

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel

Faculté des Sciences Exactes et Sciences
de la Nature et de La vie

Département de Biologie Moléculaire et
Cellulaire



جامعة جيجل

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

جامعة جيجل
كلية علوم الطبيعة والحياة
رقم الجرد : 1585

Mémoire De Fin D'études Pour L'obtention Du Diplôme Des Etudes Supérieures en Biologie

Option : Microbiologie

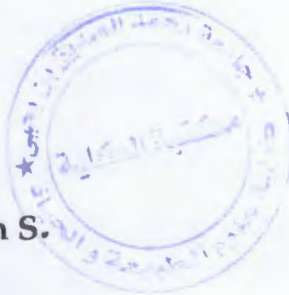
Intitulé

La Leptospirose

Membres du Jury :

Examinatrice : M^{elle} Akroum S.

Encadreur : M^{elle} Laggoune S.



Présenté par :

Benhamioud Saida
Boudjemaa Houda
Cheraitia Salima

Année Universitaire : 2009 - 2010

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Au terme de notre travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tous d'abord à dieu le tous puissant pour le courage et la volonté qu'il nous a prodigué, clé de réussite dans nos études.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire plus particulièrement :

A notre encadreur M^{elle} LAGGOUNE Souheïla qui nous a proposé ce sujet de recherche pour ses conseils et ses orientations et sa compréhension.

A l'examinatrice M^{elle} AKROUM S pour l'honneur qu'ils nous ont accordés en jugeant notre travail, notamment d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail

Enfin nos respects à tous les enseignants de l'institut de biologie_ université de Jijel_

saida

houda

salima

Je dédie ce travail :
Ames chers parents ;
Ames frères, mes sœurs et leurs conjoints ;
Amon nièce Abd el Raouf ;

Salima

Ames chers parents ;
Ames frères, mes sœurs et leurs conjoints ;
Amon niece Mayssoune

Saida

Ames chers parents ;
Ames frères, mes sœurs et leurs conjoints ;
Amon marie , et mes enfants ; Achref amine,
Ahmed yacine

Houda

Les Abréviations

- ADN : Acide **désoxyribonucléique**.
- ARN: Acide **ribonucléique**.
- KDa: **Kilo Dalton**.
- LCR : **Liquide Céphalo-Rachidien**
- LPS: **Lipopolysaccharide**.
- MAT : **Test de Micro Agglutination**.
- pH : **Potentiel Hydrogène**.
- SDS-PAGE : **Electrophorèse de gel de polyacrylamide du sulfatedodécyclique de sodium**.
- U/J : **Unité par Jour**.


liste des figures

liste des figures

Figure 01. <i>Leptospira</i> sous microscope.....	4
Figure 02. Ultra structure des leptospires pathogènes.....	7
Figure 03. Cinétique de la maladie.....	13
Figure 04. Cas de leptospirose en métropole et outre-mer.....	17
Figure 05. Principaux sérogroupe <i>s</i> étiologiques des cas de leptospirose en France métropolitaine en 2008.....	21
Figure 06. Etapes de l'infection des leptospires.....	25

Liste des tableaux

Tableau 01.	Classification de <i>Leptospira</i>	6
Tableau 02.	Réservoirs des principaux sérovars.....	22



Sommaire

Sommaire

Introduction	1
<u>Chapitre I</u> : Généralité sur la maladie	2
I- Généralité sur la maladie	2
I-1.Introduction et historique	2
I-2.Taxonomie.....	3
I-2-1.Ancienne.....	5
I-2-2.Moderne.....	5
I-3. Caractères généraux.....	6
I-3-1.Caractères morphologiques.....	6
I-3-2.Ultra structure microscopique.....	6
I-3-3.Composition chimique.....	7
I-3-4.Génome.....	8
I-3-5.Physiologie et caractères métaboliques.....	8
I-3-5-1.Culture.....	8
I-3-5-2.Métabolisme.....	8
I-3-5-3.Resistance aux agents chimiques et physiques.....	9
I-4.Structure antigénique.....	9
<u>Chapitre II</u> : Diagnostic.....	11
II- Diagnostic.....	11
II-1-Diagnostic clinique.....	11
II-2-Diagnostic biologique spécifique.....	11
II-2-1.Bactériologique	11
II-2-1-1.Prélèvement	12
II-2-1-2.Examan directe	13
II-2-1-3.Culture.....	14

II-2-1-4.Idetification.....	14
II-2-2.Sérologique.....	15

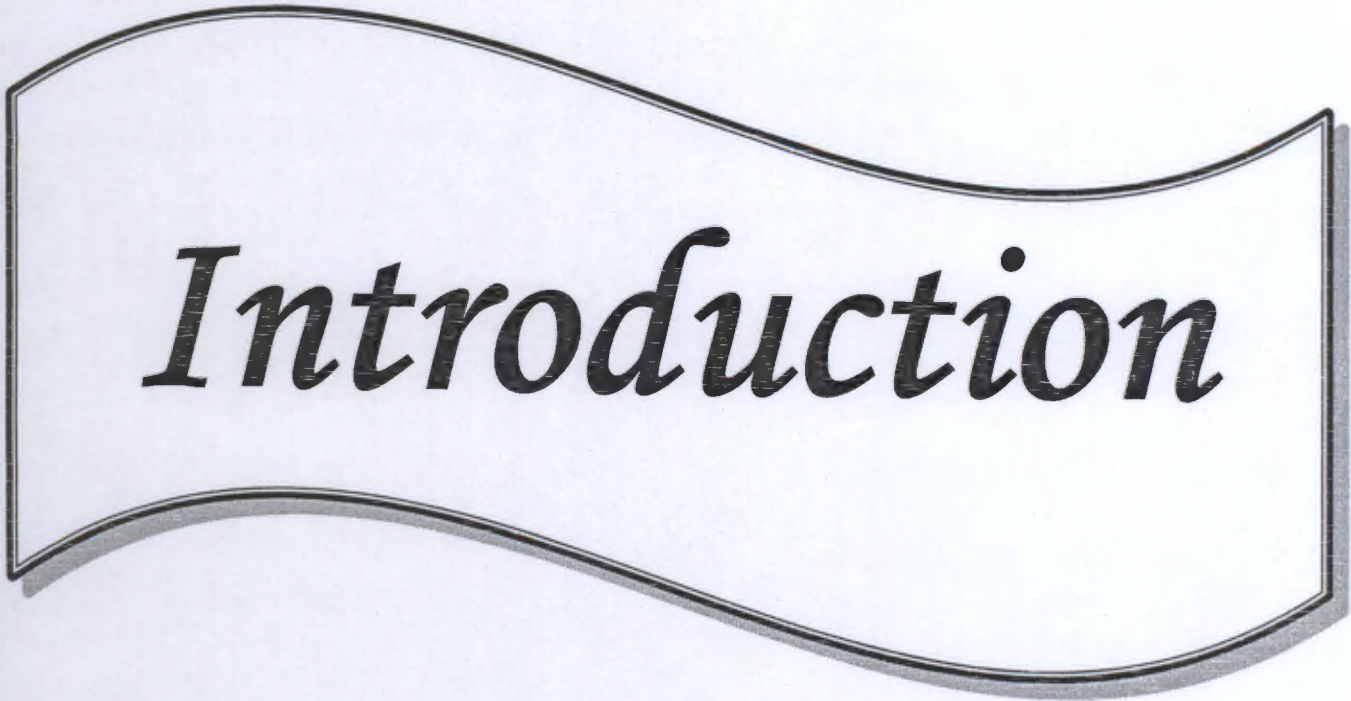
Chapitre III : Epidémiologie et virulence16

III- Epidémiologie et virulence	16
III-1 Distribution géographique et saisonnière.....	16
III-2.Facteurs de risque	18
III-2-1.Leptospirose chez les animaux domestiques.....	19
III-2-2.Leptospirose humain.....	20
III-3.Mécanisme et mode de transmission.....	21
III-3-1.Voeis de transmission.....	21
III-3-2.Réservoirs.....	22
III-3-3.Vecteurs.....	23
III-3-4.Etapes de l'infection.....	24
III-4.Pathogène et virulence.....	25

Chapitre IV : Eléments cliniques26

IV- Eléments cliniques.....	26
IV-1.Incubation et phase initiale.....	26
IV-2.Phase d'état	26
IV-2-1.syndromes infectieux et algiques.....	26
IV-2-2.Atteints vésérales.....	27
IV-2-2-1. Atteints hépatiques	27
IV-2-2-2. Atteints Rénale.....	27
IV-2-2-3. Atteints Neurologique.....	27
IV-2-2-4. Atteints Oculaire.....	27
IV -2-2-5.Atteints Cardiaque	27
IV -2-2-6. Atteints Pulmonaire.....	28

IV-2-2-7 Atteints Hémorragique.....	28
IV-3. Signes biologiques non spécifiques	28
IV-4. Formes cliniques particulières.....	28
IV-4-1. Leptospirose de la femme enceinte.....	28
IV-4-2. Leptospirose de l'enfant.....	29
IV-5. Prévention.....	29
IV- 6. Traitement.....	29
Conclusion.....	30



Introduction

INTRODUCTION

La leptospirose, une maladie infectieuse atteignant l'homme et les animaux, elle est considérée comme la zoonose la plus répandue dans le monde. Chaque année elle est responsable de graves épidémies dans les pays tropicaux et en voie de développement (Ristow, 2007).

Son agent causal ; *Leptospira*, ce sont des microorganismes spiraux très fins, mobiles, aérobies, leur culture est lente et nécessite des milieux spécifiques, les leptospires pouvant être pathogènes pour l'homme appartiennent à l'espèce *Leptospira interrogans* dans laquelle on distingue de nombreux sérovars (Nauciel et Vilde, 2005)

Le réservoir des leptospires est principalement animal, mais se prolonge dans l'environnement, de nombreux mammifères domestiques et sauvages sont susceptibles d'être infectés, et les bactéries survivent de façon prolongée dans le sol et les eaux douces. La contamination humaine en générale indirecte, se fait à travers les muqueuses et cutanées (Houpikian *et al.*, 2002).

La forme humaine ou maladie de Weil dont le taux de mortalité est élevé est provoquée par les leptospires de séro groupe *icterohaemorrhagiae* (Ristow, 2007).

Cliniquement la leptospirose responsable de manifestations variées allant d'un syndrome pseudogrippale bénin à une atteinte hépatorénale potentiellement létale, une méningite et une hémorragie (Houpikian *et al.*, 2002).

Le diagnostic repose sur la sérologie. Les leptospires peuvent être isolés dans le sang au début de la maladie, puis dans le LCR et les urines à partir de la deuxième semaine d'évolution.

Le but de notre travail est d'étudier la maladie de leptospirose et de présenter ces caractéristiques et ces atteintes, car c'est une maladie mal connue en Algérie malgré, elle est infectieuse.

Pour mener ce travail à bien et afin d'atteindre nos objectifs, nous avons structuré notre travail en quatre chapitres :

- Le premier englobe une introduction et un historique sur la maladie.
- Le deuxième intitulé : le diagnostic de la maladie.
- Le troisième ; renferme l'épidémiologie et la virulence.
- Alors qu'on a parlé dans le dernier chapitre : Les éléments cliniques de la maladie.



Chapitre I

I. Généralités sur la maladie

I.1. Introduction et Historique

Leptospirose est une zoonose à multiples facettes ; c'est à dire une maladie animale transmissible à l'homme (Ristow, 2007), cette maladie touche principalement les animaux domestique ou sauvage mais cette infection peut être transmise aux animaux chez qui elle cause parfois de graves maladies rénales ou hépatiques, l'agent causale est le spirochète *Leptospira* (Houpikian *et al.*, 2002).

Sur le plan historique il à été décrite pour la première fois en 1886 de manière claire et irréfutable par le médecin Allemand Adolf Weil dans un article intitulé « Au sujet d'une maladie infectieuse caractéristique qui provoque splénomégalie néphrite et ictère » suite la description de la forme grave de leptospirose humaine causé par le Sérogroupes *icterohaemorrhagiae*, elle à été nommé maladie de Weil (Faine *et al.*, 1999).

Stimson en 1907 a observé des *Leptospires interrogans* sur les coupes histologique du rein d'un patient chez lequel a tord avait été posé de diagnostic de fièvre jaune (Houpikian *et al.*, 2002).

Quelques années plus tard Noguchi appellera le micro-organisme *Leptospira icteroide* (Ristow, 2007).

En 1916 les leptospires pathogènes ont été isoler par le groupe au japon sur le milieu de culture de Noguchi, dans une remarque série d'études; le même groupe montrait entre 1916 et 1918 l'infection expérimentale et la protection passive du cobaye, les modes d'infection; le rôle du rat comme réservoir; la distribution de la bactérie dans les tissus son excrétion ainsi que ses caractéristiques morphologique; à la même époque, la maladie de Weil et l'infection expérimentale du cobaye ont été décrites en Europe par Huebener et Reiter pendant la première guerre mondiale (Faine *et al.*, 1999).

La leptospirose a été effectivement très réponde pendant les guerres dont les tranchées sont creusées dans ce foyer de leptospirose que sont les Ardennes qui fera émerger ces spirochètes (Houpikian *et al.*, 2002).

D'ailleurs la souche utilisée pour le vaccin en France *Leptospira interrogans sérovars icterohaemorrhagiae*, souche *Verdun* à été isolée d'un soldat présent sur les champs de bataille de *Verdun* (Faine *et al.*, 1999).

Dés le début du XX^e siècle quelques années après la découverte de l'agent de la maladie de Weil ont été établis les concepts de base concernant la leptospirose qui sont encore couramment utilisé aujourd'hui (Faine *et al.*, 1999).

Les années 1930-1940 ont été marquées par la description d'autres formes de la maladie comme anictérique par la découverte d'autres types de *Leptospira* et de nombreuses sérovars comme : *Canicola*, *Pomona*, *Grippityphosa* et *Bataviae* et par la mise en évidence de l'importance de la maladie chez les animaux (Faine *et al.*, 1999).

En 1918 Martin et Pettit décrivent la réaction d'agglutination lyse qui 90 ans plus tard reste la plus performante après avoir été rebaptisée "Micro Agglutination Test (MAT). Ce test est encore aujourd'hui le test de référence pour le sérodiagnostic de leptospirose (Ristow, 2007).

