HAL
open science

Les zoonoses transmissibles du rat à l'homme : Conseils en officine

Marylène Juif

To cite this version:

Marylène Juif. Les zoonoses transmissibles du rat à l'homme : Conseils en officine. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01739147

HAL Id: hal-01739147

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739147

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LES ZOONOSES TRANSMISSIBLES DU RAT A L'HOMME : CONSEILS EN OFFICINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 Avril 2011

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Marylène JUIF**

Née le 01 juillet 1985 à Valence (26)

Membres du Jury

Président :	Monsieur Pierre LABRUDE	Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Monsieur Jean-Marie BARADEL	Biologiste au CHU Brabois
Juges :	Monsieur Jacques BARRAT	Vétérinaire
	Madame Evelyne DUFRENOY	Pharmacien d'officine

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LES ZOONOSES TRANSMISSIBLES DU RAT A L'HOMME : CONSEILS EN OFFICINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 8 Avril 2011

Pour obtenir

Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Par **Marylène JUIF**

Née le 01 juillet 1985 à Valence (26)

Membres du Jury

Président :	Monsieur Pierre LABRUDE	Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy
Directeur :	Monsieur Jean-Marie BARADEL	Biologiste au CHU Brabois
Juges :	Monsieur Jacques BARRAT	Vétérinaire
	Madame Evelyne DUFRENOY	Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER ..... Pharmacie clinique
Alain BAGREL ..... Biochimie
Jean-Claude BLOCK ..... Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE ..... Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ..... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER ..... Microbiologie environnementale
Max HENRY ..... Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ..... Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE..... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD ..... Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR..... Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER ..... Biochimie
Pierre LEROY ..... Chimie physique générale
Philippe MAINCENT ..... Pharmacie galénique
Alain MARSURA ..... Chimie thérapeutique
Patrick MENU ..... Physiologie
Jean-Louis MERLIN ..... Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS ..... Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN ..... Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON ..... Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS ..... Parasitologie
Mariette BEAUD ..... Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT ..... Communication et santé
Isabelle BERTRAND ..... Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN ..... Chimie thérapeutique
François BONNEAUX ..... Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER ..... Chimie Physique
Cédric BOURA ..... Physiologie
Igor CLAROT ..... Chimie analytique
Joël COULON..... Biochimie
Sébastien DADE..... Bio-informatique
Dominique DECOLIN ..... Chimie analytique
Roudayna DIAB ..... Nanotechnologies pharmaceutiques
Béatrice DEMORE..... Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU ..... Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY..... Chimie thérapeutique
François DUPUIS..... Pharmacologie
Raphaël DUVAL ..... Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE ..... Hématologie - Génie Biologique
Adil FAIZ..... Biophysique-acoustique
Luc FERRARI ..... Toxicologie
Caroline GAUCHER DI STASIO..... Expertise biopharmacologique
Stéphane GIBAUD ..... Pharmacie clinique

Thierry HUMBERT ..... Chimie organique
Frédéric JORAND ..... Santé et environnement
Olivier JOUBERT ..... Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ ..... Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT ..... Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI ..... Hématologie biologique
Christophe MERLIN ..... Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU ..... Pharmacognosie
Maxime MOURER..... Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS ..... Informatique
Christine PERDICAKIS ..... Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO ..... Pharmacologie
Virginie PICHON ..... Biophysique
Anne SAPIN..... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER ..... Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY ..... Santé publique
Gabriel TROCKLE ..... Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER ..... Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU ..... Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI ..... Pharmacie galénique

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Marie SOCHA..... Pharmacie clinique
Julien PERRIN ..... Hématologie

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER ..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD ..... Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois

(Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

A notre président de thèse,

Monsieur le professeur Pierre LABRUDE, Professeur de physiologie, responsable de l'enseignement d'orthopédie et de maintien à domicile à la Faculté de pharmacie de Nancy.

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.
Que cet ouvrage soit le témoignage de ma profonde gratitude.

A notre directeur de thèse,

Monsieur Jean-Marie BARADEL, Biologiste.

Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail, pour vos conseils précieux, votre disponibilité et votre soutien.
Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et mes remerciements.

A nos juges,

Monsieur Jacques BARRAT, Vétérinaire.

Qui a accepté d'être invité d'honneur du jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et mon estime.

