruits du fait de l'altération de l'avorton [54].

Chez le mâle, le sperme peut être parfois très riche en leptospires. Ainsi des leptospires ont été retrouvés dans le sperme de taureaux infectés expérimentalement [55] et naturellement [56]. Les leptospires peuvent survivre dans le sperme de taureau non congelé mais également dans le sperme congelé sans traitement antibiotique [57].

2.2.1.3 Contamination du milieu extérieur :

Les matières virulentes émises par les animaux infectés contaminent le milieu extérieur, à savoir les bâtiments d'élevage, le sol des pâtures et surtout l'eau. Une fois libérés dans le milieu extérieur, les leptospires ne sont cependant pas capables de se multiplier. La résistance des leptospires dans le milieu extérieur est très élevée, sous réserve néanmoins que ce dernier possède des caractéristiques physiques et chimiques compatibles avec la survie du leptospire dans l'environnement [38].

Les leptospires pathogènes (*Leptospira interrogans*) ne se multiplient pas en dehors de l'organisme de l'animal. Il faut donc des animaux porteurs, des conditions ambiantes favorables à la survie de l'agent dans l'environnement extérieur (forte humidité, pH neutre ou légèrement alcalin entre 7.2 et 7.6, température adéquate (28-30°C). Les leptospires survivent effectivement dans des sols légèrement alcalins et d'une salinité très faible comme la boue, les marais et marécages, les étendues d'eau stagnantes et saumâtres, les ruisseaux et rivières, les organes et tissus d'animaux vivants ou morts, et dans le lait dilué. Cependant, cette survie est de l'ordre de quelques semaines dans une eau douce à pH neutre, à l'abri des rayons ultraviolet, et de 48 heures dans les tissus d'un hôte mort [11].

La plupart des métaux lourds sont létaux, à l'exception du fer ferreux qui est un facteur de croissance essentiel [58]. Les leptospires survivent dans l'eau ou les sols boueux à pH légèrement alcalin et en l'absence de rayonnement ultraviolet. Cette survie peut atteindre 6 mois [59].

2.2.2 Réceptivité et sensibilité des espèces :

2.2.2.1 Facteurs dépendant de l'agent infectieux :

L'infection n'aura lieu que si une quantité suffisante de leptospires pathogènes, d'une souche donnée, pénètre l'organisme. Si ceux-ci sont en nombre insuffisant, il n'y aura donc pas d'infection possible [60].

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 [28]. Par exemple, *L.interrogans serovar icterohaemorrhagiae* chez le rat et *L.interrogans serovarhardjo* chez la vache [61].

La leptospirose est une maladie à 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 [62, 20].

2.2.2.2 Facteurs dépendant de la sensibilité et de la réceptivité de l'hôte :

Des facteurs vont 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 entraîner des avortements, des naissances prématurées ou encore une faiblesse des nouveau-nés. Toutefois les données épidémiologiques montrent que ce sont généralement les adultes et jeunes adultes qui sont le plus exposés [63, 64].b
- Le statut immunitaire de l'hôte ; un hôte « naïf » vis-à-vis de l'infection ou immunodéprimé sera plus sensible à la bactérie [63, 65].
- 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*.
- 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 [64].

Le tableau (4) nous montre les principaux *sérovars* correspondant à leurs principales hôtes et à leurs hôtes accidentels.

Tableau (4): Classements des sérovars les plus fréquents correspondant à leurs hôtes principales et à leurs hôtes accidentels [11].

Sérovars	Hôte réservoir	Hôte accidentel
<i>L.Hardjo</i>	Bovins, ovins, cerfs	Ovins, chiens
<i>L.Pomona</i>	Porcs, bovins	Bovins, chiens, caprins, chevaux, chats
<i>L.Grippotyphosa</i>	Raton laveur	Bovins, petit ruminants, porcs, chiens, chevaux, chats.
<i>L.Bratislava</i>	Porcs, chevaux	Bovins, chiens
<i>L.Tarassovi</i>	Porcs	Bovins, ovins
<i>L.Canicola</i>	Chiens	Bovins, caprins, chevaux, chats
<i>L.icterohaemorrhagiae</i>	Rats	Bovins, petit ruminants, chiens, chevaux, chats.

2.2.3 Transmission directe et indirecte :

2.2.3.1 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.). 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. Par exemple la transmission par voie vénérienne c'est une voie mineure de transmission chez les bovins [2].

Dans le cas d'une transmission verticale, il a été démontré dans le cas du *sérovarhardjo*, que l'infection pouvait être transmise au fœtus in utero. Cette infection transmise peut soit provoquer un avortement, soit entraîner la naissance d'un veau qui sera infecté par la forme chronique. [66, 67].

La transmission verticale peut aussi se réaliser par le biais de l'ingestion de la sécrétion lactée. En effet, le jeune peut se contaminer lors de la prise de lait maternel, surtout en période de localisation mammaire des leptospires mais aussi en phase septicémique. Il est cependant à noter que la chute de production laitière limite l'impact de cette voie de contamination [7].

La transmission horizontale est la voie de transmission privilégiée. Les contacts entre animaux sont responsables de la majorité des nouvelles contaminations. Ces contacts peuvent se produire au sein de la stabulation, ou même en salle de traite dans le cas des troupeaux laitiers. Ces contacts entre animaux se font par l'intermédiaire d'aérosols, d'urine. Les contacts vénériens participent également à la transmission des leptospires d'un animal infecté à un animal sain [57, 68]

2.2.3.2 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 (le mode de contamination le plus fréquent), de végétaux (herbe ou de nourriture), d'un sol humide, de l'alimentation préalablement contaminée par des urines. On retrouve aussi des contaminations via la consommation de rongeurs infectés [69, 63, 28, 70].

2.2.4 Voies de pénétration :

Les voies de contamination majeures sont les voies cutanées et muqueuses. La peau macérée, lorsque le réglage de la machine à traire entraîne des phénomènes de traite humide par exemple, ou blessée est une porte d'entrée aisée pour les leptospires. De même, le contact des leptospires avec les muqueuses s'il est prolongé et étroit va être aussi à l'origine de la pénétration des bactéries à l'intérieur de l'organisme. Les muqueuses buccales, oculaires mais aussi pituitaires peuvent être alors la voie d'entrée de leptospires par le biais de gouttes d'urines aérosolisées au sein de la stabulation par exemple [38].

2.3 Diffusion des leptospires :

La présence d'animaux porteurs latents sans manifestation de symptômes est à l'origine de la migration de certains *sérovars* par le biais d'échanges commerciaux de bétail. Ainsi, il semblerait que la diffusion importante du *séovarhardjo* soit due aux migrations et importations de bovins et notamment de cheptels Prim'holstein [51]. Il est possible aussi dans le futur d'assister à l'extension de zones de certains *sérovars*. C'est le cas par exemple du *séovarpomona* qui pour l'instant ne se trouve pas présent en France mais dont la signalisation

dans les pays scandinaves fait craindre, à la faveur d'importations, un déplacement au sein de l'hexagone [7].

Aussi des leptospires des *sérogroupe* *Hebdomadis* et *Pyrogenes* ont été isolées au Zimbabwe chez des bovins à l'abattoir [71, 72], les *sérovarescanicola* et *Copenhageni* ont été isolés à partir d'urines de bovins au Brésil [73], et les *sérogroupe* *Hebdomadis*, *Autumnalis*, *Grippotyphosa* et *Canicola* ont été isolés chez des bovins en Inde [74]. A Trinidad, la sérologie montre que le *sérogroupe Icterohaemorrhagiae* est le principal *sérogroupe* circulant dans le cheptel bovin de cette île [75].

2.4 Pathogénie :

L'infection par les leptospires se fait en plusieurs étapes (figure 6). Tout d'abord, l'infection commence par une phase de contamination, puis une phase de dissémination et enfin une phase de multiplication [14].

2.4.1 Phase de contamination :

La pénétration des leptospires dans l'organisme se fait par les portes d'entrées transcutanée ou muqueuse 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 [61, 63, 76].

2.4.2 Phase de dissémination :

La phase de leptospirémie peut durer de 4 à 12 jours et à l'incubation de la maladie. Au cours de cette phase, les bactéries se disséminent dans le sang. C'est ainsi que, lorsque les signes cliniques commencent à se manifester, on trouve des bactéries partout dans l'organisme [7].

Les lésions anatomopathologiques seraient la conséquence d'une vascularite généralisée. Cette atteinte de l'endothélium vasculaire va entraîner une augmentation de la perméabilité vasculaire et une diminution de l'oxygénation des tissus. Mais la gravité des symptômes n'est d'ailleurs pas corrélée à l'importance des lésions. Une hypothèse propose que les symptômes soient la conséquence de l'action d'une endotoxine libérée lors de la lyse des bactéries. Il n'existe cependant pas de vérification expérimentale de cette théorie [34].

Après la phase de leptospirémie, les bactéries vont ensuite migrer vers les organes cibles et notamment dans les organes du système réticulo-endothélial [7].

2.4.3 Phase de multiplication :

Dans le foie infecté, se produit une prolifération des cellules de Küpffer et des cellules multinucléées apparaissent. La vascularite évoquée précédemment va entraîner un dysfonctionnement des hépatocytes se manifestant cliniquement par un ictère et des manifestations hémorragiques (défaut de synthèse des facteurs de coagulation d'origine hépatique) [7].

Les lésions provoquées par la vascularite au niveau rénal seraient responsables d'un dysfonctionnement tubulaire (tubulonéphrite interstitielle). Les leptospires vont s'accumuler dans les tubules rénaux avant d'en être éventuellement excrétés. L'animal devient alors porteur et éventuellement excréteur et ce, pendant plusieurs mois si les leptospires conservent un tropisme dans l'hôte favorable à l'excrétion [7]. Suite à cette infection tissulaire se développe une réaction immunitaire à l'origine de la phase dite immunologique. Cette phase est caractérisée par l'apparition d'anticorps circulants qui vont être à l'origine d'atteintes hépatorénales sévères associées à des signes cutanés ou encore méningés [34].

La figure (4) nous montre les différentes étapes de l'infection par les leptospires.

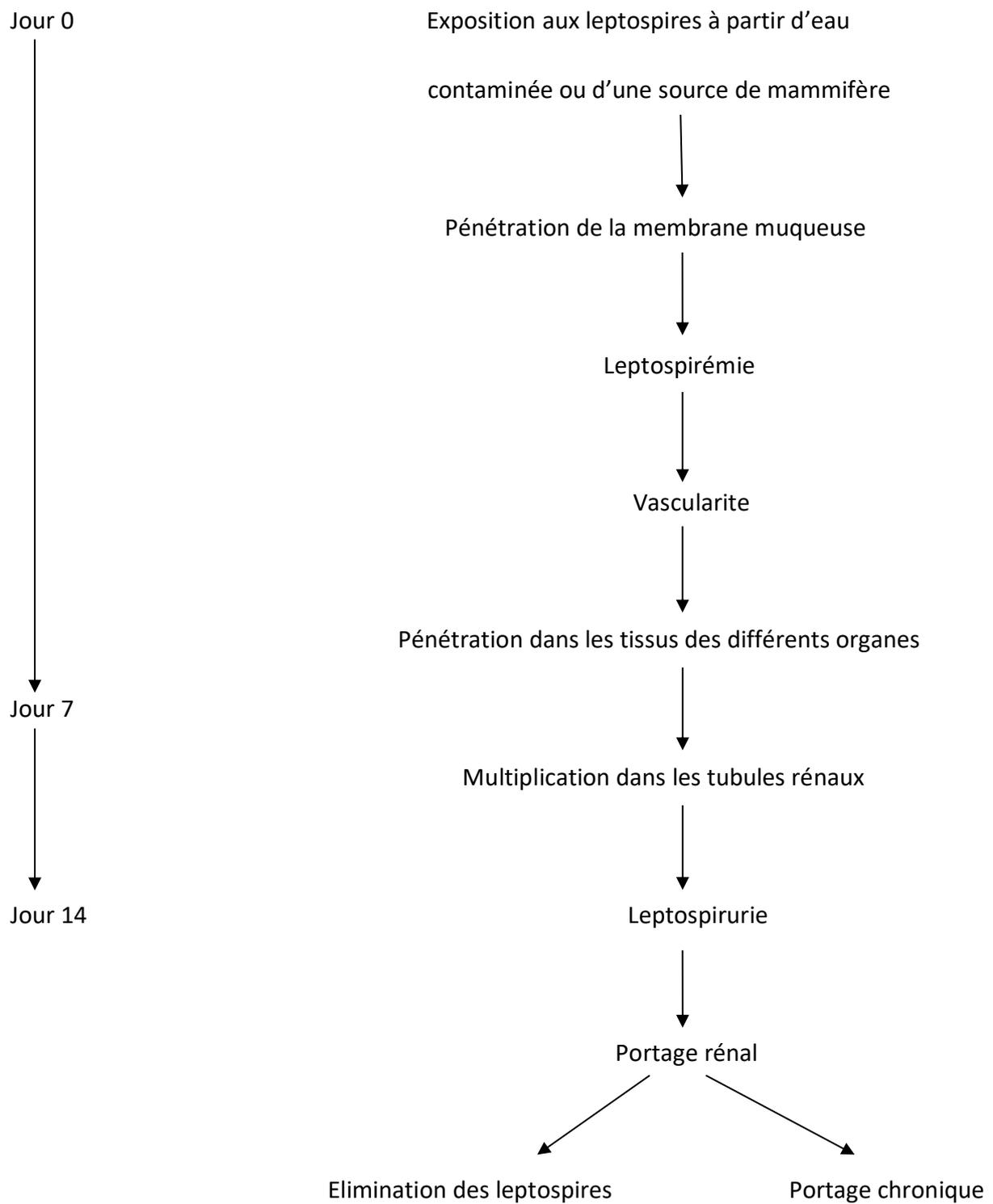


Figure (4) : Etape de l'infection par les leptospires [77].