Même si la première description de la maladie et de son agent datent d'un peu plus siècle des textes beaucoup plus anciens mentionnent une maladie ictérique qui pourrait être la leptospirose (Ristow, 2007).

Plus tard et un peu partout dans le monde, la leptospirose a été associée à des activités et conditions environnementales particulières : elle a reçu les noms de maladie des coupeurs de canne, des élevures de porc, des mineurs, des égoutiers et de fièvre de la boue (Faine *et al.*, 1999).

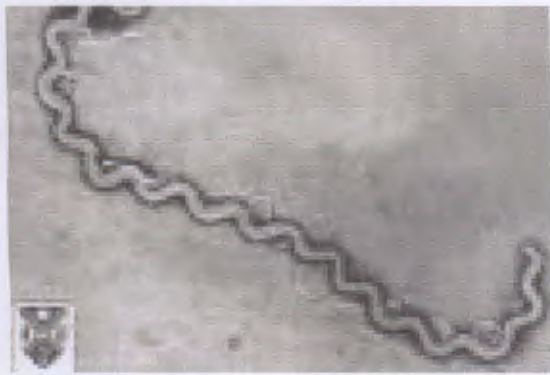
I. 2. Taxonomie

Les spirochètes ont été décrits initialement en 1833 par EHRENBERG (Leclerc *et al.*, 1989).

Les spirochètes en grec : *spira*, enroulement (Prescott *et al.*, 2003), sont des organismes bactériens unicellulaires, ils se présentent sous forme flexueuse, hélicoïdale avec un ou plusieurs tours de spires, peuvent atteindre jusqu'à 250 μm de longueur, de largeur comprise entre 0,1 et 3 μm et 0,1 μm de diamètre (Leclerc *et al.*, 1989).

Ils sont activement mobiles à l'aide d'endoflagelles localisés à l'intérieure de la membrane externe et non libres dans le milieu extérieur (Houpikian *et al.*, 2002). Mais ne possèdent pas des cils libres. Ils se déplacent rapidement en milieu liquide par mouvement ondulaires ou giratoire (en pas de vie) ou pendulaire (Leclerc *et al.*, 1989).

L'aspect morphologique des spirochètes doit être observé de préférence au microscope à fond noir ou à contraste de phase. Ils se colorent mal au Gram et doivent être mis en évidence par imprégnation argentique au mieux encore par le GIEMSA (figure 01) (Leclerc *et al.*, 1989 ; Dabernat *et al.*, 1992).



350X257



250X200

Figure 01. *Leptospira* Sous microscope électronique (science.gouv.fr)

Ils se reproduisent par scission binaire transversale et ne donnent pas naissance à des formes intermédiaires de repos ou de résistance comme cela est le cas avec les mycobactéries (Leclere *et al.*, 1989).

La présence de sphéroïdes ou de granules adhérent à l'enveloppe ou libre n'est en quelque sorte que la traduction d'une stress puis d'une dégénérescence cellulaire : décollement de l'enveloppe, autolyse, l'hypothèse d'un cycle particulière de multiplication avancée par certains parait exclue outre leur aspect spiral, les spirochètes se distinguent des autres bactéries (eubactéries) par deux particularité structurales :

une membrane multicouche qu'on appelle communément « gaine externe » ou enveloppe cellulaire externe 2^{ème} un organe locomoteur interne à cette gaine entourant de corps cellulaire que l'on qualifie de filament axial ou de flagelles périplasmique (Leclere *et al.*, 1989).

Les spirochètes (ordre des *Spirochaetales*) sont divisés en deux familles, les *Spirochetaceae* et *Leptospiraceae*, ils sont aérobies et utilisent des acides gras et les alcools gras à longue chaîne comme source de carbone et d'énergie, le peptidoglycane contient l'acide diaminopimélique caractéristique (Leclere *et al.*, 1995).

Les bactéries de genre *Leptospira* appartiennent à la famille des *Leptospiraceae* qui, jointe à celle des *Spirochaetaceae*, forme l'ordre des *Spirochaetales*. Cet ensemble, défini sur des critères morphologiques, se confond parfaitement avec le phylum des spirochètes définis par Woese d'après l'étude phylogénique des séquences des gènes *rrs* codant l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16s (Houpikian *et al.*, 2002).

La taxonomie de genre *Leptospira*, plus complexe, est rendue hétérogène par la coexistence de deux classifications ayant chacune leur utilité, mais ne se recouvrant pas :

I.2.1. Classification ancienne

Reconnaissant deux espèces sur un ensemble de culturaux délicats à interpréter, la principale étant la pathogénicité (qui se perd après quelques subcultures et pour lequel il n'existe pas de modèle animal satisfaisant), *Leptospira biflexa* saprophyte et *Leptospira interrogans* pathogène à l'intérieur du cadre de l'espèce, sont distinguées sur critères sérologiques un très grand nombre de taxons : les sérovars dont par exemple 225. Sont officiellement reconnus au sein de *Leptospira interrogans* et plus de 300 déjà individualisés (Kmetz et Dikken., 1993).

I.2.2. Classification moderne

Les leptospires en tant que bactérie ont été soumises à l'étalon de la taxonomie bactérienne : l'hybridation ADN/ADN (Wayne *et al.*, 1987) qui a permis de reconnaître une douzaine d'espèces potentiellement pathogènes et un nombre potentiellement non pathogènes (Brenner *et al.*, 1999).

L'analyse phylogénétique des séquences d'ADN ribosomal montre, qu'en dépit de quelques controverses liées à des hétérogénéités dans les collections, on peut en fait distinguer trois groupes bien différenciés de leptospires, les saprophytes trois espèces décrites et normes plusieurs groupes génomiques les pathogènes (07 espèces) et un groupe intermédiaire (02 espèces) (Murgia *et al.*, 1997).

Cette taxonomie, scientifique, établie suivant les normes unanimes reconnues en bactériologie c'est difficilement imposés chez les leptospirologues elle a portant également comme support.

Les sérovars dont près de 300 ont été regroupées dans les espèces pathogènes ou « intermédiaire » (Berner *et al.*, 1999).

Elle a également l'avantage d'être corrélée avec les moyennes modernes et performant de diagnostic tel l'amplification génique (Merien *et al.*, 1992).

Enfin, elle a permis de donner un support moléculaire au concept de sérovars. Désormais, les sérovars peuvent être identifiés rapidement et à moindre que par des méthodes objectives permettant la reproductibilité et comparaison inter laboratoire, et détectant les hétérogénéités dans les collections (Hermann *et al.*, 1991; Perolat *et al.*, 1993 ; Ralph *et al.*, 1993).

Dans cette taxonomie des sérovars appartenant au même Sérogroupes sont dispersées au sein de plusieurs espèces et une même espèce peut comporter de nombreux Sérogroupes (Faine *et al.*, 1984).

La classification de la bactérie selon la 2^{ème} édition de « *Bergey's Manual of systematic Bacteriology* », (Tableau 01) (Prescott *et al.*, 2003).

Tableau 01. Classification de *Leptospira*, (Prescott *et al.*, 2003).

Section I	Spirchaetales
Ordre I	Spirchaetales
Famille I:	Spirochaetaceae
Genre I	<i>Spirochaeta</i>
Famille II	Leptospiraceae
Genre I	<i>Leptospira</i>

I.3. Caractères Généraux

I.3.1. Caractères morphologiques

Les leptospires forment une famille et un seul genre dont les caractères descriptifs essentiels les cellules ont 18 tours de spires, ou plus d'amplitude de 0.1-0.15 μm et de longueur d'onde approximative de 0.5 μm l'une ou des deux extrémités sont typiquement « crochus » dans les milieux liquides et les mouvements caractéristiques sont de rotation autour du grand axe ou de translation en direction de l'extrémité crochue (Prescott *et al.*, 2003).

Dans les milieux visqueux des mouvements flexueux, toutes les espèces possèdent 2 flagelles périsplasmiques qui se chevauchent éventuellement dans la région cellulaire centrale (Prescott *et al.*, 2003).

Les exigences nutritionnelles des leptospiroses sont relativement simples, les composés organiques nécessaires sont des acides gras à longue chaîne (15 carbones ou plus). Les vitamines B₁ et B₁₂ ; les acides aminés ne sont pas assimilables, les milieux utilisés pour leur culture sont enrichis au sérum de lapin ou au sérum albumine bovine (Leclerc *et al.*, 1989)

Le genre *Leptospira* comprend seulement deux espèces : *Leptospira biflexa* et *Leptospira interrogans* responsable de la leptospirose ictero-hémorragique humaine ; une maladie caractérisée par un ictère infectieux fébrile, les leptospires sont communément isolés des eaux douces, de surface et sols humides d'où le nom de leptospires aquicoles (Leclerc *et al.*, 1989)

L3.2. Ultra structure microscopique

Au microscope électronique, sur une coupe transversale, on peut observer la structure des leptospires commune aux différents spirochètes constituée de l'enveloppe externe, des flagelles et du cylindre protoplasmique (Hovind-Hougen, 1981), (Figure 02).

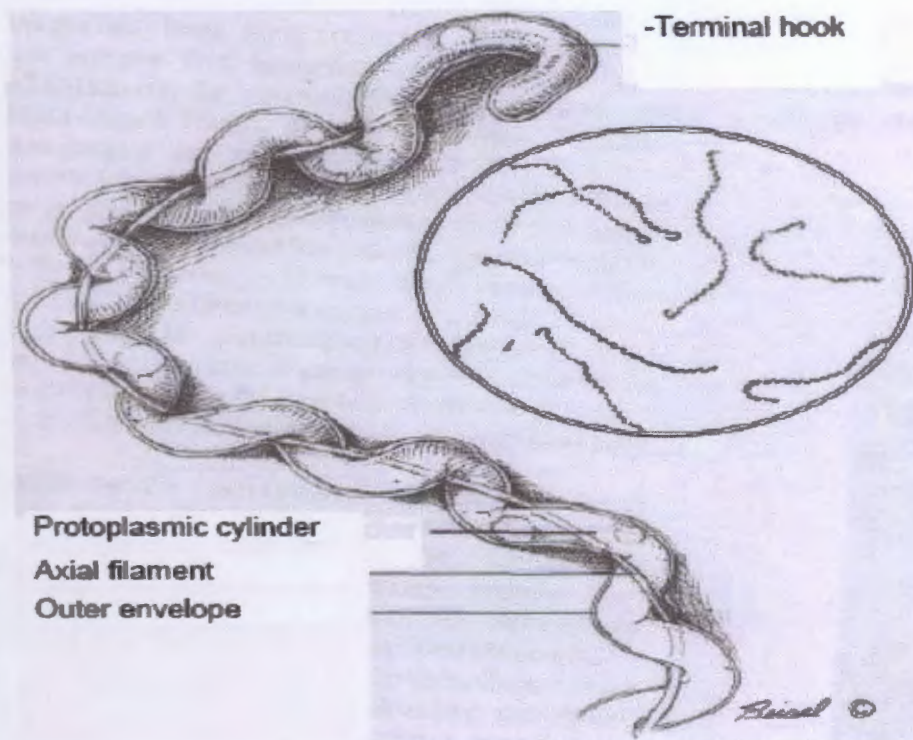


Figure 2 : Ultra structure des leptospires pathogènes (Greene, 1990).

L3.3. Composition chimique

La membrane externe, fragile, est constituée de protéines, des lipides et du lipopolysaccharide (LPS), non toxique (Barnett *et al.*, 1999).

Sous l'espace périplasmique se trouve la paroi (en réalité souple) formée du peptidoglycane, comportant de l'acide muramique (Richaud *et al.*, 1990).

Les deux flagelles insérés dans le peptidoglycane comportent une partie axiale, une gaine et les éléments de l'insertion. Un gène fla B a été cloné, il code une protéine de 32 KDa formant le centre du flagelle, un gène fla A code la « gaine » (Mitchison *et al.*, 1991).

Les lipides sont importants en quantité (15-25 %) et parfois de nature inhabituelle, mais leur composition reflète en partie celle du milieu de culture. La présence de lipoprotéines est notable. Les polysaccharides sont des constituants essentiels jouant probablement un rôle important dans l'immunité lipopolysaccharide (LPS) et la virulence (peptidoglycane) (Houpikian *et al.*, 2002).

I.3.4. Génome

Le génome des leptospires est constitué de deux chromosomes circulaires, l'un de 3850 à 5450 kb et l'autre de 350 kb. Ce dernier, dénommé petit chromosome n'est pas un plasmide du fait qu'il contient le gène codant pour l'enzyme aspartate bêta semi aldéhyde déshydrogénase (Perolat et Baranton *et al.*, 2000 ; Boursaux-Eude *et al.*, 1995).

I.3.5. Physiologies et caractères métaboliques

I.3.5.1. Culture

Les leptospires se développent préférentiellement à 30°C. Pour les pathogènes, la culture s'arrête au-dessous de 13°C, mais se poursuit jusqu'à 37°C. Les saprophytes, à l'inverse, se cultivent à 13°C. Le temps de doublement en condition optimale est de 6 à 8 heures et la densité atteint 10⁹/ml. La mobilité s'accroît avec la viscosité du milieu (Houpikian *et al.*, 2002).

Les leptospires sont des bactéries très exigeantes sur le plan de la culture. Différents éléments doivent être présents dans le milieu de culture pour que les leptospires puissent se développer (Kossey, 2004).

Un milieu favorable au développement des leptospires aura les propriétés mentionnées :

- Un pH alcalin (pH allant de 7,2 à 7,6) ;
- Une protection vis-à-vis de la lumière ;
- Une source de carbone : des acides gras ;
- Une source d'azote : des sels d'ammonium, de l'albumine (Andre- Fontaine et Ganiere, 1992 ; Elis, 1992).

I.3.5.2. Métabolisme

Les leptospires ont des propriétés métaboliques particulières (Berchep, 1989 ; Perolat et Baranton, 2000).

Ce sont des bactéries chimio-organotrophes qui utilisent les acides gras à longue chaînes comme seule source d'énergie et de carbone (Kossey, 2004).

Les hydrates de carbone et les acides aminés ne sont pas indispensables à leur métabolisme. Les bases pyrimidiques ne sont pas incorporées par les leptospires. L'ion ammonium est la seule source d'azote (Kossey, 2004).