Madame Evelyne DUFRENOY, Pharmacien.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.
Vous m'avez entourée de beaucoup d'attention dans le milieu professionnel. Pour votre sympathie et votre bonne humeur.
Veuillez trouver ici l'assurance de ma réelle considération et mes remerciements.

A mes parents, Eliane et Daniel

Vous m'avez encouragée et supportée durant ces longues années d'études. Pour tout ce que vous m'avez inculqué et appris.

Recevez cet ouvrage en guise de remerciement et témoignage de mon amour.

A ma sœur, mon frère, mon beau-frère,

A mon grand-père,

Qui n'aura pas pu voir ce projet terminé, mais était déjà si fier de sa petite fille.

A toute ma famille,

A mes amis,

Marie, Mélanie, pour tous les souvenirs communs de notre inoubliable stage hospitalier de 5ème année à Bel Air, Thionville.

Annabelle, Diane, Marie et Mélanie, vous êtes mes poulettes adorées.

Anne-Charlotte, parisienne malgré elle.

Damish, pour nos discussions qui n'en finissent pas.

Sandra, nous étions ensemble en binôme à la fac; pour ces heures passées en TP-TD.

Hélène, Géraldine, Camille, que des souvenirs à cheval !

Pour la nostalgie que je garde de nos moments passés ensemble et pour les autres à venir.

Pour toutes les personnes rencontrées à la fac pendant ces années.

A tous ceux que j'ai oubliés et qui se reconnaîtront rapidement.

Vive les 3M !!

A mes collègues,

Sans oublier Sam', Valou, Virginie et tous mes autres anciens collègues.

Merci pour m'avoir transmis votre expérience professionnelle et pour votre soutien.