CHAPITRE 3 :

ETUDES CLINIQUES DES LEPTOSPIRES CHEZ LES RUMINANTS

3.1 Symptômes :

3.1.1 Chez les bovins :

Aux USA, la maladie dans le bétail est principalement due aux *séovarshardjo*, *pomona* et *grippotyphosa*. Cependant, on a également isolé les *séovarscanicola*, *bratislava*, *autumnalis* et *icterohaemorrhagiae*. Les bovins constituent le réservoir du *séovarshardjo*, type *hardjo bovis* [78].

Les signes cliniques d'une leptospirose aiguë peuvent être graves chez le veau. Le *séovarpomona* est à l'origine de la plupart des cas sévères bien que d'autres *séovars* puissent causer des formes similaires. Les veaux peuvent présenter de la fièvre, une anorexie et une dyspnée, et dans les infections à *L.pomona*, un ictère, une hémoglobinurie et une anémie. La température corporelle peut brutalement augmenter jusqu'à atteindre 40,5-41°C. L'hémoglobinurie dure rarement plus de 48-72 h. L'anémie commence à diminuer au bout de 4-5 j pour disparaître 7-10 j plus tard. Le *séovarhardjo*, qui est une souche adaptée sphériquement aux bovins, ne provoque pas la forme aiguë typique. La morbidité et la mortalité sont plus élevées chez les veaux que chez les bovins adultes [78].

Chez les bovins plus âgés, les symptômes sont extrêmement variables et le diagnostic est plus difficile. Les infections enzootiques à *hardjo*, provoquant habituellement des anomalies du lait sont plus évidentes chez les bovins laitiers que chez les bovins de boucherie. Les symptômes se limitent habituellement à une baisse soudaine de la production de lait ; une crise hémolytique ne se présente pas. Le lait est épais, jaune, tâché de sang, avec de gros caillot et un comptage élevé des cellules somatiques ; la production de lait peut chuter de 10-75 % selon la souche. La mamelle est molle et flasque, ce qui est caractéristique de la leptospirose. Le niveau de production de lait peut retourner à la normale en 10-14 j, même en l'absence de traitement, cependant, les vaches présentant une forte baisse de la production laitière ne retrouveront pas toujours leur niveau optimal de production au cours de cette lactation [78].

Les formes chroniques de leptospirose se manifestent par des avortements et de la mortinatalité. Elles surviennent lors d'infections par les *séovarspomona* et *hardjo*.

L'avortement survient généralement 6-12 semaines après l'infection initiale et est plus fréquent pendant le 3^{ème} trimestre. On peut également observer de la mortinatalité ou la naissance de veaux prématurés ou de veaux faibles infectés. Une épidémie d'avortements survenant dans un troupeau est souvent le premier signe visible de leptospirose, les signes initiaux légers passant souvent inaperçus. Dans les troupeaux infectés de manière endémique, les avortements surviennent le plus souvent chez les animaux jeunes et de façon sporadique. Les veaux élevés par des vaches antérieurement infectées sont protégés par les Accolostraux jusqu'à l'âge de 6 mois. Ils possèdent généralement un taux d'anticorps similaire à celui de leurs mères. Des problèmes d'infertilité peuvent aussi être rencontrés dans les troupeaux où l'infection sévit de manière endémique, peut-être en conséquence de la localisation de l'infection à l'utérus et aux oviductes [78].

3.1.2 Chez les ovins :

Le tableau clinique de la leptospirose ovine est très variable (forme suraiguë à maladie inapparente) selon le *sérovar* infectant, l'âge de l'animal, son état physiologique, la charge infectieuse, etc.

✓ Forme aiguë :

Les cas aigus seront caractérisés par une forte hyperthermie (jusqu'à 42 °C), un ictère (jaunisse), une urine brun rougeâtre (hématurie, hémoglobinurie) évoluant vers la mort. Ces formes aiguës seront surtout fréquentes chez les jeunes. Dans le cas d'une infection proche du part (2 semaines avant et 1 semaine après l'agnelage), on note une mortalité néonatale (syndrome hémolytique de l'agneau nouveau-né) [8].

✓ Forme subaiguë :

Chez les brebis, on observe surtout un avortement en fin de gestation. Un syndrome hémolytique n'est pas toujours présent (en particulier avec le *sérovarhardjo*). Une agalaxie peut être également observée avec le *sérovarhardjo*. Cette baisse de la lactation (qui ne provoque pas une induration de la mamelle comme dans une mammite) peut provoquer la mort des agneaux (jeune).

Un ictère peut être également rencontré lors d'une parasitose sanguine, d'une intoxication par le cuivre, d'un parasitisme hépatique, d'une intoxication végétale (mercuriale), etc [8].

✓ Forme génitale :

Dans la forme génitale, le recours aux examens de laboratoire sera le plus souvent nécessaire pour identifier la cause de l'avortement. L'observation d'un syndrome hémolytique chez l'agneau nouveau-né peut aider au diagnostic différentiel [8].

3.1.3 Chez les caprins :

Les chèvres sont moins sensibles à la leptospirose que les bovins. La leptospirose caprine peut se présenter sous une forme aiguë, avec hyperthermie, anorexie, abattement, ictère et syndrome anémique ou hémorragique. Cependant, la forme chronique associée à de l'infertilité, des morts néonatales, des avortements et des chutes de production laitière survient beaucoup plus fréquemment, conduisant à d'importantes pertes économiques [13].

3.2 Lésions :

3.2.1 Lésions macroscopiques :

✓ Lésions générales :

L'examen nécrosique peut révéler un ictère généralisé, des hémorragies multiples et des pétéchies ou ecchymoses localisées à la peau, aux muqueuses, aux séreuses et aux parenchymes [79]. L'ensemble des viscères des cavités thoracique (cœur et poumons) et abdominale (estomacs et intestins) ainsi que la graisse présentent une coloration jaunâtre très nette [80].

Sur le plan cutané, on va trouver des œdèmes cutanés laissant exsuder une sérosité qui se dessèche, des lésions nécrotiques des extrémités, ou encore des ulcères de la troisième paupière [81]. Quelquefois, il y a élimination par l'anus d'un liquide sanguinolent. Lors de l'incision de la peau, on va observer un œdème diffus, jaunâtre du tissu sous-cutané. Un liquide séreux, jaunâtre peut s'échapper la cavité abdominale.

Les muscles squelettiques ont une couleur de chair cuite objectivée en incisant les masses musculaires des membres postérieurs. La rate, parfois légèrement hypertrophiée, apparaît aussi ictérique. A l'incision, on constate que l'aspect de la pulpe est normal ou légèrement moins ferme que la normale.

Dans le cas de pneumonie atypique à leptospires, les poumons sont marqués par des plages hémorragiques [7].

✓ Lésions hépatiques :

Le foie est de taille normale ou légèrement hypertrophié. Il présente une coloration plus pâle que la normale. Son parenchyme est d'aspect terreux et de couleur jaune. Le foie peut présenter une accentuation de la lobulation. La vésicule biliaire à un aspect caractéristique elle est distendue par une bile pâteuse de couleur noir brillant [80]. Les lésions hépatiques sont corrélées à l'atteinte des systèmes enzymatiques hépatiques [7].

✓ Lésions rénales :

Les reins vont présenter un aspect caractéristique. Leur surface est hétérogène, elle varie du brun foncé au noir avec de petites zones nécrotiques plus sombres. Morphologiquement, les reins sont souvent tuméfiés, hypertrophiés et paraissent congestionnés. Ils peuvent même apparaître hémorragiques. La zone corticale est foncée et le calice est ictérique. La vessie, quant à elle, est distendue par une urine sombre [7].

✓ Lésions fœtales et placentaires :

En règle générale, les lésions observées sur les avortons sont non spécifiques et résultent essentiellement de l'autolyse. Parfois pour les avortons dans le dernier stade de gestation, on peut observer un ictère des tissus sous-cutanés.

Pour les fœtus nés vivants, au contraire, on va observer des lésions similaires à celles produites par l'anoxie, c'est-à-dire des pétéchies sur la surface du thymus, de la thyroïde, des poumons, du cœur et de la plèvre pariétale. Des cas de lésions vasculaires sévères ont été rapportés dans le cas de fœtus avortés par *L.hardjo* ou *L. icterohaemorrhagiae* essentiellement dans le foie mais aussi à un moindre degré, dans les méninges cérébrales et les septainter lobulaires des poumons. Il se produit alors une congestion vasculaire, une nécrose et une hémorragie périvasculaires [7]. Dans les cas d'avortements à *L.pomona*, les cotylédons peuvent apparaître jaunâtres et avasculaires de façon uniforme [82].

3.2.2 Lésions microscopiques [18]:

Ces lésions se trouvent essentiellement dans le foie et dans les reins, les lésions hépatiques sont celles d'une hépatite dégénérative. Les hépatocytes vont présenter un aspect dégénéré : le cytoplasme de ces cellules est envahi de granules éosinophiliques. Le noyau est petit, rétracté ou lysé. Il peut arriver que les hépatocytes soient binucléés. Certains hépatocytes vont présenter des noyaux pycnotiques ou caryolytiques ainsi que des cytoplasmes irréguliers.

Il existe des zones de nécrose focales qui sont entourées d'infiltration de cellules lymphatiques. On trouve aussi souvent une choléstase intra-hépatique.

Les reins sont le siège d'une néphrite interstitielle aiguë ou subaiguë. Le réseau capillaire rénal est congestionné, et à un infiltrat cellulaire inflammatoire à cellules mononucléées est présent. L'espace interstitiel est envahi par des cellules inflammatoires (monocytes, macrophages, plasmocytes, lymphocytes). Les tubules contournés proximaux et distaux présentent également des lésions sous forme de cellules dégénérantes, de granulations hyalines ou de cellules nécrosées. Il n'y a pas de lésions observées usuellement sur le glomérule.

3.3 Diagnostic :

3.3.1 Diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique est très difficile à établir en raison de la grande diversité des tableaux cliniques que possède la leptospirose (prostration, fièvre, anémie, ictère). Cependant, des éléments épidémiologiques peuvent orienter ce diagnostic clinique ; en effet, en présence d'élevages infestés de rats, lors de contacts avec des eaux douces qui abritent des rongeurs ou lors de pâture sur des parcelles où vivent de nombreux micromammifères, la suspicion clinique de leptospirose est possible. D'autre part, la catégorie d'animaux atteints va aussi pouvoir orienter le diagnostic clinique ; ainsi, si les animaux touchés sont des animaux jeunes ou nouvellement introduits dans le cheptel, on peut alors suspecter une pathologie infectieuse de type leptospirose [15]. Enfin 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 [28, 83].

3.3.2 Diagnostic nécropsique :

Ce diagnostic va se faire à l'observation des lésions post-mortem décrites auparavant dans cette étude. Cependant, ces lésions ne seront observables que dans les cas d'épisodes aigus. C'est ainsi que de nombreuses formes de leptospirose, même mortelles ne seront pas caractérisées par des lésions nécropsiques caractéristiques et franches [7].

3.3.3 Diagnostic différentiel :

En ce qui concerne les formes aiguës, le syndrome ictérohémorragique est caractérisé par une hépatonéphrite. Les symptômes principaux d'hépatonéphrite qui sont l'ictère et l'urine foncée doivent être différenciés d'autres maladies infectieuses telles que la piroplasmose. Il faut aussi penser à une origine toxique. C'est ainsi qu'une intoxication par le cuivre peut présenter un tableau clinique similaire [15]. Dans le cas des formes chroniques, le diagnostic différentiel doit prendre en compte les différentes causes d'avortements et/ou de troubles de la fertilité. Ainsi en cas d'avortements, on pourra penser à des maladies infectieuses incluant bien évidemment la leptospirose mais aussi la brucellose, la salmonellose, la néosporose ou encore la fièvre Q. Il faudra aussi prendre en compte les causes d'avortements autres qu'infectieuses, telles que les causes mécaniques ou encore iatrogènes, même si elles sont bien moins fréquentes que les causes infectieuses [84].

3.3.4 Diagnostic de laboratoire :

Ce diagnostic de laboratoire va comprendre plusieurs types de méthodes. Il va ainsi être possible de mettre en évidence directement l'agent pathogène. De manière indirecte, il va être possible de réaliser des examens non spécifiques tels que les examens hématologiques ou biochimiques. Les examens spécifiques vont faire intervenir les réactions immunitaires et notamment, les réactions humorales [7].