Les vitamines B₁, B₁₂ et le fer ferreux sont des facteurs de croissance indispensables. Pour les souches exigeantes, le pyruvate de sodium et le glycérol facilitent la croissance.

Les leptospires ont une activité enzymatique particulière (Kossey, 2004). Ce sont des bactéries aérobies strictes, possédant une activité enzymatique, catalase positive et oxydase négative. *Leptospira interrogans* a une activité lipasique très faible ou absente contrairement à *Leptospira biflexa* (Faine *et al.*, 1999).

I.3.5.3. Résistance aux agents chimiques et physiques

Les leptospires ne résistent ni à la sécheresse, ni à l'hypertonie. S'il existe des leptospires halophiles, les pathogènes sont cultivés en présence de NaCl des teneurs physiologiques habituelles. Les pathogènes sont tués par 10mg/L de CuSO₄. À part le fer, nécessaire à leur croissance, la plupart des métaux lourds leur sont toxiques (Bounlu *et al.*, 1998).

En revanche, ils supportent une alcalinisation jusqu'à 7,8. Ils sont tués par la plupart des antibiotiques, détergents ou désinfectants (Houpikian *et al.*, 2002).

I.4. Structure antigénique

Trois principaux constituants des leptospires ont des propriétés antigéniques (Perolat et Barenton, 2000 ; Hovind-Hougen, 1981) :

1. L'enveloppe externe est l'élément structural le plus immunogène des leptospires (Brown *et al.*, 1991).

Les pathogènes bactériens activent le système immunitaire inné de l'hôte par des récepteurs qui reconnaissent des composants conservés des bactéries tels que le LPS, des peptidoglycane, des lipoprotéines, ou des fragments d'ADN.... Il a montré que le LPS active les macrophages par stimulation des récepteurs (Baranton, 2003).

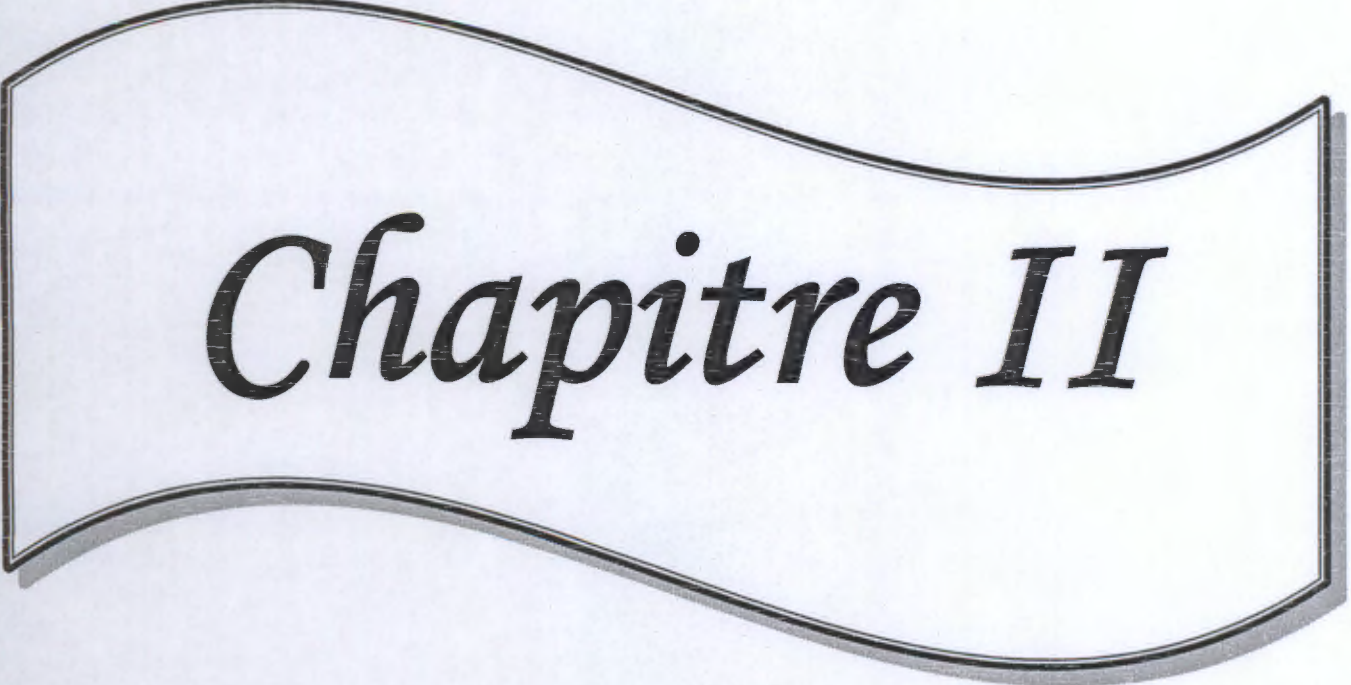
2. Les hémotoxines produites par les leptospires conduisent à la formation d'anticorps neutralisants.

3. Les filaments axiaux des leptospires présenteraient enfin des propriétés antigéniques. Ces propriétés antigéniques (Auranne *et al.*, 1972 ; Jost *et al.*, 1989 ; Gausson Hoven *et al.*, 1997 ; Mailloux *et al.*, 1984 ; Mazzonelli *et al.*, 1974).

De nombreuses protéines sont observées en SDS PAGE, mais peu ont été localisées ou même identifiées. L'endoflagelle comporte plusieurs protéines de 34 à 36 KDa (Kelson *et al.*, 1988).

Ces antigènes présentent des réactions croisées avec leurs homologues d'autres bactéries (Haake *et al.*, 1999).

Enfin, ont été clonés, séquencés et exprimés les gènes spécifiques de leptospires une protéine transmembranaire de membrane externe (membranes internes et externes (Houpikian *et al.*, 2002).



Chapitre II

II. Diagnostic

Le diagnostic est confirmé par la mise en évidence du microorganisme par des tests sérologiques positifs du sang doivent être prélevés tôt au cours de la maladie pour mise en culture et sérodiagnostic d'un échantillon correspondant à la phase aiguë de la maladie. Les leptospiroses peuvent être retrouvées dans le sang et le LCR durant les premiers jours (Nauciel et Vilde, 2005).

Dans les urines à partir de la deuxième semaine, la culture est lente et délicate, elle nécessite des milieux spéciaux examinés périodiquement pendant deux mois. Un examen direct en microscope à fond noir et parfois positif dans le LCR ou les urines (Nauciel et Vilde, 2005).

II.1. Diagnostic clinique

Est parfois très discret car certains sérovars déterminent des formes bénignes. Les animaux qui meurent au cours de la phase aiguë de la maladie ont habituellement un état général correct mais présentent un état ictère d'intensité variable (visible en particulier à l'œil nu, des muqueuses et des graisses du corps). Le sang peut avoir l'aspect laqué et l'urine présente dans les vessies peut être de teinte rosée. Les reins sont augmentés de volume, de même que les poumons (Faine *et al.*, 1984).

Dans les cas chroniques, les altérations macroscopiques limitées aux reins sont caractéristiques par l'apparition des taches blanchâtres qui peuvent s'étendre sur une distance variable à l'intérieur du cortex (Faine *et al.*, 1984).

II.2. Diagnostic biologique spécifique

La réalisation pratique des réactions diagnostiques et d'identification tant phénotypiques que moléculaires (Postic *et al.*, 2000).

Tous les sérovars inclus dans les sept espèces pathogènes (*L. borgpetersenii*, *L. interrogans* stricto sensu, *L. kirschneri*, *L. noguchi*, *L. santarosai* et *L. weillii* et *L. alexandri*) sont susceptibles d'infecter l'homme (Postic *et al.*, 2000).

II.2.1. Diagnostic bactériologique

La manipulation de leptospirose au laboratoire ne comporte pas de risques majeurs, si ce n'est celui lié à la projection de cultures de souches virulentes ou lors d'injection à l'animal sensible de produits pathologiques (urines), de culture contaminée par d'autres bactéries, ou à des fins expérimentales (Houpikian *et al.*, 2002).

Les mesures de sécurité habituellement une vigueur dans les laboratoires de bactériologie sont donc suffisantes ; il est recommandé de manipuler les cultures virulentes et de pratiquer les autopsies d'animaux sous hotte ; le port des gants imperméables lors des manipulations d'animaux est indispensable. Enfin tout incident entraînant une possibilité de contamination justifie une antibiothérapie préventive (Houpikian *et al.*, 2002).

II.2.1.1. Prélèvements

La séquence des prélèvements pour l'isolement des leptospires suit classiquement une chronologie précise, mais il faut considérer la possibilité d'isolements tardifs tant dans les urocultures que dans l'hémoculture (Faine *et al.*, 1999 ; Raoult *et al.*, 1983).

L'hémoculture se pratique durant les 10 premiers jours qui suivent l'apparition de la fièvre ; le sang veineux (1ml minimum) est recueilli sur acide éthylène -diamine- tétra acétique (EDTA). Les leptospires peuvent être isolés du LCR durant la deuxième semaine de la maladie ; le risque hémorragique sera bien sûr soigneusement évalué (thrombopénie), en particulier en zone tropicale ; 0,5ml de Liquide céphalo-rachidien (LCR) sont nécessaires pour la mise en culture (Houpikian *et al.*, 2002).

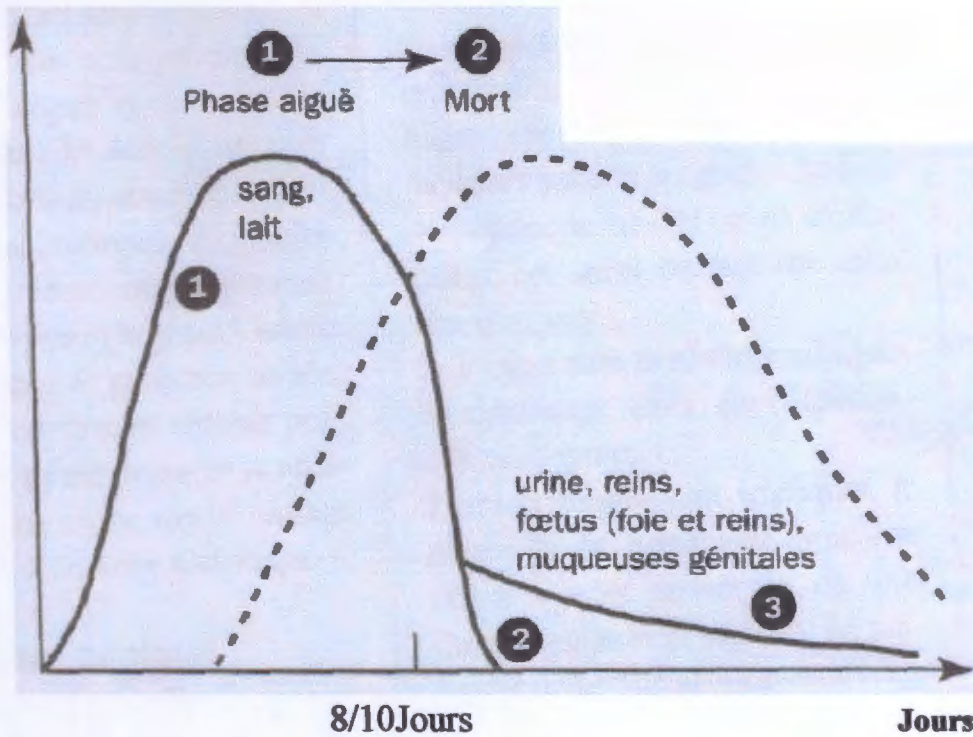
Les urocultures sont d'une rentabilité faible ; elles sont possibles à partir de la troisième semaine. Le recueil doit s'effectuer dans les conditions habituelles de stérilité (désinfection locale, prélèvement au milieu de la miction) ; une alcalinisation préalable (le bicarbonate de sodium) est très souhaitable pour faciliter la survie des leptospires, et la multiplicité des prélèvements est recommandée (Houpikian *et al.*, 2002).

La figure 03 qui suit représente la cinétique de la maladie :

Pendant la phase d'invasion les leptospires se multiplient et se développent dans le sang. Lorsque les signes cliniques sont présents, on peut réaliser une prise de sang pour mettre en évidence la leptospirémie. Celle-ci peut se poursuivre jusqu'à deux semaines après le début de l'infection (Dikken, 1981).

Les bactéries se disséminent ensuite dans différents organes avec une localisation préférentielle dans les reins. Ainsi, une leptospiurie se manifeste à partir du dixième jour et devient maximale vers la troisième ou quatrième semaine d'infection (Dikken, 1981).

Concentration en leptospires



— Concentration en leptospires dans les tissus ou les liquides physiologiques
 - - - Taux d'anticorps dans le sang

Figure 03. Cinétique de la maladie (Andre-Faintaine, 2002)

II.2.1.2. Examen direct

Il se pratique au microscope à fond noir (objectif 10x et 25x ; oculaire 12,5x) entre lame et lamelle. Les leptospires apparaissent comme de fins spirochètes dont les spires ne sont pas individualisées, avec des extrémités en crochets, très mobile (rotation, flexion, translation) peu sensible, l'examen direct n'a qu'une valeur d'orientation et doit être confirmé par la culture (Houpikian *et al.*, 2002).

II.2.1.3. Culture

L'ensemencement doit se faire le plus rapidement possible après le prélèvement ; l'inoculum doit représenter environ 20% du volume à ensemencer. Pour les hémocultures, 1ml de sang est dilué dans un tube de 10ml de milieu, puis de dilution en série, au dixième, sont effectuées sur cinq tubes, afin de limiter le pouvoir inhibiteur du sang sur les cultures. (Johnson et Harris, 1967).

Pour le LCR, le traitement est identique pour les urines fréquemment contaminées, la filtration du prélèvement sur 0,45 μm puis 0,22 μm semble le plus efficace pour améliorer les chances d'isolement ; 1ml d'urine ainsi traité est dilué, au dixième en série sur tubes ; Les cultures sont incubées à 30°C à l'obscurité (Houpikian *et al.*, 2002).