Sommaire

TABLE DES ILLUSTRATIONS **17**

TABLEAUX **18**

TABLE DES ANNEXES **18**

INTRODUCTION **19**

1ERE PARTIE : LES ZOONOSES **20**

1- 1) DÉFINITION 20

1- 1)1. Notion de réversibilité *21*

1- 2) EPIDÉMIOLOGIE 23

1- 2)1. Notion réservoir *23*

1- 2)2. Notion de vecteur *24*

1- 2)3. Sources de l'infection *24*

1- 2)4. Modalités de la transmission *25*

1- 2)5. Circonstances de la contamination de l'Homme *26*

1- 2)6. Symptomatologie *27*

1- 2)7. Devenir de la zoonose chez l'Homme *28*

1- 3) PRINCIPALES ZOONOSES CHEZ LE RAT ET LA SOURIS 28

2E PARTIE : LES ZOONOSES BACTÉRIENNES **29**

➢ **LA LEPTOSPIROSE** **29**

2.1- 1) L'AGENT INFECTIEUX 29

2.1- 1)1. Historique *29*

2.1- 1)2. Taxonomie *30*

2.1- 1)3. Caractères bactériologiques *30*

2.1- 1)3.1. Structure du germe 30

2.1- 1)3.2. Génome 31

2.1- 1)3.3. Mobilité des leptospires 32

2.1- 1)3.4. Multiplication 32

2.1- 1)3.5. Culture 33

2.1- 1)3.6. Métabolisme 33

2.1- 1)4. Caractéristiques physiques *33*

2.1- 2) EPIDÉMIOLOGIE 34

2.1- 2)1. Répartition géographique *34*

2.1- 2)1.1. Répartition mondiale 34

2.1- 2)1.2. Répartition des cas en Métropole 34

2.1- 2)2. Réservoirs de la bactérie *36*

2.1- 2)2.1. Les différents types de réservoirs 37
2.1- 3) CONTAMINATION HUMAINE 37
2.1- 3)1. Mode de transmission 37
2.1- 3)1.1. Transmission directe 38
2.1- 3)1.2. Transmission indirecte 39
2.1- 3)2. Transmission interhumaine 40
2.1- 3)3. Personnes à risque 40
2.1- 3)3.1. Environnement 40
2.1- 3)3.2. Mode de vie 41
2.1- 3)3.3. Activités à risque 41
2.1- 4) PATHOGÉNIE 44
2.1- 4)1. Phase bactériémique 44
2.1- 4)2. Phase leptospirurique 44
2.1- 4)2.1. Atteinte hépatique 45
2.1- 4)2.2. Atteinte rénale 46
2.1- 4)2.3. Atteinte neurologique 47
2.1- 4)2.4. Atteinte pulmonaire 47
2.1- 4)2.5. Atteinte cardiaque 48
2.1- 4)2.6. Atteinte musculaire 48
2.1- 4)2.7. Troubles de l'hémostase 49
2.1- 4)2.8. Atteinte oculaire 49
2.1- 4)3. Facteurs de mauvais diagnostic 49
2.1- 5) DIAGNOSTIC 50
2.1- 5)1. Diagnostic bactériologique 50
2.1- 5)2. Diagnostic moléculaire 51
2.1- 5)3. Diagnostic sérologique 51
2.1- 5)4. Diagnostic de certitude 52
2.1- 6) PRONOSTIC 53
2.1- 7) TRAITEMENT 53
2.1- 7)1. Leptospiroses graves 53
2.1- 7)2. Leptospiroses mineures 54
2.1- 7)3. Traitement symptomatique 55

➢ **LE SODOKU 56**

2.2- 1) L'AGENT INFECTIEUX 56
2.2- 1)1. Historique 56
2.2- 1)2. Taxonomie 56
2.2- 1)3. Caractères bactériologiques 57
2.2- 1)3.1. Structure du germe 57
2.2- 1)3.2. Métabolisme 57

2.2- 1)3.3. Culture 58
2.2- 2) EPIDÉMIOLOGIE 58
2.2- 2)1. Répartition géographique 58
2.2- 2)2. Réservoirs de la bactérie 58
2.2- 3) CONTAMINATION HUMAINE 58
2.2- 3)1. Transmission directe 58
2.2- 3)2. Personnes à risque 59
2.2- 4) PATHOGÉNIE 59
2.2- 4)1. Chez l'animal 59
2.2- 4)2. Chez l'Homme 59
2.2- 5) DIAGNOSTIC 60
2.2- 6) PRONOSTIC 61
2.2- 7) TRAITEMENT 61
2.2- 8) RECHERCHE 61
3E PARTIE : UNE ZOONOSE VIRALE 63
➢ **LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE (CMLV) 63**
3- 1) L'AGENT INFECTIEUX 63
3 - 1)1. Historique 63
3 - 1)2. Taxonomie 64
3 - 1)3. Caractères virologiques 65
3- 1)3.1. Structure du virus 65
3- 1)3.2. Génome 66
3- 1)3.3. Réplication virale 67
3- 1)3.4. Caractéristiques physiques 67
3- 2) EPIDÉMIOLOGIE 67
3 - 2)1. Répartition géographique 67
3 - 2)2. Réservoir du virus 68
3 - 2)3. Incidence de la maladie 68
3- 3) CONTAMINATION HUMAINE 69
3 - 3)1. Mode de transmission 69
3- 3)1.1. Transmission directe 70
3- 3)1.2. Transmission indirecte 70
3- 3)1.3. Transmission interhumaine 71
3 - 3)2. Personne à risque 71
3- 4) PATHOGÉNIE 71
3 - 4)1. Chez la souris 71
3 - 4)2. Symptomatologie chez l'Homme 72
3 - 4)3. Symptomatologie fœtale et noénatale 72