3.3.4.1 Diagnostic direct:

3.3.4.1.1 Isolement du germe :

En absence de traitement antibiotique ,les leptospires peuvent être facilement isolés à partir du sang ou du liquide céphalorachidien pendant les 12 premiers jours de la maladie surtout avant le 5eme jour .A partir de la 3eme semaine ,les leptospires persistent uniquement dans l'urine et l'humeur aqueuse, l'excrétion urinaire pouvant durer un mois ,ou parfois beaucoup plus, chez l'homme [85].

3.3.4.1.2 Technique :

3.3.4.1.2.1 Hémoculture :

L'isolement des germes par hémoculture doit être effectué sur plusieurs prélèvements de sang, car la présence des leptospires dans le sang est intermittente, les bactéries ne sont pas visibles à l'examen direct du fait de leur faible nombre [85]. Les prélèvements de sang doivent

comporter au moins 1 ml de sang veineux et doivent être recueillis sur des tubes EDTA ou héparine.

3.3.4.1.2.2 La culture :

Ne permet donc pas un diagnostic rapide, cependant l'obtention d'une culture est un critère de certitude. La souche peut alors être identifiée en fonction de ses caractères antigéniques ou de ses critères génétiques par AP-PCR (PCR réalisée avec diverses amorces arbitraires) ou par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) [86]. La culture bactérienne est également déconseillée dans un but diagnostique car elle est longue et difficile à réaliser.

3.3.4.1.2.3 La coloration de Levatidi :

Une autre méthode de détection lors de l'observation au microscope de coupes tissulaires est la coloration de Levatidi qui correspond à une imprégnation métallique [87]. L'inconvénient de cette méthode est qu'elle nécessite l'utilisation de prélèvements non-autolysés.

3.3.4.1.2.4 La bactérioscopie :

C'est ainsi que la bactérioscopie au moyen de microscope à fond noir n'a qu'une valeur d'orientation et doit être confirmée par la culture. La technique de microscopie sur fond noir est déconseillée car son manque de sensibilité et de spécificité la rend peu fiable.

3.3.4.1.2.5 Immunohistochimiques et d'immunofluorescence directe :

Les techniques immunohistochimiques et d'immunofluorescence directe peuvent être intéressantes mais manquent de sensibilité et sont peu disponibles en routine.

3.3.4.1.3 Polymerase Chain reaction (PCR) :

Les progrès de la biologie moléculaire présentent un intérêt évident. Le développement de la PCR permet un diagnostic précoce avec une forte sensibilité. Cette méthode est de plus en plus utilisée [87], elle permet d'amplifier en quelques heures un segment d'ADN qui sera recopié en plusieurs millions de copies [88]. Cette technique semble pouvoir apporter beaucoup au diagnostic de la leptospirose. L'amorce utilisée est composée de 331 paires de bases appartenant au gène rrs codant pour l'ADN ribosomal 16s [89].

En effet, cette méthode permet notamment de distinguer les formes pathogènes des formes saprophytes [14]. De plus, le diagnostic va pouvoir se faire très rapidement. L'autre intérêt est qu'il n'est pas nécessaire d'avoir des prélèvements intacts. Ainsi les prélèvements

peuvent être envoyés au laboratoire sans se soucier des délais ni de l'état de conservation des organes avant autopsie [15]. Enfin, cette méthode peut être utilisée sur des patients ayant déjà reçu un traitement antibiotique [14].

L'ADN des leptospires peut être extrait du sang, du lait, de l'urine, de l'humeur aqueuse, de la semence de taureau ou encore du LCR [14]. Dans le sang, il faudra éviter d'utiliser des milieux héparinés car ils vont risquer de diminuer la sensibilité de la PCR [17].

Dans la semence de taureau, une étude sur 26 sérovars de *L.interrogans*, *L.borgpetersenii*, *L.santarosai*, *L.noguchii* et *L.biflexa* a permis d'amplifier les 26 souches à partir de 100 bactéries/mL. A l'aide d'endonucléases, tous les sérovars ont pu être classés en huit groupes distincts [90]. La comparaison réalisée entre des PCR, des cultures réalisées sur semence et des sérologies a permis de mettre en évidence la plus grande sensibilité de la PCR par rapport aux cultures et aux sérologies. En effet, quand 80% des échantillons de sperme sont positifs à la P.C.R., seulement 25% à 45% des sérologies le sont. Les cultures restent négatives mais cela peut s'expliquer par la contamination des prélèvements de semence par d'autres bactéries qui inhibent la croissance des leptospires [91]. D'autres études menées sur le sérovar *hardjobovis* ont montré sensibilité plus élevée de la PCR par rapport aux méthodes d'immunofluorescence ou la culture [92].

Dans l'urine, il est possible de réaliser des PCR. Cependant, la présence d'inhibiteurs nécessite d'utiliser une PCR immunomagnétique ou MIPA (magnetic immuno PCR assay). La méthode MIPA a été testée et a permis de mettre en évidence 76% de cultures d'urine positives [93].

La PCR a été aussi comparée aux méthodes d'observation au moyen du microscope à fond noir notamment. Ces études révèlent la sensibilité plus élevée de la PCR aussi bien sur sang que sur urine ou lait [94]. La PCR va aussi permettre de différencier les souches de leptospires des autres spirochètes telles que les *Borrelia* par exemple [95].

Cette technique est donc très sensible et extrêmement spécifique. Cependant sa complexité nécessite qu'elle soit réalisée et interprétée à la lueur de connaissances de laboratoire solide [7].

3.3.4.2 Diagnostic indirect :

L'identification indirecte des leptospires passe par la détection d'anticorps antileptospire 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 [20].

3.3.4.2.1 Diagnostic indirect non spécifique :

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 [2].

3.3.4.2.1.1 Modifications hématologiques:

Les modifications observées à l'hématologie sont le reflet de l'inflammation provoquée par la bactérie [2].

✓ Modifications leucocytaires :

L'infection aiguë de leptospirose entraîne également une leucopénie transitoire suivie par une leucocytose qui concerne essentiellement la lignée granulocytaire [18]. On observe une neutrophilie, lymphopénie et monocytose [2].

✓ Modifications des globules rouges :

On peut trouver des perturbations dans les lignées érythrocytaires. Ainsi, les phases aiguës de leptospirose peuvent entraîner une anémie régénérative normochrome et modérée (chez les bovins, une anémie modérée équivalent à un hématocrite de 25 à 30%). Cette intensité de l'anémie est souvent associée à la gravité de l'évolution [18]. L'hémolyse est assez fréquente à la suite de la libération de toxines par la bactérie [96].

✓ Modifications des plaquettes :

Cette modification se manifeste essentiellement par une thrombocytopénie, dans les trois à cinq premiers jours de l'infection. Elle touche entre le quart et la moitié des animaux atteints de leptospirose en phase aiguë. La conséquence de cette thrombocytopénie chez certains animaux est une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) [25]. Cependant les résultats d'un bilan hématologique doivent être interprétés avec prudence. En effet, les modifications des valeurs ne sont en aucun cas significatives d'une leptospirose et ne sont pas systématiques dans toutes les infections à leptospire [18].

3.3.4.2.1.2 Modifications biochimiques :

Ces modifications biochimiques traduisent le tropisme des leptospires pour leurs organes cibles ; ainsi, les paramètres modifiés vont signifier les insuffisances organiques produites par la maladie au niveau du foie et des reins [15].

✓ Modifications des paramètres rénaux :

Dans les cas d'atteinte aiguë ou chronique, on note une augmentation nette de l'urémie et de la créatinémie. La kaliémie sera augmentée uniquement lors des atteintes aiguës, alors que l'on notera une hyperphosphorémie et une hypocalcémie lors d'atteintes chroniques [15].

✓ Modifications des paramètres hépatiques :

En phase aiguë, les principales modifications vont concerner les marqueurs de la cytolysé hépatique. Ces dommages hépatocellulaires seraient dus à l'action directe des toxines de leptospires ou à la persistance de ces dernières dans le foie [97]. On peut noter aussi une augmentation de la bilirubine conjuguée qui signera un ictère hémolytique souvent d'origine hépatique ou encore une augmentation de la bilirubine totale mettant en évidence une affection hépatobiliaire. Les acides biliaires peuvent se trouver aussi augmentés, signe d'une cholestase hépatique [15].

✓ Autre modification des paramètres biochimiques:

La myosite se traduit sur la biochimie par 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. 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 [2].

3.3.4.2.1.3 Modifications urologiques :

La principale modification est lors de l'observation de cylindres dans le culot urinaire. On n'observe pas de modifications de l'albuminurie qui reste constante. Les leptospires vont s'accumuler dans l'urine. Cependant, le portage rénal, bien toléré par l'animal, ne va pas entraîner de modifications significatives des paramètres urinaires [15].

Chez les bovins 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 [98,96]. Finalement l'analyse des urines révèle des modifications semblables que ce soit chez l'Homme ou l'Animal [2].

3.3.4.2.1.4 Apport de l'imagerie :

Les examens d'imagerie sont peu informatifs 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 rarement entreprise chez les ruminants [2].

3.3.4.2.2 Diagnostic indirect spécifique :

La difficulté de réaliser les tests bactériologiques a poussé à se tourner vers les réactions sérologiques comme moyens de diagnostic. Il va être possible de mettre en évidence des anticorps dans le sang de l'animal atteint dans les 8 à 10 jours qui suivent l'apparition des symptômes, soit 10 à 12 jours après l'infection [7].

Lorsque des formes aiguës sont suspectées l'antibiothérapie sera donc souvent débutée avant même d'avoir reçu la confirmation par les tests sérologiques. Il faudra réaliser deux prélèvements espacés de 8 à 10 jours pour 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 [20].

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 [20].

✓ Le test de micro agglutination (M.A.T) :

Le MAT ou test d'agglutination microscopique correspond à l'ancienne « réaction d'agglutination-lyse ». Ce test de micro agglutination permet de déterminer le *sérogroupe* d'origine de la souche infectante [99]. Il 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 vivante 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. 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. Comparativement au test ELISA, le MAT devient positif un peu plus tardivement [2]. Une réaction sera considérée comme positive si, à une dilution donnée et pour l'antigène testé, au moins 50% des leptospires sont agglutinés (la lecture est assurée par comparaison avec un antigène témoin qui fixe le seuil de positivité).

✓ Interprétation du MAT :

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.

Chez les bovins, 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 aigüe 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 [100].

Il est possible de rencontrer des réactions croisées entre *sérovars*, ce qui est une limite de la sérologie. Ces réactions croisées peuvent être expliquées par l'existence de coagglutinines dans le sérum. Les réactions croisées vont diminuer avec le temps écoulé depuis l'infection ainsi seul un sérum tardif va permettre d'identifier certainement une souche [18].

Dans les cas de troubles chroniques, il va être souhaitable de privilégier le diagnostic de troupeau. En effet, le diagnostic individuel est très difficile et notamment dans les cas d'avortements [101]. Pour confirmer une suspicion lors d'avortements, il faudra ainsi tester au moins 10 animaux et au mieux 10% du cheptel [102].

✓ Le test ELISA :

L'ELISA (Enzym Linked ImmunoSorbent Assay) est une méthode immuno-enzymatique qui se sert d'un marqueur du même nom pour mettre en évidence la liaison anticorps-antigène. L'antigène utilisé à l'origine était issu de la souche *L.biflexa sérovarpatoc* ayant subi un traitement au formaldéhyde et ayant été chauffée [41]. Les résultats de l'ELISA sont objectivés au moyen d'un photomètre [16].

Des études ont été menées pour tester les antigènes utilisés comme réactifs. Ainsi on s'est intéressé aux antigènes provenant de l'enveloppe externe de *L.interrogans sérovarhardjo* types *hardjoprajitno* et *hardjobovis*. Leur utilisation est simple et facile à reproduire. De surcroît, l'utilisation de ces antigènes ne présente pas de risque pour les utilisateurs [103].

Il est possible d'utiliser pour la méthode ELISA des anticorps monoclonaux spécifiques qui vont réagir contre un épitope donné provenant d'anticorps liés aux antigènes testés. Dans l'étude présentée, les antigènes étaient issus de cellules entières tués des *sérovars canicola, copenhageni, grippotyphosa, hardjobovis, pomona et sejroe*. Des études ont montré l'intérêt de ces anticorps monoclonaux dans la réalisation des tests ELISA [104-105, 106]. Ainsi par exemple, l'utilisation d'anticorps monoclonaux de souris dirigés contre des immunoglobulines IgG1 bovines et conjugués à la peroxydase de raifort a été utilisée et a été incorporé dans un test ELISA qui a montré une sensibilité de 93,5% et une spécificité de 94,7% [107].

Notamment, l'ELISA est utilisée pour la détection des *sérovarspomona* et *hardjo* [108] et de nombreux tests ont été commercialisés pour diagnostiquer ces *sérovars*. Pour le *sérovargrippotyphosa*, la comparaison des tests ELISA et M.A.T. a révélé une sensibilité inférieure de l'ELISA et une spécificité équivalente [109]. Cependant, en dehors du cas du *sérovargrippotyphosa*, cette méthode présente une meilleure sensibilité au M.A.T., elle est de plus facile à réaliser, rapide et objective. Ce test reste donc actuellement essentiellement un test de dépistage mais ne permet pas de mettre en évidence la souche de leptospires responsable de la maladie [7].