L'agitation facilitant la croissance (Métabolisme aérobie). Elle sont observées chaque semaine au microscope à fond noir ; un repiquage systématique des tubes de culture primaire et souhaitable après 15 jours d'incubation. L'inoculation à l'animal nécessite la disponibilité de hamsters ou de jeunes cobayes de moins de 150g ; elle permet d'isoler une souche, à partir d'un prélèvement contaminé injecté par voie intra péritonéale, par mise en culture après quelque jours du sang, du foie et des reins (Ellinghausen et McCullough, 1965).

Elle est surtout efficace pour Sérogroupes *icterohaemorrhagiæ* et *canicola*. Les cultures positives seront repiquées en milieu frais et adressées au centre national de référence pour identification. Un délai d'observation de 2 mois est nécessaire avant de conclure à la négativité de la culture (Ellinghausen et McCullough, 1965).

Enfin, la conservation en azote liquide, en utilisant le glycérol (5%) comme cryoprotecteur, permet la conservation de longue durée et préserve la virulence (Houpikian *et al.*, 2002).

II.2.1.4. Identification

Les caractères morphologiques (dimension, présence de crochets terminaux), la mobilité et la croissance permettent d'affirmer l'appartenance au genre *Leptospira*.

La détermination de l'espèce est, dans une première étape, limitée à la différenciation pathogène versus saprophyte (*L. interrogans lato sensu* ; *L. biflexa lato sensu*), elle se fait sur un nombre limité de caractères peu discriminants, et de plus négatifs (à l'exception de la virulence) pour les souches pathogènes les tests de croissance sont réalisés parallèlement avec des souches -témoin de référence (une pathogène et une saprophyte), (Johnson et Harris, 1967).

L'identification final au niveau de l'espèce se fait avec les outils moléculaire récemment développés. L'hybridation ADN/ADN est mise en œuvre pour confirmer la délimitation d'une nouvelle espèce (Perolat *et al.*, 1998).

L'identification du sérovars est effectuée par l'épreuve d'adsorption croisée (qui consiste en une agglutination croisée après adsorption des sérums par les souches hétérologue) au sein du séro groupe, d'une part, les sérums de références et la souche inconnue et, d'autre part les souches de référence et le sérum spécifique de la souche à type produit par immunisation d'un lapin. Deux souches sont considérées comme appartenant au même sérovars si 10% ou moins des anticorps anti antigène homologues persistent dans les deux sérums correspondant après adsorption (Terpstra *et al.*, 1980).

Au total, si l'isolement des leptospires est relativement aisé sous réserve de multiplier les prélèvements et de disposer du milieu spécifique, l'identification relève en revanche d'un centre de référence (Houpikian *et al.*, 2002).

II.2.2. Diagnostic sérologique

Le diagnostic de leptospiroses est assuré essentiellement par sérologie. Comme pour la très grande majorité des examens sérologiques, deux prélèvements espacés de 8 à 10 jours sont nécessaires à l'établissement du diagnostic des formes aiguës. Le diagnostic sérologique n'est possible que 10 à 12 jours après l'apparition des symptômes et une antibiothérapie préalable retardent l'apparition des anticorps, peut diminuer les titres et même négativer des réactions comme l'ELISA (Enzyme-linked immuno-sorbent assay) (Kososey, 2004).

Le test de macro agglutination sur lame ou test TR utilise un antigène thermorésistant (d'où le nom de TR) préparé à partir d'une souche de *Leptospira patoc*. Ce test est de mise en œuvre très simple mais sa mauvaise sensibilité et, surtout, sa mauvaise spécificité le rende inadapté pour un diagnostic (Kososey, 2004).

Un test ELISA faisant appel à un antigène extrait d'une souche de *Leptospira patoc* se révèle spécifique (spécificité de genre) mais il présente l'inconvénient d'être fréquemment négatif lorsque l'infection est due à certains sérovars comme *grippotyphosa* ou *australis* (Kososey, 2004).

L'utilisation de plusieurs sérovar comme antigène améliore les résultats mais alourdit la mise en œuvre de la réaction. Sous sa forme actuelle, l'ELISA est considéré comme un test de dépistage (Kososey, 2004).

Les anticorps sériques sont détectables à partir du 8^{ème} jour suivant l'apparition de la fièvre, de sérum prélevé à 8-10 jours d'intervalle sont indispensables, un sérum plus tardif étant souvent nécessaire pour déterminer le sérogroupes en cause. Le complément est inactivé par chauffage des sérums 30 minutes à 56°C; les conservateurs sont à prescrire dans la mesure où les sérums sont testés par le MAT; qui utilise des antigènes vivants. L'interprétation correcte des résultats nécessite des renseignements cliniques et épidémiologiques (Kososey, 2004).



Chapitre III

III. Epidémiologie

III.1. Distribution géographique et saisonnière

La leptospirose est une zoonose qui affecte divers animaux domestique et sauvages, la maladie peut être latente ou fatal, il existe un état de portage pendant lequel les animaux éliminent des leptospires dans l'urine pendant des mois (MeRck, 1999).

La contamination humaine est directe par contact avec l'urine ou un tissu d'animale infecté, ou indirecte par contact avec de l'eau ou un sol contaminés, les écorchures cutanés et les muqueuses exposés (conjonctive, muqueuse nasale et buccale) constituant les portes d'entrées habituelles, chez l'homme l'infection survient à tous âge >75% des personnes contaminés sont de sexe masculine (agricultures, égoutiers ou employés d'abattoirs), mais au USA l'exposition à très souvent lieu pendant les activités de loisir (nage en eau contaminés), les chiens et les rats sont les autres sources probables les plus fréquentes (MeRck *et al.*, 1999).

La répartition des espèces pathogènes n'est pas régulière; si le sérovar *Ictérohaemorrhagiae* associe au rat, *canicola* au chien, et quelques autres sérovar endémiques chez les animaux de rente se sont répandus partout, les majorités des sérovar de l'espèce *Leptospira interrogans strocto sensu* est isolées d'ASIE comme la totalité de ceux de *L. alexanderi*. *L. borgpersenii* est endémique en Europe et ASIE, *L. kishneri* en Afrique, *L. santarosai* en Amérique du sud et centrale et *L. noguchii* en Amérique du Nord et centrale (Brener *et al.*, 1999).

L'épidémiologie de la leptospirose est étroitement liée aux conditions hygrométriques. Les leptospires peuvent survivent très longtemps dans les eaux douces, pour peu que le pH soit neutre ou légèrement alcalin et la température élevée (Houpikian *et al.*, 2002).

La leptospirose est une maladie des régions chaudes et humides. Elle est donc d'endémicité élevée dans toutes les zones tropicale. Elle sévit sur tous les continents soit de façon endémique, soit sous forme de cas groupés (anadémies). Son indice est maximal en Asie, notamment du Sud-est (rizières) où elle peut atteindre 3% par an, élevée dans le Pacifique, L'Australie, l'Océan Indien (sauf Madagascar), l'Amérique centrale et du sud (Bounlu *et al.*, 1998 ; Cao *et al.*, 1998).

En Afrique, son indice reste mal connue, en Europe, elle est modeste et semble se réduire (sauf en France et en Grande -Bretagne) et elle est rare aux États -Unis (incidence 30 fois inférieure à celle de la France), (Houpikian *et al.*, 2002).

Des données nationales le plusieurs pays ont été colligés en 1999 (Houpikian *et al.*, 2002).

En France, l'incidence varie selon les régions; inférieures à 0,1/100 000 habitants dans le Sud-est, les zones montagneuses, la Picardie, la Bretagne et la Haute-Normandie, elle peut dépasser 1/100 000 en Franche-Comté, Ardennes, Aquitaine et Sud-ouest en générale. (Boursaux-Eude *et al.*, 1995).

La moyenne nationale (DOM-TOM exclus) est de 0,5/100 000. Aux Antilles Guyane, l'incidence est 20 fois plus élevée qu'en métropole, 40 fois plus à l'île de la Réunion, 80 fois plus en Polynésie et 100 à 200 fois plus en Nouvelle-Calédonie. Qui associe le climat tropical et la pratique de l'élevage. Les données annuelles depuis 1996 sont disponibles sur le serveur de l'Institut Pasteur. Pour la métropole et les DOM-TOM (Boursaux-Eude *et al.*, 1995).

Sur le plan saisonnier, en France, la majorité des cas a lieu entre juillet et novembre. D'une manière générale, les activités nautiques et agricoles estivales conduisant à une recrudescence. Sous les tropiques, la saison des pluies est marquée par une forte hyperendémie. Dans l'hémisphère sud, le maximum de cas sera bien sûr enregistré avec un décalage de 6 mois par rapport à l'hémisphère nord (Baranton et Postic, 1998).

D'une année sur l'autre, l'importante fluctuation est notée en un endroit donné. En métropole les années 1987-1988 avaient été marquées par un record de plus de 400 cas, pour descendre ensuite vers les chiffres de 250 à 300 cas détectés. À nouveau en 1996-1997, des maxima de 400 ont été atteints sans que l'on puisse conclure à une rythmicité de ces années à leptospirose (Baranton et Postic, 1998). Sous les tropiques, les phénomènes météorologiques aigus tels les cyclones et dépressions tropicales jouent un rôle majeur quant au nombre de cas (Koal *et al.*, 1999 ; Trevejo *et al.*, 1998).

La figure 04. Représente les cas de leptospirose (Sérogroupe *icterohaemorrhagiae*) en métropole et outre-mer.

L'ensemble des données dont nous disposons confirme une augmentation significative du nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine avec un chiffre supérieur à celui de l'année précédente (342 en 2008, 327 cas en 2007 et 192 en 2006). Cette augmentation entre juin et octobre (CNRL, 2008).

En Outre-mer, La Nouvelle-Calédonie a connu une année particulièrement pluvieuse, créant des conditions favorables à l'expansion de cette maladie. L'année 2008 a ainsi été marquée par le recensement de 157 cas, dont 3 décès (CNRL, 2008).

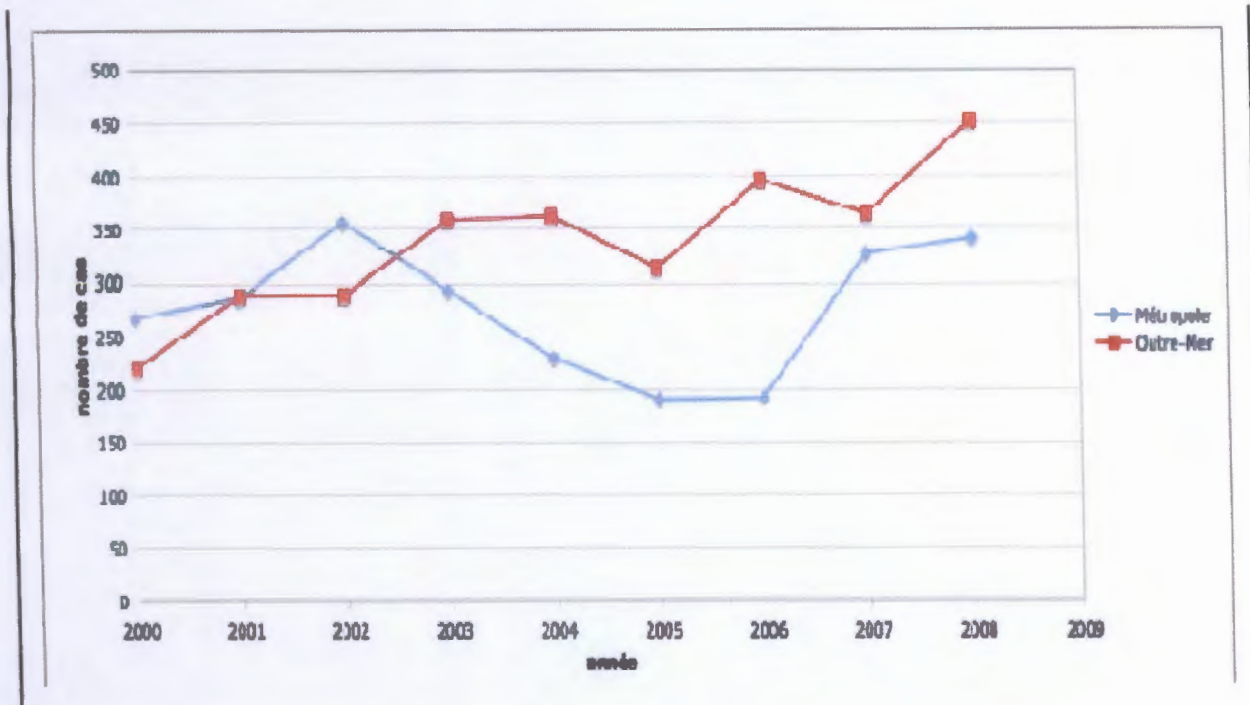


Figure 04. Cas de leptospirose en métropole et Outre-Mer (CNRL, 2008).

III.2. Facteurs de risque

Le nombre de cas chez les adolescents et les retraités (chasse, pêche, travaux domestiques) est largement supérieure à celui des catégories professionnelles à risque, où prédominent les agricultures et éleveurs (Baranton et Postic, 1993).

Probablement, en métropole la généralisation de la vaccination aux professions hyper exposées (égoutiers, éboueurs) contribue à cette diminution des leptospiroses professionnelles (Baranton, 1990).

Si les individus de tout âge et sexes sont susceptibles d'être contaminés, les hommes adultes, plus souvent engagés dans des activités à risques, sont plus souvent atteints. En France métropolitaine, la moyenne d'âge se situe à 46 ans avec des extrêmes de 10 à 87 ans, et la prépondérance masculine s'établit à 87% (Bourrier *et al.*, 1988 ; Perolat *et al.*, 1988).

Cependant, ces chiffres, qui représentent la leptospirose, peuvent différer de ceux des contaminations, notamment sous les tropiques, où la présence des leptospires est plus accentuée dans le milieu. Il a pu ainsi être montré qu'à la Réunion, la prévalence des anticorps témoins d'infections passées était environ dix fois plus élevée qu'attendue en fonction de l'incidence annuelle de la maladie et que parmi ces cas non détectés, les femmes étaient plus représentées (Duval *et al.*, 1991).