3- 5) DIAGNOSTIC 73
3 - 5)1. Diagnostic différentiel 73
3 - 5)2. Méthodes de diagnostic 73
3- 5) TRAITEMENT 74
4E PARTIE : UNE ZOONOSE RÉÉMERGENTE 75
➢ **LA PESTE 75**
4 - 1) L'AGENT INFECTIEUX 75
4 - 1)1. Historique 75
4 - 1)1.1. Peste de Justinien 75
4 - 1)1.2. Grande peste noire 75
4 - 1)1.3. Troisième pandémie pesteuse 78
4 - 1)1.4. Arme de guerre biologique et de bioterrorisme 78
4 - 1)2. Taxonomie 79
4 - 1)3. Caractères bactériologiques 80
4 - 1)3.1. Structure du germe 80
4 - 1)3.2. Génome 80
4 - 1)3.3. Multiplication 82
4 - 1)3.4. Culture 82
4 - 1)3.5. Métabolisme 82
4 - 1)4. Caractéristiques physiques 82
4 - 2) EPIDÉMIOLOGIE 83
4 - 2)1. Répartition géographique 83
4 - 2)1.1. Conditions climatiques 83
4 - 2)1.2. Foyers naturels 84
4 - 2)2. Recrudescence significative 85
4 - 2)3. Réservoirs de la bactérie 86
4 - 2)4. Vecteurs de la bactérie 87
4 - 3) CONTAMINATION HUMAINE 88
4 - 3)1. Mode de transmission 88
4 - 3)1.1. Transmission indirecte 89
4 - 3)1.2. Transmission directe 90
4 - 3)2. Transmission interhumaine 90
4 - 3)3. Personnes à risque 90
4 - 4) PATHOGÉNIE 91
4 - 4)1. Chez l'animal 91
4 - 4)2. Chez l'Homme 91
4 - 4)2.1. Peste bubonique 91
4 - 4)2.2. Peste pulmonaire 92
4 - 4)2.3. Peste septicémique 93

4 - 5) DIAGNOSTIC 93
4 - 5)1. Diagnostic différentiel 93
4 - 5)1.1. Peste bubonique 93
4 - 5)1.2. Peste pulmonaire 94
4 - 5)1.3. Peste septicémique 94
4 - 5)2. Méthodes de diagnostic 94
4 - 6) TRAITEMENT 96
4 - 6)1. Streptomycine 97
4 - 6)2. Chloramphénicol 97
4 - 6)3. Tétracyclines 98
4 - 6)4. Sulfamides 98
4 - 6)5. Fluoroquinolones 98
4 - 6)6. Traitement symptomatique 98
4 - 6)7. Traitement lors d'une grossesse 99
4 - 6)8. Résistance aux antibiotiques 99

5E PARTIE : PROPHYLAXIE 100

5 - 1) LA LEPTOSPIROSE 100
5 - 1)1. Prophylaxie non médicamenteuse 100
5- 1)1.1. Mesures collectives 100
5- 1)1.2. Mesures individuelles 101
5- 1)1.3. Information 101
5 - 1)2. Prophylaxie médicamenteuse 102
5- 1)2.1. Vaccination 102
5- 1)2.2. Antibioprophylaxie 104
5 - 2) LE SODOKU 106
5 - 2)1. Prophylaxie non médicamenteuse 106
5- 2)1.1. Mesures collectives 106
5- 2)1.2. Mesures individuelles 107
5 - 2)2. Prophylaxie médicamenteuse 107
5 - 3) LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE 108
5 - 3)1. Prophylaxie non médicamenteuse 108
5- 3)1.1. Mesures collectives 108
5- 3)1.2. Mesures individuelles 108
5- 3)1.3. Existence d'un cas de chorioméningite lymphocytaire 109
5- 3)1.4. Surveillance particulière pour la femme enceinte 109
5 - 4) LA PESTE 110
5 - 4)1. Prophylaxie non médicamenteuse 110
5- 4)1.1. Mesures collectives 110
5- 4)1.2. Mesures individuelles 117