✓ La réaction de fixation du complément :

Elle utilise en général l'antigène *L.biflexa patoc merthiolaté*. Le test consiste à associer le sérum à tester, le complément et l'antigène puis après incubation du mélange, on y ajoute un système hémolytique révélateur comprend des globules rouges et des anticorps anti-globules rouges. La lecture du test est fondée sur l'observation d'une hémolyse, l'absence d'hémolyse signe alors la présence d'anticorps anti-leptospire [16].

Cette méthode est beaucoup moins sensible que le test de microagglutination. Il semble que les anticorps intervenant dans la réaction de fixation du complément ne sont présents que pendant une courte période. Ainsi pour obtenir une réaction de fixation du complément chez les bovins, il faut l'effectuer pendant les dix premiers jours de la maladie [110].

✓ L.A.T. ou latex agglutination test :

Ce test semi-quantitatif est utilisé en médecine humaine et vétérinaire pour la détection des anticorps anti-leptospires. Le principe est de mélanger un volume équivalent de sérum à tester et de particules de latex sensibilisés, après agitation du milieu on va y ajouter du sérum hyper-immun-anti-leptospirosique de lapin comme contrôle positif et comme témoin négatif, on utilise du PBS (solution saline de phosphate tamponné) et du sérum de lapin sain. Des études ont été effectuées en vue de comparer son efficacité à celui du test ELISA. Sur une population de 65 animaux testés de manière indifférenciée (bovins et chiens), 63,1% sont testés positivement avec L.A.T. et 69,2% le sont avec l'ELISA .Le test ELISA reste donc plus sensible que le L.A.T. mais la rapidité (les résultats peuvent être obtenus en deux à dix minutes après le début des analyses), la simplicité et le moindre coût du L.A.T. explique l'intérêt de son utilisation pour le dépistage de la leptospirose [111].

✓ Test d'agglutination macroscopique :

Ce test utilise essentiellement le *sérovarpatoc*, chauffé et formolé. Il est peu utilisé car réputé peu sensible. Cependant, des études récentes ont montré qu'il avait une sensibilité et une spécificité équivalentes au test ELISA mais qu'il restait cependant réactif moins longtemps post-infection que l'ELISA ou le M.A.T [112, 113]. En effet, le test d'agglutination macroscopique ne détecte que les IgG alors que l'ELISA ou le M.A.T. détecte les IgG mais aussi les IgM [16].

✓ MCAT ou micro capsule agglutination test :

Ce test utilisant un polymère synthétique a été démontré comme plus sensible que le M.A.T. ou l'ELISA au cours des premiers jours de la phase de l'infection leptospirosique. Son

avantage est qu'il peut être aisément standardisé d'une espèce à l'autre sans avoir à prendre en compte des modifications quant à la composition du sérum [16].récapitule les techniques de diagnostic indirectes et directes à notre disposition ainsi que leurs caractéristiques.

Tableau (5): Tests disponibles pour le diagnostic indirect et direct de la leptospirose, avantages et inconvénients, sensibilité et spécificité [96].

Test	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
MAT	90%	>90%	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%	Rentable, peut être fait sans lecteur ELISA	Difficile, usage vétérinaire seulement
IgM ELISA (Tests)	>90%	88-95%	Rentable et rapide (1-2h)	Sérologie
IgG ELISA	90%	95%	Rentable et rapide	Complicés pour les réponses immunes précoces
Culture	5-50%	100%	Diagnostic de certitude si croissance Homme et animal	Lent et difficile
Microscopie à fond noir	10 ⁴ bactéries/ml	Faible, confusion possible	Rapide, diagnostic précoce Homme et animal	Peu fiable, nécessite confirmation
PCR en temps réel	100%	93%	Diagnostic précoce Homme/animal	Nécessite de l'expérience matériel coûteux, seulement quelques tests validés

3.3.5 Stratégie de diagnostic :

Le diagnostic de laboratoire est une étape incontournable dans la mise en évidence de la leptospirose. Les méthodes de mise en évidence par isolement ne sont cependant que difficilement envisageables en pratique car la culture et l'identification des leptospires sont très

difficiles à réaliser. La P.C.R. est beaucoup plus fiable. Le problème réside cependant dans la nature du prélèvement à réaliser. Actuellement, il semblerait que, lors d'avortement ce soient les cotylédons placentaires qui soient les prélèvements de choix [18].

Quelles que soient les méthodes utilisées, leur interprétation doit être faite en fonction de la situation épidémiologique et clinique [114]. 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 [2]. 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 [98].

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

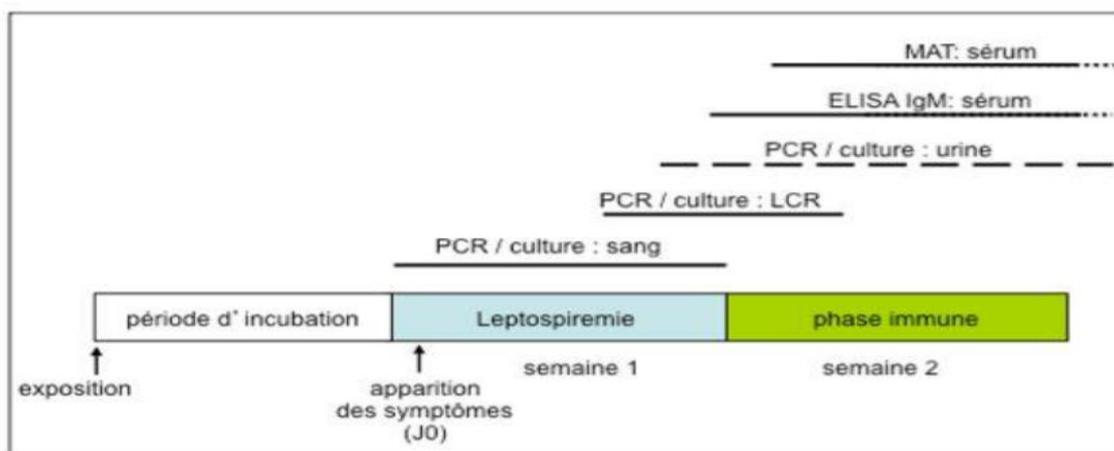


Figure (5) : Prélèvements et réalisation du test adapté en fonction de la cinétique de l'infection [115].

CHAPITRE 4 :

LA LUTTE CONTRE LA LEPTOSPIROSE CHES LES RUMINANTS

4.1 Traitement de la leptospirose chez les ruminants :

Le traitement de la leptospirose est double. Il faut associer une antibiothérapie et un traitement de soutien (symptomatique).

4.1.1 Antibiothérapie :

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 (, bovins, ovins, etc.), il est important d'insister sur les mesures sanitaires permettant de diminuer la pression infectieuse et de ne réserver l'usage des antibiotiques qu'à certaines situations épidémiologiques, telles que : troupeaux à faibles effectifs, cas d'infections aiguës et sévères [100, 116].

Toutefois, dans un souci de protection du troupeau et de la santé humaine, l'antibiothérapie peut s'avérer nécessaire [117]. 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 [116].

Chez les ruminants 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 [32, 61]. Les antibiotiques chez les ruminants 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 [116].

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, entraîne 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 [118].

Le tableau (6) est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose.

Tableau (6): Posologies de traitement de première intention dans le cas d'un ruminant atteint de leptospirose [44].

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	2.2mg/kg	SC	24h	5

4.1.2 Mesures de soutien :

Globalement 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 [2].

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

- Traitement des formes respiratoires

Les manifestations pulmonaires comme une dyspnée, hémoptysie peuvent être traitées par une administration de 500mg de méthylprednisolone par voie IV [119, 50].

- Traitement des troubles hémostatiques

L'hémorragie demande une transfusion de plasma frais congelé et de concentré globulaire, un taux de prothrombine bas nécessite l'administration de vitamine K. Le choc cardio-vasculaire requiert une injection de médicaments vasoactifs. Enfin les douleurs sont traitées par des antalgiques [119, 50].

4.2 Prévention de la leptospirose chez les ruminants:

La prophylaxie comprend à la fois un volet sanitaire et un volet médical qu'il est nécessaire d'associer pour mettre en place une protection efficace contre la leptospirose.

4.2.1 Prophylaxie sanitaire :

Dans le cas d'élevage infecté, dans un premier temps, il va être nécessaire de mettre en place une lutte active contre les animaux porteurs pour éviter que ces animaux ne transmettent la maladie [120].

Tout d'abord, il va falloir isoler les animaux porteurs excréteurs. Il s'avère cependant que ces animaux sont pour la plupart sérologiquement muets, cet isolement va donc être difficile à réaliser en pratique. De même, les animaux sains doivent être mis à l'écart des environnements à risque et des sources d'eau. Il est nécessaire de procéder à une désinfection avec du nitrate de chaux des locaux d'élevage et de proposer un traitement médicamenteux à l'ensemble des animaux du cheptel [81].

Dans un second temps, la lutte doit se porter sur l'élimination des réservoirs de la maladie représentés par les espèces de la faune sauvage. La lutte contre les petits mammifères va permettre de limiter le risque de contamination des bovins et va aussi faire diminuer la pression infectieuse dans l'environnement et notamment dans l'environnement hydrique. Cependant, cette lutte contre les réservoirs ne permet jamais d'éliminer totalement le risque causé par la faune sauvage. Les voies de lutte contre ces réservoirs sont de façon pratique des campagnes de dératisation ou de désinfection de l'environnement. Il va être aussi nécessaire de gérer l'environnement, source de persistance des bactéries excrétées dans le milieu extérieur. Cette gestion va passer par la mise en place d'un écoulement efficace des eaux usées au sein des stabulations contenant des animaux infectés. De plus, il va falloir aussi assainir les pâtures où se trouvent des animaux excréteurs les leptospires cet assainissement va comprendre un drainage des pâtures puis l'épandage de substances stérilisantes telles que le nitrate de chaux, la cyanamide calcique ou encore des superphosphates [7].

La prophylaxie sanitaire compte aussi un volet associé à la gestion du risque lors du transport de bovins. Ainsi, Selon le code international sanitaire, lors d'échanges internationaux, il doit être procédé à un dépistage sérologique caractérisé par deux tests de microagglutination réalisés à trois semaines d'écart avec une titre seuil de positivité supérieur à 100. Ce dépistage sérologique est associé à deux injections de dihydrostreptomycine à quinze jours d'écart [121]. Cependant, le dépistage sérologique peut poser des difficultés du fait de la grande variabilité des antigènes utilisés dans le M.A.T. d'un laboratoire à l'autre.

Un dernier aspect de cette prévention sanitaire correspond à l'information des acteurs qui participent au contrôle de la maladie tels que les vétérinaires, les médecins, les laboratoires. Il est nécessaire enfin d'alerter les populations à risque du caractère zoonotique de la maladie

4.2.2 Prophylaxie médicale (vaccination) :

Dans les zones où la pression infectieuse entraînée par les leptospires est trop forte, la prophylaxie médicale s'avère fort utile pour juguler la leptospirose.

4.2.2.1 La préparation et caractéristique de vaccin :

La préparation vaccinale est toujours établie selon le même modèle. Les vaccins sont obtenus à partir de souches de leptospires cultivés sur un milieu sans albumine. Ces souches sont ensuite inactivées par le phénol ou le formol [122]. Les doses vaccinales sont ensuite adjuvées à l'aide d'hydroxyde d'aluminium. Des nouveaux vaccins sont actuellement en cours de réalisation qui utilisent des extraits cellulaires comme agents actifs. 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 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*. La protection contre l'excrétion urinaire n'est pas systématique [7]. 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 [26]. On trouve beaucoup de vaccins comportant plusieurs valences. Ainsi aux U.S.A., on trouve de façon commune des vaccins pentavalents comportant les *sérovars pomona, grippotyphosa, canicola, icterohaemorrhagiae et hardjo*.

Le tableau (7) présente les principaux vaccins disponibles comportant une protection contre le *sérovar hardjo*.

Tableau (7): Principaux vaccins disponibles aux Etats-Unis comportant une protection contre le sérovar hardjo [123].

	Spirovac®	LeptoBovHB®	VL5 SQ®	Vira Shield 6+L5®
Laboratoire Fabricant	Pfizer Animal Health	Schering Plough Animal Health	Intervet	Novartis Animal Health
Sérovars hardjo	<i>L.hardjobovis</i>	<i>L.hardjobovis</i>	<i>L.hardjoprajitno</i>	<i>L.hardjobovis</i>
Origine de la Souche	Australie	Australie	Europe	U.S.A.
Association à d'autres valences dans la préparation vaccinale	Oui	Non	Oui	Oui
Durée de l'immunité induite	12 mois	12 mois	Pas de données	Pas de données

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) [124]. Il s'agit d'un vaccin monovalent inactivé, protégeant contre *Leptospira borgpetersenii* sérovarhardjo et probablement de manière plus large contre Sejroe. La vaccination consiste en une administration d'une dose de 2 ml par voie sous-cutanée [125, 126]. La vaccination contre la leptospirose, comme pour toute autre vaccination, se fera sur des animaux en parfait état de santé et correctement déparasités. D'autant plus que parfois, l'utilisation de vaccins vivants atténués peut provoquer un stade transitoire d'immunosuppression après immunisation [10, 127].