III.2.1. La leptospirose chez les animaux domestiques

Chez les animaux d'élevages (bovins, chèvres, porc, moutons), la leptospirose se manifeste par des troubles de la reproduction: avortements, mortinatalité, infertilité et augmentation de l'intervalle entre vêlages (Lilenbaum *et al.*, 2003).

On note une chute importante de la production de lait dans l'élevage bovin laitier, connu comme le *milk drop syndrome* (Ristow, 2007).

Même si les troubles de la fertilité ont tendance à atteindre un plateau et à rester chroniques dans l'élevage, ils sont responsables d'importantes pertes économiques.

La sévérité de la maladie semble être liée à l'âge des animaux et à leur état immunitaire. Les cas aigus chez les bovins et les porcs sont plus rares, touchant plutôt les jeunes animaux, ils sont caractérisés par la prostration, la fièvre, l'anémie, l'ictère et les vomissements (Faine *et al.*, 1999).

Les chevaux atteints présentent des troubles chroniques de la reproduction (Léon *et al.*, 2006) et/ou une uvéite causée par la présence des leptospires et des anticorps spécifique. Dans les chambres oculaires ; cette uvéite laisse l'animal très sensible à la lumière et peut évoluer vers la cécité (Ristow, 2007).

Chez les chiens, la leptospirose se présente sous plusieurs formes. Lorsqu'ils sont infectés par le sérotype *Ictrohaemorrhagiae*, ils développent une hépatonéphrite suraiguë ou aigue, qui ressemble à la maladie humaine. Lorsqu'ils sont infectés par *canicola*, ils peuvent être victimes et développer une néphrite aiguë nommée Maladie de Stuttgart, ou développer une néphrite chronique et devenir des porteurs et réservoirs de *canicola* (Ristow, 2007).

Les signes cliniques les plus communs chez les chiens sont la fièvre, les vomissements, la prostration, la rougeur des yeux, la déshydratation et le méléna, accompagnés ou non d'un ictère. Le pronostic est toujours réservé, voire même grave, la maladie pouvant évoluer rapidement vers la mort si elle n'est pas traitée (Faine *et al.*, 1999).

La vaccination évite que les chiens ne développent les symptômes les plus graves de la maladie, mais n'empêche pas l'infection (André-Fontaine, 2002).

III.2.2. La leptospirose humaine

La leptospirose humaine peut se présenter sous des formes bénignes qui guérissent spontanément ou des formes aiguës sévères à très graves, comme la maladie de Weil due au sérotype *icterohaemorrhagiae*. Dans toutes les formes de la maladie, les symptômes (migraine, fièvre et douleurs musculaires) ne sont pas spécifiques au début (Ristow, 2007).

Dans les cas graves, apparaissent des symptômes caractéristiques de l'atteinte hépatorenale (ictère et insuffisance rénale prononcée), des hémorragies oculaires, parfois des troubles méningés et/ou pulmonaires. Dans les cas les plus sérieux, le taux de létalité varie de 5 à 25% (Ristow, 2007).

La leptospirose est une maladie professionnelle qui concerne les agriculteurs, les éleveurs d'animaux domestiques, les vétérinaires, les égoutiers, le personnel de laboratoire, les militaires. En bref toutes les professions en contact avec des animaux réservoirs ou de l'eau contaminée.

La leptospirose humaine est endémique et épidémique dans certaines régions du globe, comme les Amériques du Sud et Centrale (Trevejo *et al.*, 1998 ; Koal *et al.*, 1999).

Le caractère endémique est dû aux conditions géographiques et climatiques ; le nombre de cas estimés par l'Organisation Mondiale de la Santé dans les pays au climat tropical humide est de 10 pour 100000 habitants par an, soit 0.01% de la population (OMS, 1987).

Les conditions démographiques et de développement, à savoir l'augmentation démographique désordonnée, les conditions précaires de vie, le manque d'hygiène et d'éducation sanitaire.

La répartition des sérotypes en métropole (Figure 05) montre une inversion de tendance par rapport à 2007 où le sérotype *Grippityphosa* était prédominant avec 35% des cas liés à ce sérotype, puis venait *icterohaemorrhagiae* avec 28 % des cas. En 2008, les principaux sérotypes sont *icterohaemorrhagiae* (31%), *grippityphosa* (18%) (CNRL, 2008).

LEPTOSPIROSE HUMAINE

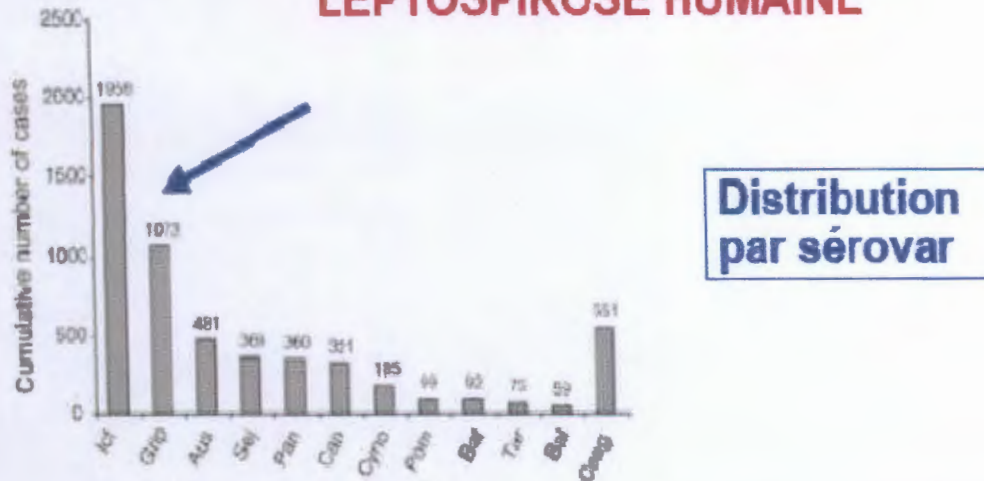


Figure 05. Principaux sérogroupes étiologiques des cas de leptospirose en France métropolitaine en 2008 (CNRL, 2008).

III.3. Mécanismes et mode de transmission

III.3.1. Voies de transmission

Les sources d'infection sont l'urine contaminée, les eaux douces et les sols souillés par des urines ou tissus d'animaux infectés. La survie de leptospires pathogènes durant plusieurs mois a été constatée dans des eaux proches de la neutralité ou légèrement alcalines. (Elder, 1986).

De même, le caractère infectant des urines peut se prolonger lorsqu'il s'agit de celles d'animaux herbivores ou omnivores. Les leptospiroses pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée ou les poumons, en cas d'inhalation d'eau et à la faveur de plaies ou d'excoriations de la peau parfois minimes (Faine *et al.*, 1984, Boline et Koellner, 1988).

Chez les animaux, les mêmes voies de contamination sont fonctionnelles mais peut s'y ajouter, chez le bétail, et notamment les porcs, une transmission vénérienne ou congénitale. La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle, d'allaitement ou transplacentaire (Faine *et al.*, 1984 ; Boline et Koellner, 1988).

III.3.2. Réservoir

Le réservoir des leptospires pathogènes est essentiellement animal, mais se prolonge dans l'environnement. Il peut s'agir d'animaux infectés, malades ou non (porteurs chroniques), ou de leurs cadavres ou dépouilles (survie cependant limitée dans le temps) (Faine *et al.*, 1999).

Le réservoir varie selon les sérovars. Les principaux réservoirs pour certains Sérovar sont énumérés dans le tableau 4 ci-dessous

Tableau 4 : Réservoirs des principaux sérovars (Servantie, 2000).

Sérovar	Réservoir
Canicola	Chien
Icterohaemorrhagiae	Rat (<i>Rattus norvegicus</i>), sanglier, cervidés, renard
Pomona	Porc, bovins, mouffette, opossum, lièvre
Grippotyphosa	Raton laveur, mouffette, opossum
Hardjo	Bovins
Bratislava	Porc
Ballum	Souris (<i>Mus musculus</i>), sanglier, cervidés, renard
Australis	Hérisson

Les animaux infectés excrètent par leurs urines de grandes quantités de leptospires pendant de longues durées (années). Les leptospires peuvent survivre pendant plusieurs semaines ou mois dans les sols ou les eaux douces, notamment à l'abri de la lumière (égouts, mines,...). (Faine *et al.*, 1999).

Le risque de contamination est élevé dans les zones humides où les animaux urinent fréquemment. C'est le mode indirect qui est le plus souvent à l'origine des transmissions humaines (Houpikian *et al.*, 2002).

Le spectre animal des leptospiroses est considérable, mais l'importance épidémiologique d'une espèce donnée varie selon la densité d'individus, l'espèce considérée, l'environnement, mais aussi le type d'habitat, ainsi que les activités de loisirs ou les activités professionnelles de la population humaine. Parfois, une espèce sauvage présente peu d'opportunités de contact avec les humains, mais des animaux domestiques peuvent servir de relais efficace. Chez les mammifères sauvages, les rongeurs (rats, souris, campagnols, ragondins, ...) insectivores (hérisson, musaraignes), marsupiaux (opossum, rat épineux,...), mais aussi les chauves-souris, cervidés et, plus rarement, les carnivores, sont impliqués. Parmi les espèces domestiques, équins, bovines et porcins, mais aussi les ovins et caprins pour les animaux de rente et canidés pour les animaux familiers, jouent le plus grand rôle (Faine *et al.*, 1999).

III.3.3. Vecteurs

La *Leptospira* peut infecter différents hôtes, notamment des rongeurs ; parmi ceux-ci, les rats jouent un rôle important dans le cycle de la maladie. De nombreux animaux peuvent être porteurs (y compris les chiens). Généralement, les animaux sauvages sont des porteurs sains (qui présentent, toutefois, une multiplication de la bactérie dans les reins), alors que la maladie se déclare chez les animaux domestiques (Houpikian *et al.*, 2002).

L'infection peut-être provoquée par la morsure d'un animal infecté, ou par le contact avec un animal infecté, avec ses urines ou avec ses tissus morts. Le plus souvent, l'infection se fait par pénétration de la bactérie par une blessure cutanée même minime, ou par les muqueuses en cas de contact avec de l'eau infectée par des urines du vecteur ou par son cadavre (Houpikian *et al.*, 2002).

Certaines populations sont donc plus exposées (les éleveurs, les agriculteurs, les vétérinaires, les égoutiers, et aussi les professionnels et les adeptes de loisirs aquatiques). La transmission entre humains est rare. Le lait maternel peut transporter l'agent infectieux et contaminer un enfant. La contamination intra-utérine du fœtus est possible et souvent létale (Houpikian *et al.*, 2002).

III.3.4. Étapes de l'infection :

Le schéma général de l'infection leptospirosique se fait en différentes étapes. D'abord, en une phase de contamination du chien au cours de laquelle les germes vont pénétrer dans l'organisme hôte. Puis, en une phase d'invasion où les leptospires se multiplient dans le sang.

Enfin, en une phase de colonisation de différents organes, dont les tubules rénaux dans lesquels les leptospires vont se multiplier et être excrétés.

Ces différentes étapes de l'infection sont représentées dans la figure (06).

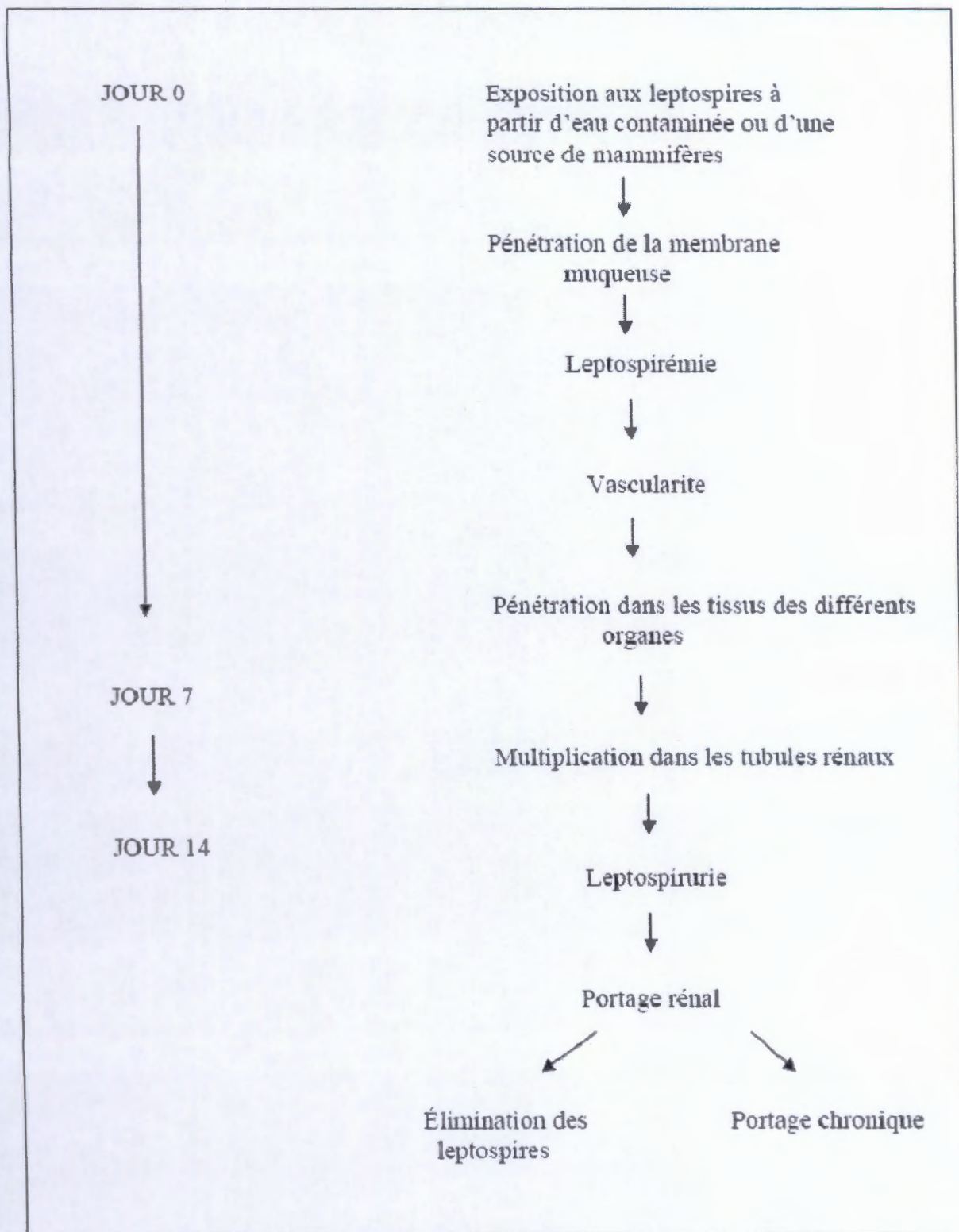


Figure 06. Étapes de l'infection par des leptospires (Wohl, 1996)

III.4. Pathogénèse et virulence

La dynamique de la pathogénèse de la leptospirose est complexe, la mobilité et la morphologie des leptospires favorisent leur pénétration par voie transcutanée (peau saine dont la perméabilité est augmentée par un séjour prolongé dans l'eau) et muqueuse (conjonctivale, nasale, pharyngée, digestive) (Ristow, 2007). Par la suite, les bactéries passent dans le sang et les tissus de l'hôte où elles se multiplient avec un temps de doublement estimé à 8 heures (Houpikian *et al.*, 2002).