4.2.2.2 Les indications et intérêts de la vaccination chez l'animal :

La vaccination des animaux domestiques est recommandée par le vétérinaire lorsque le risque d'exposition à la maladie est important. L'objectif de la vaccination animale est surtout collectif, il permet de faire diminuer la pression infectieuse d'un *sérogroupe* [126]. 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

✓ Schéma vaccinal :

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 [125].

✓ Limite de 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 large protection. Chez les bovins il est difficile d'apprécier les effets bénéfiques de la vaccination contre le *sérovarhardjo*, étant que celle-ci est pratiquée de façon aléatoire [126].

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 [124].

La vaccination diffère de pays à un autre. En France le vaccin contre les leptospiroses des bovins, petits ruminants ne possède pas une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ce qui représente une contrainte majeure à la lutte contre la leptospirose chez les animaux de rente [144], alors que des pays comme les Etats-Unis, le Brésil, les Pays-Bas, le Royaume-Uni, l'Espagne, le Portugal ou encore l'Italie utilisent la vaccination à grande échelle dans le cheptel bovin et/ou porcin.

Il existe différents vaccins commercialisés pour les bovins, certains incluant les valences *Canicola*, *Grippotyphosa*, *Hardjo*, *Icterohaemorrhagiae* et *Pomona*, d'autres sont bivalents et incluent les valences *Hardjo* et *Pomona*. Une des limites à l'utilisation de ces vaccins est qu'ils ne protègent que contre quelques sérogroupes et n'empêchent pas l'infection par des sérogroupes non inclus dans la préparation vaccinale [145].

4.3 Antibioprofylaxie en médecine vétérinaire :

L'antibioprofylaxie 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 coûteux, 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 [116, 128 ,96].

CHAPITRE 5 :

ASPECT ZOONOTIQUE (ANTHROPOZOONOSE)

5.1 Introduction :

La leptospirose est la maladie zoonotique la plus répandue dans le monde en raison du grand nombre de mammifères réservoirs, sauvages ou domestiques, qui peuvent être porteurs de la bactérie. Elle provoque plus de 1 millions de cas et responsable d'environ 60 000 décès par an. Les agents responsables sont les leptospires avec de très nombreux *Sérovars*. L'homme est alors contaminé, soit Directement au contact d'un rongeur ou de ses excréments, ou le plus souvent indirectement par contact avec de l'eau souillée [3, 115, 20].

5.2 Sources d'infection pour l'homme :

La contamination se fait principalement par les eaux douces souillées par les urines des animaux réservoirs comme les rongeurs dont le rat [129]. La transmission de la leptospirose a lieu durant toute l'année, particulièrement pendant la saison des pluies, avec une accentuation des nombres de cas suivant les mois de fortes précipitations. Les cyclones et inondations provoquent des déplacements des rongeurs, réservoirs de la leptospirose, ce qui favorise la distribution et la survie des leptospires par les eaux [46]. L'accumulation des ordures dans l'environnement engendre l'accumulation de rongeurs et peut être à l'origine d'épidémie. La disparition de période de gel favorise la survie des leptospires car cela permet une régulation de la population des rongeurs.

Les périodes de sécheresse ne sont pas favorables à la survie de la bactérie. Cependant les rongeurs restent toujours proches d'un point d'eau et permettent donc la dissémination des leptospires d'où le risque d'infection modérée et/ou élevé. Les conditions les plus favorables à une recrudescence sont une chaleur estivale élevée avec de fortes précipitations orageuses. Les zones géographiques qui présentent régulièrement des taux d'incidence doubles de la moyenne sont généralement caractérisées par un réseau hydrographique important [46].

L'ensemble du spectre animal est touché mais les principaux réservoirs de la leptospirose sont les rongeurs avec le rat d'égout (*Rattus norvegicus*), rat musqué, ragondin, le campagnol puis les animaux domestiques (le chien, le hérisson) et les animaux d'élevage (les porcs, bovins et équins) [48].

Cette spécificité réservoir/sérovar n'est pas exclusive et de nombreuses espèces animales peuvent être des réservoirs pour de nombreux sérovars différents [50].

La figure (6) nous résume les différents réservoirs et sources d'infection chez l'homme [130].

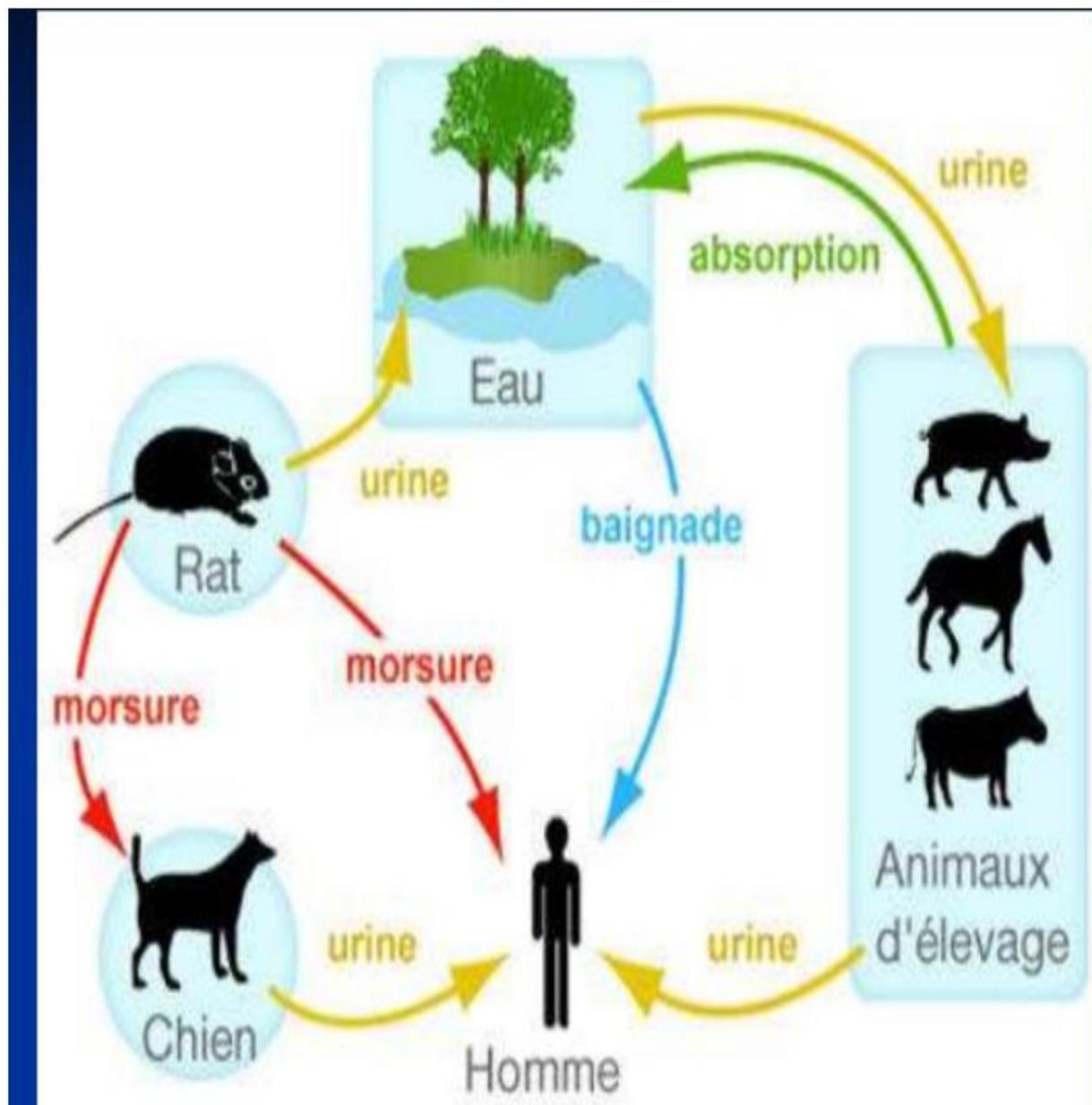


Figure (6) : Réservoirs et sources de la leptospirose pour l'homme [130].

5.3 Fréquence et répartition de la leptospirose en Algérie (ex ville de Tlemcen) :

5.3.1 Fréquence et répartition annuelle de la leptospirose entre l'année 2000 et 2014 à Tlemcen :

À travers 30 observations de leptospiroses colligées au service des maladies infectieuses CHU Tlemcen.

Dans la série 76,66% des cas (23 malades) étaient de sexe masculin, alors que les femmes représentaient 23.33% des cas (7 malades). L'âge moyen de nos malades était de 45.03 ans, avec des extrêmes de 20 et 76ans, et un pic de fréquence entre 30 et 35 ans. Les cas se sont déclarés à n'importe quel moment de l'année, cependant 12 malades (soit 40% des cas) ont été colligés pendant le printemps.

Le risque de leptospirose est majoré par l'existence de lésions cutanées ou de projections au niveau des muqueuses ou lorsque l'activité s'effectue dans une zone connue pour le risque de contamination [130].

La répartition annuelle des cas de leptospiroses est représentée dans le tableau (8).

Tableau (8): Répartition annuelle des cas de leptospirose entre les années 2000 et 2014 en Algérie (Tlemcen) [130].

ANNEE	SERVICE DE MALADIES INFECTIEUSES	ANNEE	SERVICE DES MALADIES INFECTIEUSES
2000	3	2008	2
2001	1	2009	2
2002	0	2010	2
2003	1	2011	4
2004	2	2012	3
2005	0	2013	3
2006	1	2014	4
2007	2	TOTALE	30

5.4 Mode 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 [117]. 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 [63].

5.5 Transmission :

5.5.1 Transmission directe :

L'infection, chez l'Homme se fait par voie directe en contact avec des urines excrétées par des animaux contaminés par la peau, les muqueuses du nez, la bouche et conjonctive oculaire et pénètrent d'autant plus qu'il y a une lésion. Une transmission par morsures de rat permet aussi la contamination d'un Homme ou d'un animal.

Ce mode de transmission prédomine dans les régions où le véhicule hydrique est peu abondant.

Parmi les animaux familiers, le chien est une source fréquente d'infection pour l'Homme par *Leptospira canicola* et *Leptospira icterohaemorrhagiae*.

Le risque de contamination directe est amplifié actuellement par le développement des Rongeurs en milieu familial comme Nouvel Animal de Compagnie (NAC) [131].

5.5.2 Transmission indirecte :

L'exposition indirecte, par contact avec l'eau, le sol ou des aliments contaminés par l'urine d'animaux réservoirs est le mode d'infection principal :

Eaux douces, eaux d'égout, Sols boueux contaminés, Aliments souillés [132].

En France, les eaux douces sont responsables de la majorité des contaminations humaines que ce soit lors d'activités de loisirs ou professionnelles.

La porte d'entrée des bactéries dans l'organisme humain peut être les muqueuses intactes telles que la conjonctive, les muqueuses naso-pharyngées et poumons (par inhalation d'eau), soit des plaies, peau lésée et même de façon infime (excoriations, piqûres d'hameçons...).

La figure (7) montre le cycle de la leptospirose, les organes cibles et les voies de pénétration.

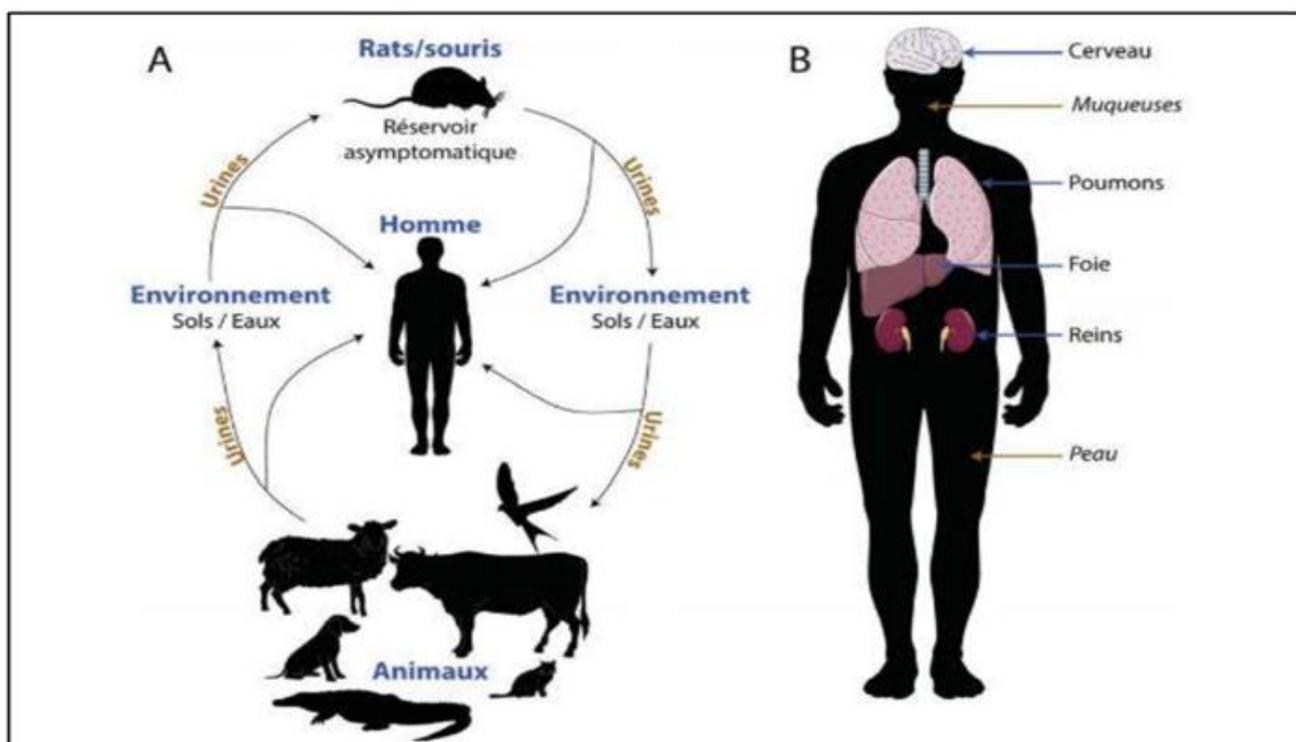


Figure (7) : Cycle de la leptospirose(A) et organe cible (B) [133] : Flèches bleues : représentent les organes cible; flèches marron : représentent voies de pénétration

5.5.3 Transmission interhumaine :

La transmission interhumaine est exceptionnelle. L'Homme étant un hôte accidentel, les conditions ne contribuent pas à la persistance du foyer : pH acide des urines de 5,8 à 6,2.

Le cas s'est produit lors d'une épidémie au Vietnam en 1963 chez des soldats .Une leptospirurie fut constatée chez 12% des 66 soldats convalescents [134].

5.6 Mode de vie :

Dans certains pays chauds, des conditions de vie favorisent les contaminations humaines :

- Humains marchant à pieds nus.
- Proximité voire promiscuité avec les animaux domestiques et les rongeurs [131].

5.7 Symptomatologie chez l'homme:

Chez l'Homme et le chien on retrouve plus fréquemment une maladie poly systémique aigue [62, 20]. Les Hommes sont potentiellement sensibles à tous les *sérovars* qui infectent les animaux mais sont considérés comme des hôtes accidentels [63]. Les leptospiroses humaines

sont principalement représentées par *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Par contre la symptomatique est la même pour tous les *sérovars*. La mortalité s'observe dans 4% des cas.

L'infection peut être asymptomatique mais lorsqu'elle ne l'est pas, le début de la maladie est brutal. 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 [69].

La maladie se caractérise par (2) phases : phase bactériémique et phase leptospirurique [46].

5.7.1 Phase bactériémique :

Après l'infection, la période de bactériémie est variable et peut durer de 3 à 10 jours en moyenne. Elle se caractérise par de nombreux symptômes peu spécifiques :

- Sepsis avec des frissons, de la fièvre (jusqu'à 40°C), tachycardie, hypotension artérielle, splénomégalie.
- Syndrome algique diffus avec myalgies, arthralgies, céphalées.
- Signes cutanéomuqueux avec suffusion conjonctivale bilatérale, vasodilatation cutanée, épistaxis, herpès nasolabial, rash cutané.
- Syndrome méningé, plus rarement. Une recrudescence fébrile inconstante survient le 15e jour (en l'absence de traitement) [135,136].

5.7.2 Phase leptospirurique :

Cette phase dure d'une semaine à plusieurs mois. Les manifestations cliniques sont diverses

avec un caractère de gravité variable en fonction de l'atteinte. De nombreux cas sont inapparents d'où la difficulté de diagnostic.

En général, on distingue deux formes cliniques : ictérique (ou hépatonéphrétique) et anictérique. Cette seconde phase de la maladie (Tableau 09) est généralement multisystémique et peut s'installer de manière aiguë, le plus généralement une dizaine de jours après la première phase. La maladie peut également se révéler par des manifestations chroniques, d'apparition plus insidieuse [137].

Le tableau (9) présente les manifestations cliniques de la leptospirose.

Tableau (9): Manifestation clinique de la leptospirose [137].

Atteinte hépatique	Hépatomégalie splénomégalie 50%. Hépatite cholé statique ictère transaminase discrètement élevées 50%.
Atteinte rénale	Leucocyturie , hématurie, protéinurie. Insuffisance rénale inconstante.
Atteinte musculaire	Myalgie 60%, parfois rhabdomyolyse.
Atteinte neurologique	Réaction méningé, rares encéphalites ou neuropathie périphérique 70% .
Atteinte pulmonaire	Toux, hémoptysie 11%. Syndrome hémorragique pulmonaire sévère.
Atteinte digestive	Douleurs abdominales 20% parfois pseudo-chirurgicale.
Coagulopathie	Hémorragie 20%, épistaxis, gingivorragie, rare hémorragie viscérales.
Forme typique	Rénale et ictéro-hémorragique (syndrome de weil dans 20% cas).
Forme gravissime	Détresse respiratoire, choc, défaillance multi-viscérale.
Autre	Myocardite, uvéite, névrite optique, kératite 5% .

5.8 Diagnostic :

Chez l'Homme, on peut isoler l'agent étiologique dans le sang pendant la première semaine puis dans les urines ensuite. On effectue une culture directe ou par inoculation à un hamster. Pour cela, nous devons faire des prélèvements sanguins régulièrement pour cet examen sérologique, l'apparition d'anticorps est visible au bout de six à sept jours et le taux est maximal à la troisième ou quatrième semaine. Par contre les anticorps décroissent sur 3 à 6 mois et peuvent persister à des taux résiduels plusieurs années.

Ainsi, un premier échantillon négatif ou légèrement positif ne peut permettre de prouver l'absence de la maladie car une augmentation appréciable du taux de quatre fois ou plus donne la certitude du diagnostic : il s'agit de la leptospirose [134, 50].

5.8.1 Diagnostic bactériologique :

Le diagnostic bactériologique met directement en évidence le germe et repose sur l'examen direct des leptospires, en microscope à fond noir avec un prélèvement frais ou par des techniques de coloration et sur cultures [138, 119, 139].

5.8.2 Diagnostic moléculaire :

Le diagnostic moléculaire repose sur la recherche d'ADN par PCR, de gènes spécifiques comme *hap1* est de plus en plus utilisée, de même que la PCR en temps réel [50].

5.8.3 Diagnostic sérologique :

Le diagnostic sérologique permet la mise en évidence indirecte du germe par la détection d'anticorps dans le sérum. Un titre élevé d'anticorps montre une infection récente alors qu'un titre faible est la preuve d'une infection ancienne avec la présence d'anticorps résiduels ou de la formation d'anticorps très récente avant d'atteindre un titre élevé. Les différents tests utilisés sont :

- le test d'agglutination microscopique (MAT).
- le test Enzyme-LikedimmunoSorbentAssay (ELISA) avec les IgM.
- le test de macro agglutination sur lame
- le test sur bandelette.

En zone endémique, des tests sérologiques à lecture rapide sont disponibles [131].

5.9 Pronostic :

Le pronostic de la maladie est généralement bon, la mortalité globale étant de l'ordre de 4 %. En cas de syndrome de Weil, la mortalité est de 10 % [140]. Les atteintes hépatiques même dans la forme simulant une insuffisance hépatique, sont toujours réversibles et ne sont pas une cause de décès. Les facteurs indépendamment liés à la mortalité récemment identifiés sont une insuffisance rénale, une atteinte pulmonaire, une leucocytose supérieure à 12 900/mm³, et des anomalies électrocardiographiques [141].

5.10 Traitement chez l'homme :

Le traitement de la leptospirose se réalise par une antibiothérapie et un traitement symptomatique.

5.10.1 Antibiothérapie :

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 [142]. 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 aiguës, 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 [20, 42]. Ainsi, le traitement repose principalement sur l'usage de bêta-lactamines 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 (10) est un exemple de posologies applicables chez un patient atteint de leptospirose.

Tableau (10): Posologies de traitement de première intention chez un patient atteint de leptospirose [20,143]

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

5.10.2 Traitement symptomatique :

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, Globalement les mesures de soutien que l'on va retrouver chez l'Homme et le chien sont comparables [96].

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 [96, 20, 61, 142].

- 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 [96].

- 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 [96, 20, 61].

- Traitement des troubles hémostatiques :

En fonction de la sévérité de l'atteinte, la transfusion sanguine pourra être envisagée [96, 61].

CONCLUSION:

La leptospirose est une anthroponose bactérienne de répartition mondiale, à dominance tropicale, elle est due à plusieurs sérogroupes de l'espèce *Leptospira interrogans*. On estime à plus d'un million, le nombre de cas sévères de leptospirose chez l'homme par an dans le monde, le taux de mortalité est supérieur à 10 %.

En Algérie, plusieurs épidémies de leptospirose chez l'homme ont été observées dans plusieurs localités rurale et urbaine entre 2006 et 2017.

Les réservoirs des leptospires pathogènes sont essentiellement les animaux, ils sont représentés principalement par la faune sauvage, les rongeurs et les mammifères dont les ruminants qui sont les principaux hôtes et réservoirs de la maladie.

Les matières virulentes sont représentées principalement par les urines, le lait secrété par les porteurs et les excréments génitaux émis par les animaux infectés. Ils contaminent le milieu extérieur à savoir les bâtiments d'élevage, le sol des pâtures et surtout l'eau.

La leptospirose chez les ruminants a une importance considérable tant par les pertes économiques, liées aux diminutions de productions, aux mortalités des jeunes sujets, aux avortements et aux coûts de traitement.

Aujourd'hui, la leptospirose des ruminants est désormais peu étudiée et peu de données épidémiologiques récentes sont disponibles.

En Algérie, la situation de la leptospirose chez les ruminants est méconnue. Des études doivent être réalisées pour étudier sa position sur le plan épidémiologique et microbiologique dans nos élevages, pour limiter son émergence.

RECOMMANDATIONS :

La leptospirose est une maladie émergente dont la déclaration n'est pas obligatoire, elle a un impact considérable sur l'économie. Tous les mammifères y compris les ruminants et l'homme sont susceptibles d'être réservoirs de la maladie. 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. Il est donc recommandé de suivre des mesures de prévention suivantes :

✓ A l'égard des éleveurs :

- La bonne pratique d'hygiène des bâtiments, des abreuvoirs et des aires d'alimentation.
- La dératisation fréquente limite la prolifération des rongeurs.
- L'élimination régulière des déchets et le drainage des eaux stagnantes.
- Eviter autant que possible l'introduction d'individus porteurs et excréteurs dans les étables notamment chez les animaux de production.
- L'éloignement des femelles gravides des zones humides éventuellement contaminées.

✓ A l'égard des vétérinaires et des laboratoires de recherche :

- Le port de gants, bottes, combinaisons et masques, la désinfection des surfaces et proscription de tout contact avec les urines peuvent concourir à éviter le risque de leur contamination
- Identification d'animaux porteurs chroniques.
- Appliquer et généraliser la vaccination des bovins et des chiens.

✓ A l'égard des acteurs de la santé humaine :

- Sensibilisation des populations sur la maladie et la nécessité de consulter le médecin.
- Dératisation des surfaces publique.
- Respecté les règles d'hygiène notamment pour l'eau de boisson, l'alimentation et les locaux.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1]. Professeur Pierre. A et Docteur Bernard-Alex. G. Mise à jour le 11/01/2020 Mémoire de leptospiroses actualités 2019. Médecine tropicale www.medecinetropicale.com. Diplôme de médecine tropicale des pays de l'Océan Indien, Centre René Labusquère, Institut de Médecine Tropicale. Université de Bordeaux, 8p.
- [2]. Martel. M, 5 décembre 2019. « ETUDE COMPARATIVE DE LA PATHOLOGIE ET DES METHODES DE DIAGNOSTIC CHEZ L'HOMME ET L'ANIMAL ». Thèse n°105 pour obtenir le grade de docteur vétérinaire, VETAGRO SUP CAMPUS VETERINAIRE, l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I, 125p.
- [3]. Bertherat. E, "La leptospirose: une maladie émergente ou un problème émergent?," *Bull.épidémiologique Hebd.* 8-9, p. 130, 2017.
- [4]. Afiri M. (1), Amara Khorba A. (2), Ait Kaid D.(3)
(1)Service des maladies infectieuses, CHU Nedir Mohamed, Tizi-Ouzou, Algérie
(2)Institut Pasteur, Algérie
(3)EHS EL Kettar, Alger, Algérie
- [5]. Journal EL WATAN ; le 14 octobre 2010. [Http://www.elwatan.com/regions/centr...-94466_221.php](http://www.elwatan.com/regions/centr...-94466_221.php)
- [6]. Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière. Institut National de Santé Publique, Observatoire régional de la santé Oran 2017
- [7]. Legrand.E, 2007. LA LEPTOSPIROSE BOVINE, THESE Pour le DOCTORAT VETERINAIRE. LA FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL, ÉCOLE NATIONALE VETERINAIRE D'ALFORT, 87p
- [8]. Jeane Brugère-Picoux, 2016. Maladies du mouton. 3eme édition – FRANCE AGRICOLE, France, 380p.
- [9]. Grooms D.L. (2006) Reproductive losses caused by bovine viral diarrhoea and leptospirosis. *Theriogenology* 66 : 624-628
- [10]. Vijayachari, P., Sugunan, A.P. and Shiriram A.N. (2008) Leptospirosis : an emerging global public health problem. *Journal of Biosciences* 33(4) : 557-569