Après l'infection, la période de bactérie est variable et peut durer de 03 à 10 jours en moyenne. Elle est suivie par l'arrivée des leptospires dans les organes ciblés : reins, foie, et poumons en provoquant des symptomatologies (Ristow, 2007).

Une fois la maladie est installée, elle évolue vers la mort ou vers l'installation d'une immunité protectrice, qui peut entraîner une élimination des bactéries, le germe peut également persister dans des sites privilégiés comme les tubes rénaux proximaux, le cerveau, la chambre antérieure de l'œil ou le tractus génital (Faine *et al.*, 1999).

La virulence des leptospires se perd rapidement *in vitro* si bien que le passage sur animal sensible est nécessaire à la conservation du pouvoir pathogène. Les facteurs de virulence sont très mal connus.

La mobilité particulière des leptospires (capable de se mouvoir dans des environnements visqueux) leur permet de franchir les barrières cutanéomuqueuses (Houpikian *et al.*, 2002).

L'activité endotoxinique du LPS est controversée mais, chez les patients traités aux antibiotiques (Thomas et Higbi, 1990 ; Vinh *et al.*, 1984).

La présence de toxines se réduit à la présence d'hémolysines : phospholipases synthétisées par les sérovars pathogènes et de carences en fer (le fer est indispensable à la croissance des leptospires) (Thomas et Higbi, 1990 ; Lane *et al.*, 1988).

L'adhésion des leptospires a été montrée *in vivo* sur de nombreuses cellules et elle ne concerne que les sérovars pathogènes. Cette adhésion, inhibée par les anticorps, impliquerait une structure de surface se liant à la fibronectine, à la laminine ou au collagène (Houpikian *et al.*, 2002).

Les leptospires trouveraient dans l'urée une source d'azote prépondérante ce qui expliquerait leur affinité pour les tubules rénaux. Les sérovars pathogènes possèdent une activité uréasique leur permettant de maintenir un pH alcalin favorable à leur croissance (Houpikian *et al.*, 2002).

La possibilité d'une pénétration intracellulaire est controversée. *In vivo*, par microscopie électronique, on peut voir des leptospires intracellulaires dans les cellules parenchymateuses hépatiques ou dans les cellules épithéliales des tubules rénaux. Toutefois, la persistance de ces bactéries dans les cellules n'a jamais été démontrée dans des études *in vitro* (Thomas et Higbi, 1990, Lane *et al.*, 1988).



Chapitre IV

IV. Eléments Clinique

La présentation clinique de la leptospirose humaine est extrêmement polymorphe. Même si, historiquement, plusieurs syndromes cliniques ont été décrits en les rattachant plus particulièrement à certains sérovars (OMS, 1987).

IL est actuellement clair qu'il n'existe aucun syndrome spécifique de sérovars. Toutefois, certains profils épidémiologiques particuliers ont pu être localement rattachés à un séro groupe préférentiel. Ainsi, à l'île de la Réunion, un double profil épidémiologique et clinique a pu être identifié: une leptospirose liée à des sérogroupes différents d'*ictérohæmorrhagie* (*canicola*, *panama*, *sijroï*), concernant la femme et souvent limitée à un syndrome d'allure grippale, et une leptospirose bruyante cliniquement, masculine, agricole, liée au séro groupe *ictérohæmorrhagie* (Duval *et al.*, 1991).

La gravité de la leptospirose est très variable. Les formes totalement symptomatiques ont pu être attestées par des enquêtes sérologiques effectuées au sein de groupes professionnels exposés (Farr, 1995). Dans une étude rétrospective portant sur 54 cas de fièvre isolée, 18% des patients possédaient des anticorps contre différents sérovars de leptospirose (Rathnam *et al.*, 1983). Les formes bénignes, anictérique, représentent 85 à 90% des cas, et évoluent classiquement en deux temps: une phase initiale et phase d'état (Sanford, 1992).

IV.1. Incubation et phase initiale

La période d'incubation silencieuse dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours. Le début, brutal, se manifeste par une altération de l'état général avec asthénie intense, frissons, fièvre constante et élevée (38 à 40°C) (Brouqui *et al.*, 1990). Les céphalées sont intenses ainsi que les myalgies, qui prédominent aux membres inférieures. La douleur et l'asthénie rendent la marche difficile, parfois traînante. Une épistaxis peut survenir au début de la maladie. Le passage de cette phase de début à la phase d'état peut se faire après une courte rémission clinique, mais elle se fait le plus souvent sans transition (Brouqui *et al.*, 1990).

IV.2. Phase d'état

IV.2.1. Syndromes infectieux et algique

Ce syndrome, constant et généralement sévère, comporte plusieurs éléments cliniques essentiels au diagnostic. La fièvre dépasse volontiers 39°C, avec des frissons. Le syndrome algique est, à ce stade, majeur et associe des céphalées à prédominance frontale, résistantes aux antalgiques courants (présence dans 90% des cas), et des myalgies intenses, observées dans 80% des cas, plus particulièrement au niveau des mollets (Binder et Mermel, 1998 et Heath *et al.*, 1965), et réveillées par la palpation des masses musculaires (Binder et Mermel, 1998).

La présence, chez 30% des patients, de troubles digestifs à type d'anorexie, nausées, vomissements, et parfois de douleurs abdominales (Wisconsin et Illinois, 1998 ; Jeandel *et al.*, 1982).

A l'examen, le signe le plus caractéristique après les douleurs musculaires est la suffusion conjonctivale bilatérale, accompagnée en règle d'une hyperhémie généralisée (Sanford, 1992). Plus rarement, une éruption maculaire (Fraser *et al.*, 1973). Le pharynx est parfois congestif. Hépatomégalie, splénomégalie ont été rapportées dans 10% des cas (Fraser *et al.*, 1973).

IV.2.2. Atteints viscérales:

IV.2.2.1. Atteint hépatique

L'ictère peut atteindre le maximum de son évolution en une semaine avec, souvent, une hépatomégalie, une augmentation des enzymes du foie et une carence en vitamine K. L'insuffisance hépatique due à la leptospirose est rarement mortelle (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.2. Atteinte rénale

L'atteinte rénale par des formes ictériques de leptospirose est la plus sévère et peut être mortelle. Elle nécessite parfois une hémodialyse. Si elle est associée à une atteinte hépatique et à une hémorragie, on assiste au syndrome de Weil. Elle provoque dans la majorité des cas des carences d'éléments vitaux, tels les composants du sang (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.3. Atteinte neurologique

Le syndrome caractéristique d'une atteinte neurologique à la leptospirose est la méningite. L'atteinte peut être rachidienne plus ou moins compliquée et majoritairement associée à une hyperalbuminorachie et des déséquilibres psychosomatiques parfois comateux. Les atteintes neurologiques périphériques sont rares (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.4. Atteinte oculaire

Le signe classique de leptospirose oculaire est la suffusion conjonctivale. Si elle ne régresse pas au bout d'une semaine, elle se complique en uvéite puis parfois en panuvéite se compliquant à son tour en cataracte ou en hypopion (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.5. Les atteintes cardiaques :

Les symptômes les plus fréquents sur le plan cardiaque sont la péricardite, la bradycardie et la myocardite souvent hémorragique et provoquant des troubles électrocardiographiques. La myocardite aiguë peut être mortelle (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.6. Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire se manifeste dans des hémoptysies, des dyspnées et des toux rarement douloureuses. Des hémorragies intra-alvéolaires ont également été rapportées. Très fréquentes, elles se produisent le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, digestif, rénal ou génital. Les saignements dans l'espace sous-arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares (Houpikian *et al.*, 2002).

IV.2.2.7. Manifestations hémorragiques

Très fréquentes, elles se produisent le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, digestif, rénal ou génital. Les saignements dans l'espace sous-arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares (OMS, 1987 ; Sanford, 1992).

IV.3. Signe biologique non spécifique

Une hyperleucocytose à polynucléaires est retrouvée dans 75% des cas de leptospirose. Le nombre de granulocytes peut dépasser $50\,000/\text{mm}^3$, (Jeandel *et al.*, 1982).

Des numérations plaquettaires inférieures à $30\,000/\text{mm}^3$ ont été rapportées, classiquement au cours d'épisodes d'insuffisance rénale. L'anémie constatée au cours de la leptospirose est d'origine plurifactorielle, mais les phénomènes hémolytiques jouent un rôle majeur, notamment dans les formes ictérique de la maladie (Tapero *et al.*, 2000).

IV.4. Formes cliniques particulier

IV.4.1. Leptospirose de la femme enceinte

Pendant la grossesse, la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort fœtale suivie d'avortement mortinativité, accouchement prématuré et signes de leptospirose congénitale dans les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque d'infection fœtale semble corrélé à la gravité de la maladie maternelle. Néanmoins, la survenue d'une leptospirose chez une femme enceinte ne constitue pas une indication d'avortement thérapeutique, car l'infection congénitale est rare et ne semble pas induire de malformation. Par ailleurs, les mères allaitantes doivent être considérées comme potentiellement contagieuses pour leur nourrisson durant la période septicémique de la maladie, au cours de laquelle les bactéries peuvent être excrétées dans le lait (Faine *et al.*, 1984 ; OMS, 1987 ; Shaked *et al.*, 1993).

IV.4.2. Leptospirose de l'enfant

La leptospirose de l'enfant est relativement rare. Ainsi, sur une série de 60 cas en Polynésie française, seulement six enfants (10%) présentaient la maladie (Heath, 1965). Certains manifestations concernent plus particulièrement l'enfant : la survenue d'une hypertension artérielle, d'une choécystne non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un choc cardiogénique, cette symptomatologie peut faire évoquer à tort, chez l'enfant, (Jeandel *et al.*, 1982).

IV.5. Prévention

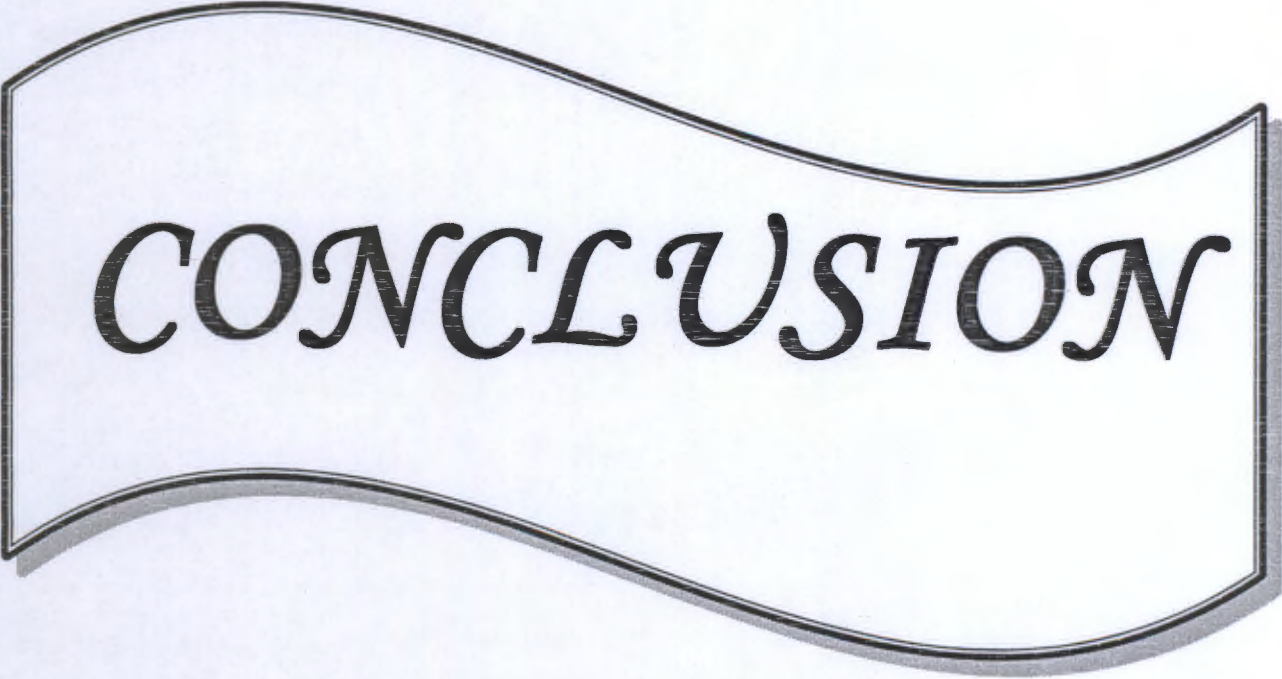
Les leptospiroses (à déclaration obligatoire N°18) peuvent représenter une maladie professionnelle dans certaines professions, égoutiers, éboueurs, mineurs, employés d'abattoirs etc (Delarras et Trébaol, 2003).

La prévention individuelle repose sur la lutte contre l'exposition aussi bien au niveau professionnel qu'au niveau de loisirs (bottes, gant), la dératisation en de voir une augmentation des cas par lessivages des cadavres par les eaux de pluie, par la vaccination des animaux domestiques par la lutte contre les chiens errants, et contre les rongeurs (Delarras et Trébaol, 2003).