- [11]. Faine S, Adler B, Bolin C, Pérolat P (1999) *Leptospira* and leptospirosis. Melbourne, Australia: MediSci. 296 p.
- [12]. Lilenbaum W., Morais Z.M., Goncales A.P., SOUZA G., Richtzenhain L., and Vasconcellos S.A. (2007) First isolation of leptospires from dairy goats in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 38 : 507-51
- [13]. Lilenbaum W., Varges R., Medeiros L., Cordeiro A.G., Cavalcanti A., Souza G.N., Richtzenhain L. and Vasconcellos S.A. (2008) Risk factors associated with leptospirosis in dairy goats under tropical conditions in Brazil. *Research in Veterinary Science* 84 : 14-17
- [14]. Levett, P.N, « Leptospirosis. *Clin. Microbiol. Rev.* », 2001, 14, 296-326.
- [15]. Andre-Fontaine, G, « Leptospirose, in Principales maladies infectieuses et parasitisme du bétail, Europe et régions chaudes. Maladies bactériennes, mycoses, maladies parasitaires » P.C. Lefevre, J. Blancon, and R. Chermette, Editors. 2003, édition Paris : TEC et DOC, 993-1005
- [16]. Drugeot, T, « Diagnostic sérologique de la leptospirose bovine: étude expérimentale d'une microagglutination simple à l'aide d'une souche vivante de *Leptospira biflexa* », Thèse Méd. Vét. ENVN, 1988, N°74, 51 p.
- [17]. Bharti, A.R, Nally, J.E, R Icaldi, J.N., Matthias, M.A, Diaz, M.M, Lovett, M.A, Levett, P.N, Gilman, R .H, Willig, M.R , Gotuzzo, E. and Vinetz, J.M. on behalf of the Peru-United States Leptospirosis Consortium., "Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance", the *Lancet infectious disease*, V 3, n° 12, (December 2003), 57-771.
- [18]. Kosossey-Vrain.C La leptospirose canine : revue bibliographique, *Med. Vet. ENVA*, N°135, (2004), 150p.
- [19]. INSTITUT PASTEUR, Site de l'institut pasteur, introduction, visité 10/02/2014, [http : //www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/LepF.html](http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/LepF.html).
- [20]. Le Turnier .P and Epelboin L, "Mise au point sur la leptospirose," *Revue de Medecine Interne*, pp. 1–7, 2018.
- [21]. A.Kodjo, "Prérequis pour le diagnostic biologique de la leptospirose canine," *PratiqueVet*, vol. 52, pp. 146–149, 2017.

- [22]. Marquez A, Djelouadji Z, Lattard V, and A. Kodjo, "Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospire," *Int. Microbiol.*, vol. 20, no. 4, pp. 184–193, 2017.
- [23]. Johnson, R.C and Rogers. "Differentiation of pathogenic and saprophytic leptospire with 8-azaguanine" *J Bacteriol*, V88, n°6 , (December 1964), 1618-1623.
- [24]. INSTITUT-PASTEUR, (Page consultée le 10 janvier 2008) Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie (en ligne) Adresse URL : www.institutpasteur.nc
- [25]. Turner L. H., (1976) Classification of spirochaetes in general and of the genus *leptospira* in particular In: R. C. JOHNSON, The biology of parasitic spirochetes 95-106
- [26]. Boullier S; Bertagnoli S, "Point sur la vaccination contre la leptospirose canine en France," *La dépêche vétérinaire*, vol. 163, p. 12, 13, 14,15, 2018.
- [27]. Hovind-Hougen K, "Morphologie des leptospire," *Médecine Mal. Infect.*, vol. 11, no. 2, pp. 60–70, 1981.
- [28]. Ristow P, "La leptospirose: les défis actuels d'une ancienne maladie," 2007.
- [29]. Cameron C.E, "Leptospiral structure, physiology, and metabolism," *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2015.
- [30]. Pierre .C, 18 mai 2010. « ROLE DES RAGONDINS DANS L'EPIDEMIOLOGIE DES LEPTOSPIROSES EN ZONE HUMIDE : EXEMPLE DE LA DOMBES ». Thèse pour obtenir le grade de docteur vétérinaire ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON, l'UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD -LYON I, 154p.
- [31]. Adler B; De la Peña Moctezuma. A, "Leptospira and leptospirosis," *Vet. Microbiol.*, vol. 140, pp. 287–296, 2010.
- [32]. Scott McVey D, Kennedy M, and Chengappa M, *Veterinary Microbiology* -3rd edition. 2013.
- [33]. Jorge S 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.

- [34]. Berche, P., *Leptospires. Bactériologie médicale. 2ème édition. 1989, Ed. Paris : Flammarion médecine et science, 1046-1057.*
- [35]. Cinco, M., *Culture des leptospires. Méd. Mal. Infect., 1981, 11(12), 57-59.*
- [36]. Parry J, “Les leptospires: une résistance étonnante, même à 4°C,” *Regards sur la leptospirose, vol. 9, pp. 1–2, 2016.*
- [37]. Andre-Fontaine, G. and Ganiere J.P, *Encycl. Vét.: médecine générale. Leptospirose canine. 1992: Ed. Paris: Technique, 1-7.*
- [38]. Andre-Fontaine, G., Ganiere J.P and Boukerrou A, *Données actuelles sur la leptospirose des animaux d'élevage 1- étiologie, symptômes, épidémiologie. Rev. Méd. Vét., 1985, 136, 627-637.*
- [39]. Andre-Fontaine G, “Leptospirose du chien,” in *EMC vétérinaire- Médecine générale, 2014, p. 8.*
- [40]. Liegeon G, Delory T, and Picardeau M, “Antibiotic susceptibilities of livestock isolates of leptospira,” *Int. J. Antimicrob. Agents, vol. 51, no. 5, pp. 693–699, May 2018.*
- [41]. Perolat, P. and G. Baranton, *Leptospira, précis de bactériologie clinique ed. Paris, : ESKA, 2000, 1533-1542*
- [42]. 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.*
- [43]. Guerra M.A, “Leptospirosis: Public health perspectives,” *Biologicals, vol. 41, no. 5, p. 295, 2013.*
- [44]. Schneider M.C et al., “Leptospirosis: A Silent Epidemic Disease,” *Int. J. Environ. Res. Public Heal., vol. 10, pp. 7229–7234, 2013.*
- [45]. Brioude. A, *Année 2001_2002. « LA LEPTOSPIROSE ANIMALE EN GUADELOUPE ENQUETES SERO-EPIDEMIOLOGIQUES SUR LES PRINCIPALES ESPECES DOMESTIQUES ». Mémoire de stage : CERTIFICAT D'ETUDES APPROFONDIES VETERINAIRES PATHOLOGIES ANIMALES EN REGIONS CHAUDES, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*

- [46]. World Health Organization. "Human leptospirosis :guidance for diagnosis, surveillance and control", 2003 122p.
- [47]. Levillain, A, "La leptospirose aux Antilles", Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique, France, (2001), 49p.
- [48]. Nardone, A, Campese, C. and Capek, I., "Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine Une étude cas-témoin ", Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français, (2000), 54p.
- [49]. Patrick. H, 13 Janvier 2015. « Epidémiologie de la leptospirose aux Antilles françaises : apports du diagnostic par biologie moléculaire dans l'étude des facteurs de risques, des facteurs pronostiques et de l'incidence ». THÈSE DE DOCTORAT Spécialité : Épidémiologie UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE, 107p.
- [50]. Ristow P. La Leptospirose : les défis actuels d'une ancienne maladie Bull. Acad. Vét. France 2007, 160, 267-278p.
- [51]. Thiermann, A.B., Leptospirosis currents, developments and trends. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1984, 184, 722-725.
- [52]. R. Gaumont**. « La leptospirose chez le bétail en Europe* » .Rev. sci. tech. Off. int. Epiz., 1983, 2 (1), 57-63
- [53]. Hathaway, S.C., T.W.A. Little and A.E. Stevens, Serological survey of leptospiral antibodies in sheep from England and Wales. Vet. Rec., 1982, 110, 99-101.
- [54]. Bielanski, A., O. Surujballi, E. Golsteyn Thomas and E. Tanaka, Sanitary status of oocytes and embryos collected from heifers experimentally exposed to *Leptospira borgpetersenii* serovar *hardjobovis*. Anim. Reprod. Sci., 1998, 54(2), 65-73.
- [55]. Sleight, S.D., O.A. Atollah and D.J. Steinbauer, Experimental *leptospiral pomona* infection in bulls. Am. J. Vet. Res., 1964, 25, 1663-1668.
- [56]. Kiktenko, V.S., N.G. Balashov and V.N. Rodina, Leptospirosis infection through insemination of animal.. J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. and Immunol., 1976, 20, 207-213
- [57]. Eaglesome, M.D. and M.M. Garcia, Disease risks to animal health from artificial insemination with bovine semen. Rev. Sci. Tech., 1997, 16(1), 215-25.

- [58]. Lupo. C, « Epidémiologie de la leptospirose animale aux Iles Fidji », thèse de 128p.
- [59]. Euzéby JP, Mise à jour :6 mai 1999. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire.
<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/11/leptospira.html>.
- [60]. Andre-Fontaine, G. «Connaître les risques de transmission de la leptospirose à l'homme par les animaux de compagnie », Le nouveau praticien vétérinaire, canine féline, 2004, (18), 37-40
- [61]. J. , Understanding zoonotic diseases. 2008.
- [62]. A. Fontaine, "Une zoonose à répartition mondiale," Regards sur la leptospirose, vol. 1, p. 4, 2012.
- [63]. B. J.L, Colville; D.L, Handbook of zoonoses: identification and prevention, Mosby Else. 2007.
- [64]. L. Caveney and B. Jones, Veterinary Infection Prevention and Control. 2012.
- [65]. P. Quinn, B. Markey, F. Leonard, E. FitzPatrick, S. Fanning, and P. Hartiga, Veterinary Microbiology and Microbial Diseases. 2011.
- [66]. Giles, N., S.C. Hathaway and A.E. Stevens, Isolation of *Leptospira interrogans serovarhardjo* from a viable premature calf. Vet. Rec., 1983, 113, 174-176.
- [67]. Ellis, W.A., J.J. O'brien, S.D. Neil, H.W. Ferguson and J. Hanna, Bovine leptospirosis: Microbiological and serological findings in aborted fetuses. Vet. Rec., 1982, 110, 147-150.
- [68]. Sleight, S.D., The role of penicillin and streptomycin in the prevention of transmission of bovine leptospirosis by artificial insemination.. Am. J. Vet. Res., 1965, 26.
- [69]. cellule d'intervention en région océan Indien (CIRE), "Le point sur la leptospirose," 2018.
- [70]. 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.
- [71]. Feresu SB, Korver H, Riquelme N, Baranton GUY, Bolin CA (1996) Two new *leptospiral serovars* in the *Hebdomadis serogroup* isolated from Zimbabwe cattle. Int J Syst Bacteriol 46: 694--698.

- [72]. Feresu SB, Bolin CA, Korver H, Terpstra WJ (1994) Classification of leptospire of the Pyrogenes serogroup isolated from cattle in Zimbabwe by cross-agglutinin absorption and restriction fragment length polymorphism analysis. *Int J Syst Bacteriol* 44: 541-546.
- [73]. Zacarias FGS, Vasconcellos SA, Anzai EK, Giraldo N, de Freitas JC, et al. (2008) Isolation of *Leptospira serovars Canicola* and *Copenhageni* from cattle urine in the state of Parana, Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology* 39: 744-748.
- [74]. Gangadhar NL, Prabhudas K, Bhushan S, Sulthana M, Barbuddhe SB, et al. (2008) *Leptospira* infection in animals and humans: a potential public health risk in India. *Revue Scientifique et Technique de l'Office Internationale des Epizooties* 27: 885-892.
- [75]. Suepaul S, Carrington C, Campbell M, Borde G, Adesiyun A (2011) Seroepidemiology of leptospirosis in livestock in Trinidad. *Trop Anim Health Prod* 43: 367-375.
- [76]. G. Andre-Fontaine, "Leptospiroses animales," *Bull. épidémiologique*, vol. 12, pp. 1–3, 2004.
- [77]. Wohl JS. (1996). Canine leptospirosis. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 18 (11), 1215-1225.
- [78]. Merck, *Le manuel vétérinaire*, troisième édition p526 .
- [79]. Schoenaers, F. and A. Kaeckenbeeck, *Leptospiroses. Maladies infectieuses des animaux*, tome 1. 1971, ed. Derouaux: Liège, 267-274.
- [80]. Perez Bonilla, Q., E. Dorado Sanchez and J. Borrallo Mira, Une enzootie de leptospirose bovine. *Point Vét.*, 1983, 15(71), 51-54.
- [81]. Rautureau, S., *Bilan du statut sanitaire des bovins et des porcs vis à vis de la leptospirose dans l'union européenne*, Thèse Méd. Vét. ENVN, 2003, N° 29, 75 p.
- [82]. Berger, E., *Contribution à l'étude des avortements d'origine infectieuse non brucellique chez les bovins: étude rétrospective dans les Groupements de Défense Sanitaire des Côtes d'Armor, de la Côte d'Or, de la Loire-Atlantique et de la Manche* Thèse Méd. Vét. ENVA, 1999, N°46, 117 p.
- [83]. A. P. Loureiro and W. Lilienbaum, "Genital bovine leptospirosis: A new look for an old disease," *Theriogenology*, vol. 141, pp. 41–47, Jan. 2020.

- [84]. Tainturier, D., F. Fieni, J.F. Bruyas and I. Battut, Etiologie des avortements chez la vache. Point Vét., 1997, 28(183), 1231-1238.
- [85]. Le Minor.L ,Viron.M ,Bactériologie médicale.2ème édition.médecine-sciences.Flammarion.1046-1059.
- [86]. P.C Lefevre, J. BLANCOU, R. Chermette, Principales maladie infectieuseset parasitaires du bétail, page 993-1004.
- [87]. Terfi. S, Kerriou S, 2010. « ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA LEPTOSPIROSE CHEZ LES ANIMAUX ». Mémoire de fin d'étude de docteur vétérinaire, faculté des sciences agro-vétérinaires et biologiques, Université SAAD DAHLAB –BLIDA.
- [88]. Pellerin, J.L., La P.C.R. (Polymerase Chain reaction): une révolution dans le diagnostic par sondes nucléiques Point vét., 1989, 21(124), 733-739.
- [89]. Merien, F., G. Baranton and P. Perolat. Comparaison of Polymerase Chain Reaction with Microagglutination Test and Culture for diagnosis of leptospirosis. J. Infect. Dis., 1995, 172, 281-285.
- [90]. Heinemann, M.B., Garcia J.F, Nunes C.M , Gregori F, Higa Z.M, VasconcellosASCONCELLOS S.Aet al., Detection and differentiation of *Leptospira spp. serovars* in bovine semen by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism. Vet. Microbiol., 2000, 73(4), 261-267.
- [91].Heinemann, M.B., Garcia J.F, Nunes C.M, Morais Z.M, Gregori F, Cortez A et al., Detection of leptospires in bovine semen by polymerase chain reaction. Aust. Vet. J., 1999, 77(1), 32-34.
- [92]. Masri, S.A., Nguyen P.T, Gale S.P, Howard C.J and Jung S.C, A polymerase chain reaction assay for the detection of *Leptospira spp.* in bovine semen. Can J. Vet. Res., 1997, 61(1), 15-20.
- [93]. Taylor M.J., Ellis W.A, Montgomery J.M, Yan K.T, Mcdowell S.W and Mackie D.P, Magnetic immuno capture PCR assay (MIPA): detection of *Leptospira borgpetersenii serovarhardjo*. Vet. Microbiol., 1997, 56(1-2), 135-145.

- [94]. Kumar A.S., Ramadass P and Nachimuthu K, Use of Polymerase Chain Reaction for the detection of leptospire in clinical samples. *Ind. Vet. J.*, 2001, 78, 10871090.
- [95]. Ramadass, P., Meerarani S, Kumar A.S, Venkatesha M.D and Nachimuthu K, Rapid diagnostics of leptospirosis by polymerase chain reaction. *Indian Vet. J.*, 1997, 74, 457-460.
- [96]. S. Schuller et *al.*, "European consensus statement on leptospirosis in dogs and cats," *J. Small Anim. Pract.*, pp. 159–176, 2015.
- [97]. La Jeunesse, J. and Difruscia R, La leptospirose: une zoonose en réémergence. *Méd. Vét. Québec*, 1999, 29(4), 209-210.
- [98]. 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.
- [99]. Andre-Fontaine, G., Garniere J.P and Quiniou M.A, Sérologie des leptospiroses animales: qualités analytiques comparées de la technique à lecture directe en microplaques et de la technique en plaques à lecture sur lame. *Bull. lab. Vet.*, 1988, 29/30, 63-69.
- [100]. G. Andre-Fontaine, "Zoonoses. Tome 2: maladies bactériennes," *Bull. Group. Tech. vétérinaire*, pp. 127–130, 2012.
- [101]. Andre-Fontaine, G., Garniere J.P and Quiniou M.A, Prévalence des anticorps antileptospirosiques chez les bovins en Loire-Atlantique: 1- Etude comparative dans des cheptels avec et sans antécédent abortif. *Rec. Méd. Vét.*, 1988, 164, 391-395.
- [102]. Ellis, W.A., Leptospirosis as a cause of reproductive failure. *Vet. Clinic North Am.: food animal practice*, 1994, 10, 463-478.
- [103]. Surujballi, O.P., Marenger R.M, Eaglesome M.D and Sugden E.A, Development and initial evaluation of an indirect enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of *Leptospira interrogans serovarhardjo* antibodies in bovine sera. *Can. J. Vet. Res.*, 1997, 61(4), 260-266.
- [104]. Surujballi, O., Henning D, Marenger R and Howlett C, Development of a monoclonal antibody-based competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of

- Leptospira borgpetersenii* serovarhardjo type hardjobovis antibodies in bovine sera. Can. J. Vet. Res., 1997, 61(4), 267-274.
- [105]. Surujballi, O and Mallory M, Competitive enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Leptospira interrogans* serovar pom ona antibodies in bovine sera. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 2001, 8(1), 40-43.
- [106]. Yan, K.T., Ellis W.A, Mackie D.P, Taylor M.J, Mcdowell S.W and Montgomery J.M, Development of an ELISA to detect antibodies to a protective lipopolysaccharide fraction of *Leptospira borgpetersenii* serovarhardjo in cattle. Vet. Microbiol., 1999, 69(3), 173-187.
- [107]. Surujballi O. and Mallory M, An indirect enzyme linked immunosorbent assay for the detection of bovine antibodies to multiple *Leptospira* serovars. Can. J. Vet. Res., 2004, 68(1), 1-6.
- [108]. Adler, B., Cousins D.V, FAINE S and Robertson M, Bovine IgM and IgG response to *Leptospira interrogans* serovarhardjo as measured by enzyme immunoassay Vet. Microbiol., 1982, 7, 577-585.
- [109]. Perolat, P., Baranton G and D. Postic, Actualité de la leptospirose en France. Méd. Mal. Infect., 1981, 11, 835-839.
- [110]. Nicolescu, M., Diagnostic indirect des leptospiroses humaines. Méd. Mal. Infect, 1981, 11(2), 102-104.
- [111]. Ramadass, P., Samuel B and Nachimuthu K, A rapid latex agglutination test for detection of leptospiral antibodies. Vet. Microbiol., 1999, 70(1-2), 137-140.
- [112]. Brandao, A.P., Camargo. E.D, da Silva. E.D, Silva M.V and Abrao R.V, Macroscopic agglutination test for rapid diagnosis of human leptospirosis. J. Clin. Microbiol., 1998, 36, 3138-3142.
- [113]. Nicolescu, M., La réaction d'agglutination macroscopique: réaction de dépistage des leptospiroses humaines. Méd. Mal. Infect., 1981, 11(2), 105-108.
- [114]. Andre-Fontaine, Kodjo. G, A. Leptospiroses et troubles de la reproduction. Journées Nationales des GTV. Nantes, 23-25/05/2007. Paris, 327-330.

- [115]. Durski. K.N, Jancloes. M, Chowdhary.T, and Bertherat. E, "A Global, Multi-Disciplinary, MultiSectorial Initiative to Combat Leptospirosis: Global Leptospirosis Environmental Action Network (GLEAN)," *Int. J. Environ. Res. Public Heal.*, vol. 11, pp. 6000–6008, 2014.
- [116]. F. Ayrat, "La leptospirose dans les cheptels bovins laitiers en France: établir un programme de lutte," *Bull. Group. Tech. Vétérinaire*, vol. 72, pp. 53–58, 2013.
- [117]. Aarestrup. F, *Antimicrobial resistance in bacteria of animal origin*. 2006.
- [118]. Martins. G and W. Lilenbaum, "Control of bovine leptospirosis: Aspects for consideration in a tropical environment," *Res. Vet. Sci.*, vol. 112, pp. 156–160, Jun. 2017.
- [119]. Houpiikian P., Brouqui P., Perolat. P., Baranton G., 2002 *Leptospiroses Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses ; 8-039-Q-10, -14p.*
- [120]. Faine, S., Adler. B, Bolin. C and Perolat. P, *Leptospira and leptospirosis*. 2nde ed. Melbourne: MediSci, 1999.
- [121]. Andre-Fontaine, G., J.P. Ganiere and A. Boukerrou, *Données actuelles sur la leptospirose des animaux d'élevage: 2- lutte, diagnostic, dépistage, prophylaxie. Rev. Méd. Vét.*, 1985, 136, 693-700.
- [122]. Tainturier, D., F. Fieni, J.F. Bruyas and I. Battut, *Conduite à tenir devant un avortement dans un élevage bovin. Point vét*, 1997, 28(183), 1239-1243.
- [123]. Wikse, S.E., *Update on Leptospira hardjo-bovis control in beef herds. Proceeding of 39th animal convention of American Association of Bovine Practitioner Association*. 2123/09/2006, Saint Paul, Minnesota, 40, 79-87.
- [124]. F. Lars, "La leptospirose abortive chez les bovins," 2018.
- [125]. Zoetis, "résumé des caractéristiques du produit - SPIROVAC," *med-vet.fr*, 2017. .
- [126]. Kodjo. A and Demont. P, "Rapport de l'activité diagnostic 'leptospirose', *VetAgro Sup, Campus Vétérinaire (ENVL) n°10*," 2017.
- [127]. Levett. P.N. (2004) *Leptospirosis : A forgotten zoonosis ? Clinical and Applied Immunology Reviews* 4 : 435-448

- [128]. Barthélémy. A and MSD santé animale, Prévention de la leptospirose canine, qui croire que comprendre. 2019.
- [129]. Aviat F., Mansotte F., Blanchard B., Mondot P., Bolut P., Andre-Fontaine G. La Leptospirose, zoonose de loisir et zoonose professionnelle : rôle des rongeurs de l'eau Epidémiol et santé animal, 2004, 45, 55-60p.
- [130]. Sidi Ali Cherif. A ; Karaoui. N.E.H; aout 2015 ; LA LEPTOSPIROSE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE ; Université ABOU BAKR BELKAID CHU Tlemcen Dr DAMARDJI Service des maladies infectieuses ; p 109
- [131]. Marylène J, 8 avril 2011. LES ZOONOSES TRANSMISSIBLES DU RAT A L'HOMME : CONSEILS EN OFFICINE. Thèse Pour obtenir Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie, Faculté de pharmacie, UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1, p29-55.
- [132]. Daoudal P., Langrenon C., Tiberghien E., Elcadit T., Delacour JL., Floriot C. Wagschal G. Les leptospiroses : maladies d'actualités Sem Hop., 1997, 73, 1087-1092p.
- [133]. B. Adler, "Pathogenesis of leptospirosis: Cellular and molecular aspects," *Veterinary Microbiology*. 2014.
- [134]. Acha P.N, Szyfres B. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, 2e édition. Off. Int. Des Epizooties, 1989, -1063p.
- [135]. Anonyme Leptospiroses In: PILLY E. Maladies infectieuses et tropicales. 20e éd. Paris : Vivactis, 2006, 418-420
- [136]. Estavoyer JM, Tranta., Hoen B. Leptospiroses Rev Prat., 2001, 51 : 2086-2090.
- [137]. Serste T., Valla DC. La leptospirose : situation actuelle d'une maladie infectieuse rare. Hépatogastro., 2006, 13 ; 353-356.
- [138]. Droulle M. La leptospirose en France métropolitaine et Outre-Mer. Th: Pharm: NANCY I: 2007, -105p
- [139]. Postic D., Merien F., Perolat P., Baraton G. Diagnostic biologique de la leptospirose 2e éd. Paris: Institut Pasteur, 2000, 17-76.

- [140]. Dupont H., Dupont-Perdrizet D., Perie JL., Zehner-Hansen S., Jarrige B., Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic factors associated with mortality. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25, 720-724.
- [141]. Panaphut T., Domrongkitchaiporn S., Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: A prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis*, 2002, 6, 52-55.
- [142]. Day. N, "Leptospirosis: treatment and prevention," 2019. [Online]. Available: <https://www.uptodate.com/contents/leptospirosis-treatment-and-prevention#H57685258>.
- [143]. Institut Pasteur, "Tarifs centre médical institut pasteur," *Pasteur.fr*, 2018.[Online]. Available: <https://www.pasteur.fr/fr/file/15905/download>. [Accessed: 08-May-2019].
- [144]. Bolin CA. Diagnosis and control of bovine leptospirosis; 2003 March 12-14; Reno, NV. pp. 155-159.
- [145]. DESVARS, A. 26 avril 2012, ÉPIDÉMIOLOGIE D'UNE ZOONOSE, LA LEPTOSPIROSE, DANS DEUX ÎLES DE L'OcéAN INDIEN, LA RÉUNION ET MAYOTTE - ÉTUDE COMPARÉE DU RÔLE DE DIFFÉRENTES ESPÈCES SAUVAGES ET DOMESTIQUES –THÈSE pour obtenir le grade de DOCTEUR D'UNIVERSITÉ Spécialité : Épidémiologie, École doctorale : Sciences Technologies Santé, l'Université de La Réunion, 340p.