L'utilisation des vaccins monovalent *icterohaemorrhagiae*, conseille aux égoutiers techniciens des stades d'épuration d'eaux usées et d'affiches d'information de la direction des affaires et sociales [Dass], de Nouméa, disponible sur le site de la direction territoriale des affaires sanitaires et sociales de nouvelle Calédonie (Delarras et Trébaol, 2003).

IV.6. Traitement

La leptospirose est traité par administration d'antibiotique comme la pénicilline, il est efficace à condition d'être administrée durant les premiers jours (5 à 20 millions d'U/j pendant 10 à 15 jours) (Nauciel et Vilde, 2005), un vaccin efficace contre *Leptospira icterohemorrhagiae* est aux professionnelles exposes (Nauciel et Vilde, 2005).



CONCLUSION

CONCLUSION

Les leptospires sont des bactéries Gram négatif, anaérobies strictes, appartenant à l'ordre des *Spirochétales*, à la famille des *Leptospiraceae* et au genre *Leptospira*. Leptospires qui sont pathogènes sont regroupés dans l'espèce *Leptospira interrogans*. Elles sont responsables d'une maladie grave chez le chien, la leptospirose. Les leptospires infectent de nombreux autres mammifères ainsi que l'homme.


La transmission à l'homme se fait par voie transcutanée, l'infection est systématique touchant divers organes, un ictère n'est présent que dans les formes les plus sévères.

La leptospirose est une maladie favorisée par les conditions de pauvreté et que les mesures les plus fondamentales d'hygiène et d'amélioration des conditions d'une vie digne sont à la base de la maîtrise de la maladie.

Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie ou plus souvent sur la sérologie ; la prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique.

L'amélioration de la stratégie de lutte et la réduction du risque de leptospirose peut reposer ainsi sur plusieurs piliers:

- ❖ Une détection plus sensible des cas humains et un meilleur suivi de la contamination animale ;
- ❖ Une meilleure exploitation des données recueillies et un examen de leur pertinence ;
- ❖ Une réponse aux cas signalés plus rapide et mieux coordonnée ;
- ❖ L'amélioration de la lutte contre les rongeurs.



Glossaire

➤ **Acide désoxyribonucléique ADN**

Acide nucléique constituant le matériel génétique de tous les organismes cellulaire poly-nucléotides composé de désoxyribonucléiques unis par des liaisons phosphodiester.

➤ **Acide ribonucléique ARN**

Poly-nucléotide composé de ribonucléotide unis par des liaisons phosphodiester.

➤ **Acide ribonucléique ribosomal ARNr**

ARN présent dans les ribosomes plusieurs ARNr simple brin de tailles différentes contribuent à la structure du ribosome et son aussi directement impliquées dans la synthèse protéique.

➤ **Acide muramique**

N-acétylé est un composé de la muréine, haut polymère de nature glycopeptidique qui forme le support fondamental des parois bactériennes. L'acide muramique, N-acétylé dérive lui-même de la N-acétyl-glucosamine.

➤ **ADN ribosomal**

Séquences d'ADN codant pour l'ARN ribosomal et les segments de l'ADN séparant les différents gènes d'ARN ribosomaux.

➤ **Anticorp**

Un anticorp est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les antigènes de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B : les plasmocytes. Les anticorps constituent l'immunoglobuline principale du sang, aussi on utilise parfois le terme *immunoglobuline* à la place du mot anticorps.

➤ **Asthénie**

Est l'impression désagréable d'épuisement avant de débiter tout effort, non améliorée par le repos.

➤ **ARN 16S**

Poly-nucléotide (environ 1500 bases) faisant partie du ribosome des organismes procaryotes son séquençage comparatif donne une infection sur les distances évolutives des organismes procaryotes.

➤ **Désamination**

Réaction chimique aboutissent à la perte du groupement amine (NH₂) d'un acide aminé.

➤ **DOM-TON**

DOM : Département et région d'Outre Mèr.

TOM : sont Disparus sauf par les terres australes, afin de faire places aux COM pour Collectivité d'Outre Mèr.

➤ **Epidémie**

Atteint simultanée d'un grand nombre d'individus d'un pays ou d'une région par une maladie particulière comme la grippe.

➤ **GIEMSA**

Est un colorant spécifique des chromosomes, constitué d'un mélange de deux colorants (bleu de méthylène et éosine) en lui donnant une coloration rose violacée. On distingue plusieurs types de coloration. La coloration au Giemsa par dénaturation enzymatique (ou GTG banding) met en évidence des bandes dites bandes G. La coloration par dénaturation thermique (ou RHG banding, pour Reverse banding using Heat and Giemsa) colore des bandes dites bandes R.

➤ **Glycérol**

Alcool présent dans l'organisme qui contribue à l'élaboration des lipides (corps gras). Il s'agit d'autre part d'une source d'énergie. Cette substance présente des propriétés et une structure proche de celle d'un sucre. Le glycérol est composé par une chaîne de trois atomes de carbone. Chacun des atomes a la propriété de se lier avec un acide gras pour donner un mono, di ou triglycérides.

➤ **Hybridation de l'ADN**

Est un principe de biologie moléculaire, fondé sur les propriétés d'appariement des bases complémentaires d'acides nucléiques. Ce principe est utilisé dans différentes techniques permettant la mise en évidence de la présence de molécule d'acide nucléiques particulière.

➤ **Hépatonéphrite**

Association de lésions touchant le tissu rénal (rein) et le tissu hépatique (foie) et se traduisant par la présence d'un ictère (jaunisse), d'une albuminurie (présence de protéines dans les urines) et d'une hyperazotémie (augmentation du taux de l'urée dans le sang).

➤ **Hépatorénal**

Appelé également néphropathie hépatique, correspond à un mauvais fonctionnement des reins survenant chez des patients présentant une insuffisance hépatique grave. Ce syndrome survient également quelquefois après une intervention chirurgicale portant sur les voies biliaires et ceci sans symptômes particuliers.

➤ **Hyperleucocytose**

Augmentation anormale du nombre de globules blancs dans le sang.

➤ **Lipopolysaccharide**

Le Lipopolysaccharide (ou LPS) est un composant essentiel de la paroi bactérienne des bactéries à Gram négatif. Aussi est un lipide complexe auquel est attaché un polysaccharide qui est responsable de la spécificité antigénique de l'antigène O.

➤ **Microscope à fond noir :**

Dans la microscopie à fond noir, l'image est créée par la diffraction de la lumière. Il forme en effet une image foncée sur un fond brillant.

➤ **Microscopie à contraste de phase**

Le contraste de phase est utilisé pour accentuer le contraste des échantillons non colorés.

➤ **Myalgie**

Désigne toutes les douleurs des muscles striés squelettiques.

➤ **Néphrite aiguë**

La néphrite est une inflammation du rein qui n'est pas consécutive à une agression microbienne ou virale, et dont on n'a pas encore réussi à déterminer le mécanisme de formation.

➤ **Scission binaire**

Lors de la croissance bactérienne, il y a donc reproduction asexuée par scission binaire ou de scissiparité en l'absence de toute recombinaison génétique (pas de zygote).

➤ **Sérovar**

Désigne une propriété antigénique permettant d'identifier une cellule (bactéries, etc.) ou un virus par des méthodes sérologiques. La technique est souvent appelée le sérogroupage.

Autrement dit, c'est le nom donné à la variété sérologique correspondant à une espèce (bactérie, virus.) et la manière de nommer les subdivisions taxonomiques (de classement) de micro-organismes sur la base des caractéristiques de leur antigène ou protéines

➤ **Splénomégalie**

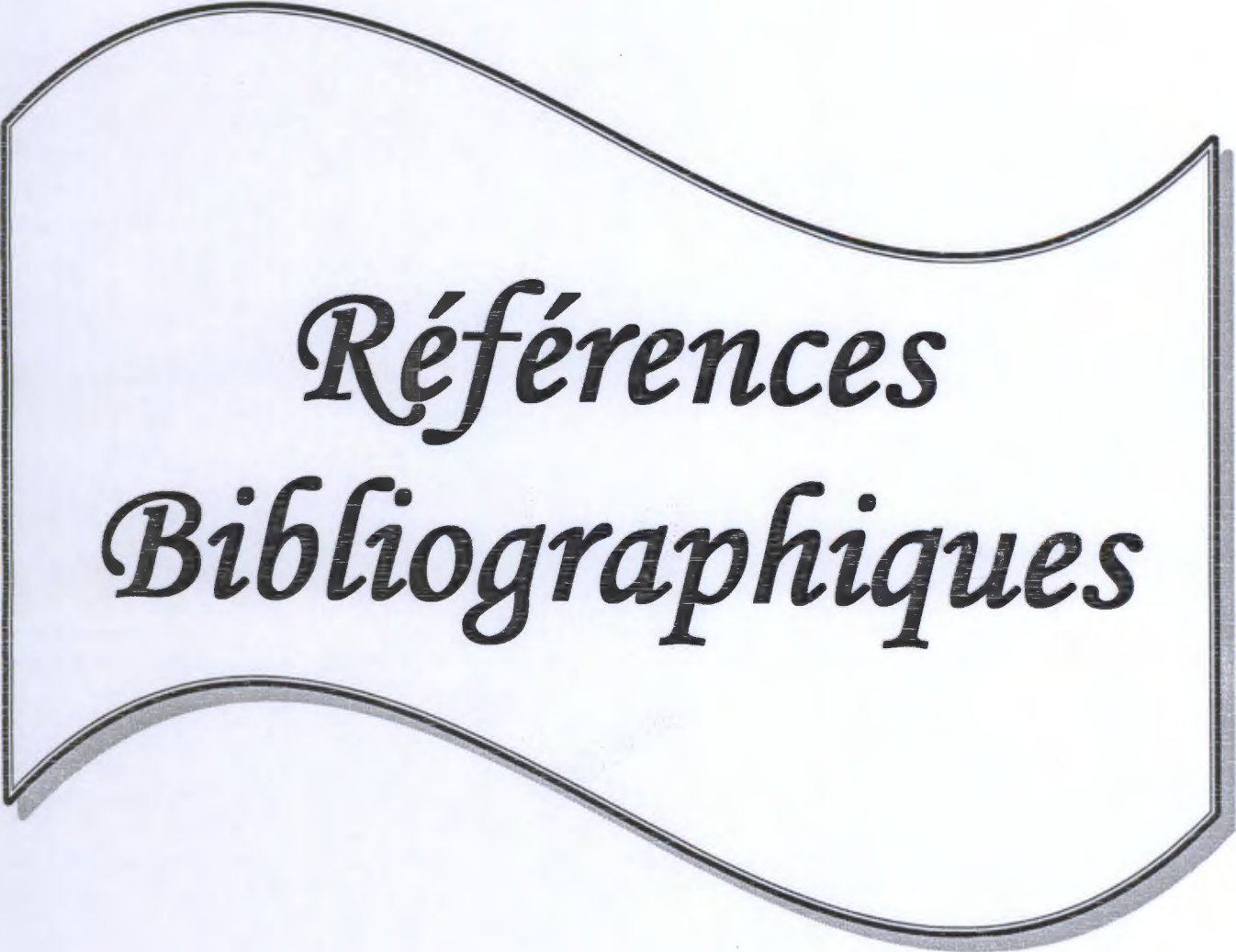
Augmentation du volume de la rate, organe situé en haut et à gauche de l'abdomen (ventre), dont le rôle est de produire des lymphocytes (globules blancs jouant un rôle important dans la défense immunitaire de l'organisme) et de détruire les globules rouges anormaux ou trop vieux. Une augmentation de son volume, parfois considérable, peut être retrouvée dans de nombreuses affections et peut faire courir le risque d'une rupture spontanée de la rate avec ses conséquences hémorragiques potentiellement gravissimes.

➤ **Tests sérologiques**

Ils mettent en œuvre l'interaction spécifique entre les anticorps et les antigènes.

➤ **Uroculture**

Culture de micro-organismes à partir de l'urine prélevée stérilement.



*Références
Bibliographiques*

- Andre-Faintaine G, Ganiere JP. 1992. Leptospirose Canine. *Encycle Vet Médecine Generale*. Edition, Technique, Paris, 1-7.
- Andre-Faintaine G. 2002. Actualités sur la leptospirose canine. *Point Vet*, 33, 26 -31
- Auranne NE, Johnson RL, Ritzi DM. 1972. Isolation of the outer sheath of *Leptospira* and its immunogenic proprieties in hamsters. *Infect Immun*, 5, 968-975.
- Baranton G, Postic D. 1998. La leptospirose en France en 1997. *Bull Epidemiol Ann (Institut de Veille Sanitaire)*, 2, 105-107.
- Baranton G. 1990. La vaccination humaine contre la *Leptospirose icterohaemorrhagique*. Une vaccination efficace qui ne concerne que des sujets exposes *Rev Prat*, 90, 17-19.
- Baranton G, Postic D. 1993. La leptospirose humaine en France de 1985 à 1992. *Méd Mal Infect*, 23, 499-503.
- Barnett JK, Barnett D, Bolin CA, Summers TA, Wagar EA, Cheviile NF. 1999. Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infect Immun*, 67, 853-861.
- Berchep P. 1989. Leptospires. *Bacteriologie Medicale* 2^{ème} ed., Flammarion Medicine. et Sciences. 49, 1046-1057.
- Binder WD, Mermel LA. 1998. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. *J Emerg Med*, 16, 851-856.
- Bolin CA, Koellner P. 1988. Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk. *J Infect Dis*, 158, 246-247.
- Bounlu K, Insisiengmay S, Vanthanouvong K, Widjaja SS, Inuma K, Matsubayashi KK. 1998. Acute Jaundice in Vientiane, Lao Peoples Democratic Republic. *Clin Infect Dis*, 27, 717-721.
- Bourrier P, Chennbault JM, Achard J. 1988. Leptospiroses: analyse rétrospective 99 cas observes en 10 ans dans le centre-ouest de la France. *Méd Mal Infect*, 18, 4-8.
- Brenner DJ, Kaufmann AF, Sulzer KR, Steigerwalt AG, Rogers FC, Weyant RS. 1999. Further determination of DNA relatedness between serogroups and sérovars in the family leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. And four new *Leptospira genomospecies*. *Int Syst Bacteriol*, 49, 839-858.
- Bourqui P, Baranton G, Raoult D. 1990. Les leptospiroses. *Encycl Méd Chir* (édition scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris), Maladies Infectieuses, 8, 1-10.
- Brown JA, Lefebure RB, PAN MJ. 1991. Protein and Antigen profiles of prevalent sérovars of *Leptospira interrogans*. *Infect Immun*, 59, 1772-1777.

- Cao TB, Van-Nguyen TT, Thuy-Ngo HS, Tran TH, Perolat P. 1998. Human leptospirosis in the Mekong delta, *Viet-Nam Trans R Soc Trop Med Hyg*, 92, 625-628.
- Centre National de Reference de la Leptospirose. 2008
- Dabertnat H, Avril JL, Denis F, Montiel H. 1992. Bacteriologie Clinique. Editeur des préparations grandes écoles médecines .
- Delarras C, Trébaol B. 2003. Surveillance sanitaire et microbiologie des eaux, édition Lavoisier, 208-211.
- Dikkene H. 1981. Diagnostic direct des leptospiroses humaines. *Méd Mal Infect*, 11, 95-99.
- Duval G, Michault A, Baranton G, Law-koune JD, Folio G, Bertil G. 1991. Etude séro-épidémiologique de la leptospirose humaine à l'île de la Réunion. *Rev Epidemiol santé publ*, 39, 135-141.
- Elder JK. 1986. The influence of environmental factors on the survival of zoonotic bacterial pathogens with special reference to Leptospirae. *Austral Microbiologist*, 7, 323-324.
- Ellinghausen HG, McCullough WG. 1965. Nutrition of leptospira pomona and growth of 13 other serotypes: fractionation of oleic albumin complex and medium bovine albumin and polysorbate 80. *Am. J Vet Res*, 26, 45-51.
- Ellis WE. 1992. Leptospirosis in OIE, Manual of standards, ed. OIE, Paris, 186-196.
- Faine S, Adler B, Christopher W, Valentine R. 1984. Fatal congenital human Leptospirosis. *Zbl Bakt Mikrobiol Hyg*, 257, 548.
- Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P. 1999. *Leptospira* and leptospirosis. Melbourne: Monash University.
- Farr RW. 1995. Leptospirosis. *Clin Infect Dis*, 21, 1-8.
- Fraser DW, Glosser JW, Francis DP, Phillips CL, Feeley JC, Sulzer CR. 1973. Leptospirosis caused by serotype Fort-Bragg. A suburban outbreak. *Ann Intern Med*, 79-167.
- Greene CE. 1990. Leptospirosis, infection disease of a dog and cat, Ed, Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 498-507.
- Gussen-Hoven GC, Van Der Hooft MA, Goris MG, Terpstra WJ, Hartskeerl RA, Mol BW. 1997. Lepto dipstick, a dipstick assay for detection of *Leptospira*- specific immunoglobulin M antibodies in human sera. *J Clin Microbiol*, 35, 92-97.
- Haake DA, Mazel MK, McCoy AM, Milward F, Chao G, Matsunaga J. 1999. Leptospiral outer membrane proteins OmpL and LipL41 exhibit synergistic immunoprotection. *Infect Immun*, 67, 6572-6582.
- Heath LW, Alexander AD, Galton MM. 1965. Leptospirosis in the USA: analysis of 483 cases in man (1949-1961). *N Engl J Med*, 273, 857-864, 915-992.

- Hovind-Hougen K. 1981. Morphologie des Leptospires. *Med Mal Infect*; 11, 60-70.
- Houpikian P, Perolat P, Baranton G, Brouqui P. 2002. Leptospiroses, Maladie infectieuses. *Encycl Méd Chir. (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris)*, 8, 1-10.
- Hermann JL, Baril C, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, saint-Girons I. 1991. Genome conservation in isolates of *Leptospira interrogans*, *Bacteriol*, 173, 7582-7588.
- Jeandel P, Raoult D, Buduceau B, Rougier Y, Mailloux A, Auger C. 1982. Aspects épidémiologiques et diagnostiques de 60 cas de leptospirose observés en Polynésie Française. *Bull Soc pathol exot*, 75, 367-374.
- Johnson RC, Harris VG. 1967. Differentiation of pathogenic and saprophytic Leptospirosis. I. Growth at low temperatures. *J Bacteriol*, 94, 27-31.
- Jost BH, Adler B, Faine S. 1989. Experimental immunization of hamsters with lipopolysaccharide antigens of *Leptospira interrogans*. *J Med Microbiol*, 29, 115-120.
- Kelson JS, Adler B, Chapman AJ, Faine S. 1988. Identification of leptospiral flagellar antigens by gel electrophoresis and immunoblotting. *J Med Microbiol*, 26, 47-53.
- Kmety E, Dikken H. 1993. Classification of the species *Leptospira interrogans* and history of its sérovars. Groningen University press.
- Kossey C.V. 2004. La leptospirose canine : Revue bibliographique. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, 11-97.
- Koal, Reis MG, Dourado CM, Johnson WD, Riley LW. 1999. Urban epidemic of severe Leptospirosis in Brazil. *Lancet*, 354, 820-825.
- Lane EM, Ramaley RF, Miller NG. 1988. Hemolysin production by *leptospira interrogans* sérovars canicola in a protein-free medium with hemin. *Southeast Asian J Trop Med public Health*, 19, 187-190.
- Leclere H, Gaillard JL, Simonet M. 1989. La microbiologie générale. *Ed Doin paris*, 54-59.
- Lilenbaum W, Souza GN, Ristow P, Moriera MC, Fraguas S, Cardoso VS, Oelemann WM. 2007. A Serological study on *Brucella abortus*, caprin arthritis-encephalitis virus and *Leptospira* in dairy goats in Rio de Janeiro, Brazil, *Vet J*, 173, 408-412.
- Mailloux M, Mazzonelli J, Dufresen Y. 1984. Application of an immuno-enzyme technique to titration of antibodies in leptospirosis: ELISSA (enzyme linked immunosorbent assay). *Zbl Bakt Mikrobiol Hyg*, 257, 511-513.
- Mazzonelli J, Dorta De Mazzonelli G, Mailloux M. 1974. Possibilité de diagnostic sérologique macroscopique des leptospires à l'aide d'une antigène unique. *Méd Mal Infect*, 4, 253-254.
- MeRck H, Beers MD, Berkow RMD. 1999. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique. INC white house station NJ, 1167-1168.

- Merien F, Amouriaux P, Perolat P, Baranton G, Saint-Girons I. 1992. Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira spp.* In clinical samples. *J Clin Microbiol*, 30, 2219-2224.
- Mitchison M, Rood JL, Faine S, Adler B. 1991. Molecular analysis of a leptospira borgpetersenii gene encoding an endoflagellar subunit protein. *J Gen Microbiol*, 137, 1529-1536.
- Murgia R, Riquelme N, Baranton G, Cinco M. 1997. Oligonucleotides specific for pathogenic and saprophytic *Leptospira* occurring in water. *FEMS Microbiol let*, 148, 27-34.
- Nauciel C, Vilde, JL. 2005. Bactériologie médicale, édition Masson paris, 172-177.
- OMS.1987. Guide pour la lute contre la leptospirose, n° 67.
- Perolat P, Baranton G, Postic D. 1988. Actualité de la leptospirose en France. *Méd Mal Infect*, 18, 835-839.
- Perolat P, Chappel RJ, Adler B, Baranton G, Bulach DM, Billingham ML. 1998. *Leptospira fainei sp .nov.* Isolated from pigs in Australia. *Int J Syst Bacteriol*, 48, 851-858.
- Perolat P, Lecuyer I, Postic D, Baranton G. 1993. Diversity of ribosomal DNA fingerprints of *Leptospira* sérovars provides a database for subtyping and species assignation. *Res Microbiol*, 144, 5-15.
- Perolat P, Baranton G. 2000. *Leptospira*. Précis de bactériologie Clinique. *ESKA*, 91, 1533-1542.
- Postic D, Merien F, Perolat P, Baranton G. 2000. Diagnostic Biologique *Leptospirose-Borreliose* de lyme. Biological diagnosis Leptospirosis-Lyme Borreliosis. Série « Méthodes de laboratoire ». Collection des laboratoires de référence et d'expertise Institut Pasteur, 1-248.
- Prescott LM, John PH, Donald AK. 2003. Micorobiologie, 479-481.
- Ralph D, McClelland M, Welsh J, Baranton G, Perolat P. 1993. *Leptospira* species categorized by arbitrarily primed polymerase chine reaction (PCR) and by mapped restriction polymorphisms in PCR-amplified rRNA genes. *J Bacteriol*, 175, 973-981.
- Raoul D, Jeandel P, Rougier Y, Auger C, Mailloux M. 1983. Hémocultures tardivement positives dans les leptospiroses. *Presse Med*, 12, 1727-1728.
- Rathnam S, Sundararaj T, Thyagarajan SP, Rao RS, Madanagopalan N, Subramanian S. 1983. Serological evidence of leptospirosis in jaundice and pyrexia of unknown origin. *Indian J Med Res*, 77, 427-430.
- Richaud C, Margarita D, Baranton G, Saint-Girons I. 1990. Cloning of genes required for amino acid biosynthitisis from leptospira interroganans sérovars icterohaemorrhagiae. *J Gen Microbiol*, 136, 651-656.

- Ristow P. 2007. La leptospirose: Les défis actuels d'une ancienne maladie. *Bull Acad. Vet, France*, Tome 160, 267-275.
- Sanford JP. 1992. Leptospirose. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci JB, Harrison's principles of internal medicine. Paris. Flammarion Médecine-Sciences, 633-666.
- Servantie J-JA. 2000. Les Zoonoses transmises par les carnivores, Thèse de doctorat vétérinaire. Toulouse, 165-174.
- Shaked Y, Shpilberg O, Samra D, Samra Y. 1993. Leptospirosis in pregnancy and its effect on the fetus: case report and review. *Clin Infect Dis*, 17, 241-243.
- Tapero JW, Ashford DA, Perkins BA, *Leptospira* species (leptospirosis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. 2000. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2495-2501.
- Terpstra WJ, Korver H, Vanleeuwen I, Klaster PR, Kolt AH. 1980. The classification of serogroup sérovars of *Leptospira interrogans* with monoclonal antibodies. *Zbl Bact Microbiol Hyg*, 247, 400-405.
- Thomas DD, Higbi LM. 1990. In vitro association of leptospires with host cells. *Infect Immun*, 58, 581-585.
- Trejejo RT, Rigaupez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquingozalez C, Amador JJ. 1998. Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage-Nicaragua, 1995. *J Infect Dis*, 178, 1457-1463.
- Vinh T, Faine S, Adler B. 1984. Adhesion of leptospires to mouse fibroblasts (L929) and its enhancement by specific antibody. *J Med Microbiol*, 18, 73-85.
- Wayne LG, Brenner DJ, Colwell RR, Grimont PA, Kandler O, Krichevsky MI. 1987. Report of the ad hoc committee on reconciliation of approaches to bacterial systematics. *Int J Syst Bacteriol*, 37, 463-464.
- Wisconsin and Illinois. 1998. Centre for disease control and prevention. *MMWR*, 47, 585-588.
- Wohl JS. 1996. Canine Leptospirosis. *Compend Cont Educ Pract Vet*, 18, 1215-1225.
- Baranton G. 2003. In *Rapport d'activité 2002 de l'institut Pasteur*, (en-ligne). Institut Pasteur, (http://www.Pasteur.fr/recherche/RAR/RAR_2002/Bnne.htm)
- Boursaux-Eude C, Barrant G, Saint-Girons I. 1995. The *Leptospira* Molecular Genetics server. URL. <http://www.pasteur.fr/recherche/leptospira/leptospira.html1995>

Site Web

www.science.gouv.fr



<p>Réalisé par :</p> <ul style="list-style-type: none"> • BENHAMIOUD Saida • BOUDJEMAA Houda • CHERAITIA Salima 	<p>Date de Soutenance : Juin 2010</p>
<p>Dirigé par : M^{elle} Laggoune Souheila</p>	
<p>Thème : La maladie de leptospirose</p>	
<p>Nature de diplôme : Diplôme des Etudes Supérieures en biologie (DES)</p>	
<p>Option : Microbiologie</p>	
<p>Résumé</p> <p>La leptospirose est une maladie infectieuse atteignant l'homme et les animaux, est considérée comme la zoonose, la plus répandue dans le monde. Et peut se transmettre aussi par les eaux douces, les sols souillés, son agent causal : <i>Leptospira interrogans</i>.</p> <p>La forme Humaine est provoquée par leptospires du Séro groupe <i>icterohaemorrhagiae</i>, le leptospire cause plusieurs maladies : Ictère, céphalées, myalgies, des maladies rénales et hépatiques</p> <p>Mots clés : La leptospirose, <i>Leptospira interrogans</i> séro groupe <i>icterohaemorrhagiae</i>.</p>	
<p style="text-align: right;">المخلص</p> <p>La leptospirose هو مرض معدي يصيب الإنسان و الحيوان، و يعتبر الأكثر انتشارا في العالم، ينتقل عن طريق التربة و المياه الراكدة. البكتيريا المسؤولة عنه هي <i>Leptospira interrogans</i> الشكل الممرض للإنسان تسببه <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> La leptospirose تسبب عدة أمراض منها : اليرقان، الصداع، وجع عضلي، امراض كلوية و كبدية.</p> <p style="text-align: center;">الكلمات المفتاحية: La leptospirose, <i>Leptospira interrogans</i>, <i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i></p>	
<p>Abstract</p> <p>Leptospirosis is an infection disease which affects human. It is the most worldwide spread Zoonosis. It may be transmitted through fresh waters and dirty ground. The causing agent of this disease is <i>Leptospira interrogans</i>.</p> <p>The human form of the disease is caused by <i>Leptospira</i> of the serogroup <i>icterohaemorrhagiae</i>. <i>Leptospira</i> causes several diseases; such as icterus, headaches, myalgic encephalomyelitis; renal and hepatic diseases.</p> <p>Keywords: Leptospirosis, <i>Leptospira interrogans</i> serogoup <i>icterohaemorrhagiae</i>.</p>	