5 - 4)2. Prophylaxie médicamenteuse 117

5- 4)2.1. Vaccination 117

5- 4)2.2. Antibioprophylaxie 118

CONCLUSION 119

ANNEXES 121

BIBLIOGRAPHIE 126

Table des illustrations

Figures

FIGURE 1: ZOONOSES VRAIES ET PSEUDO-ZOONOSES [31] 21
FIGURE 2: LES DIFFÉRENTS TYPES DE ZOONOSES [31] 22
FIGURE 3: HÉMIZOONOSES ET HOLOZOONOSES [31] 23
FIGURE 4: ZOONOSES INFECTIEUSES FIGURANT DANS LA LISTE DES MALADIES PROFESSIONNELLES [76] 26
FIGURE 5: LEPTOSPIRA INTERROGANS [37] 31
FIGURE 6: GÉNOME DE *LEPTOSPIRA INTERROGANS* SÉROVAR ICTEROHAEMORRHAGIAE [89] 32
FIGURE 7: RÉPARTITION DES CAS DE LEPTOSPIROSE EN MÉTROPOLE EN 2008 [65] 35
FIGURE 8: PRINCIPAUX SÉROGROUPES ÉTIOLOGIQUES DES CAS DE LEPTOSPIROSES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2008 EN % [63] 36
FIGURE 9: RATTUS NORVEGICUS [61] 36
FIGURE 10: CYCLE SYNANTHROPIQUE DE TRANSMISSION [3] 38
FIGURE 11: TRANSMISSION DE LA LEPTOSPIROSE [7] 39
FIGURE 12: LES ACTIVITÉS PROFESSIONNELLES À RISQUE POUR LA LEPTOSPIROSE (DU NOMBRE DE CAS SUR 15ANS) [63] 42
FIGURE 13: RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC DE LEPTOSPIROSE. [71] 53
FIGURE 14: TRAITEMENT DE LA LEPTOSPIROSE. [71] 54
FIGURE 15: *SPIRILLUM MINUS* DANS LE SANG D'UNE SOURIS INFECTÉE. REPRODUITE PAR ADACHI (1921) AVEC LA PERMISSION DU JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE. [35] 57
FIGURE 16: SCHÉMA D'UN *ARENAVIRUS* [49] 66
FIGURE 17: LA SOURIS DOMESTIQUE OU *MUS MUSCULUS* [85] 68
FIGURE 18: CYCLE DE TRANSMISSION DE LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE [3] 70
FIGURE 19: TRANSMISSION DE LA CHORIOMÉNINGITE LYMPHOCYTAIRE [36] 71
FIGURE 20: EXTENSION INITIALE DE LA DEUXIÈME PANDÉMIE DE PESTE (SOURCE : BROSSOLLET ET MOLLARET, 1994) 76
FIGURE 21: COSTUME POUR LES MÉDECINS INVENTÉ PAR CHARLES DELORME [20] 77
FIGURE 22: *YERSINIA PESTIS* APRÈS COLORATION GRAM (D'APRÈS URMITE/ CNRS) 80
FIGURE 23: GÉNOME DE *YERSINIA PESTIS* KIM 10, APPARTENANT AU BIOVAR MEDIAEVALIS. [80] 81
FIGURE 24: COLONIES DE YERSINIA PESTIS APRÈS CULTURE SUR UNE GÉLOSE CIN [87] 82
FIGURE 25: FOYERS NATURELS DE LA PESTE (CHEZ LES POPULATIONS DE RONGEURS) [23] 84
FIGURE 26: *XENOPSYLLA CHEOPIS* [72] 87
FIGURE 27: LES MODALITÉS DE TRANSMISSION DE LA PESTE [76] 89
FIGURE 28: TRAITEMENT DE LA PESTE [24] 97
FIGURE 29: VACCIN SPIROLEPT® [63] 103
FIGURE 30: CARACTÉRISTIQUES DES SUBSTANCES UTILISÉES POUR LA FUMIGATION DES RONGEURS [23] 112
FIGURE 31: POUDRES INSECTICIDES COURAMMENT EMPLOYÉES DANS LA LUTTE CONTRE LES PUCES [23] 113
FIGURE 32: RÉSISTANCE AUX INSECTICIDES SIGNALÉE DANS LES POPULATIONS DE PUCES [23] 114
FIGURE 33: COMPARAISON ENTRE LES RODENTICIDES AIGUS ET CHRONIQUES [23] 115

FIGURE 34: EFFICACITÉ RELATIVE, CONCENTRATIONS RECOMMANDÉES POUR DONNER UNE DL50 DE PLUSIEURS RODENTICIDES ANTICOAGULANTS AUX RATS DE NORVÈGE [23] 116
FIGURE 35: CARACTÉRISTIQUES DES RODENTICIDES AIGUS ET SUBAIGUS [23] 116

Tableaux

TABLEAU I: CLASSIFICATION DES PRINCIPALES ZOONOSES INFECTIEUSES TRANSMISES PAR LES RONGEURS [28] 28
TABLEAU II: RÉPARTITION DES CAS DE LEPTOSPIROSE EN FRANCE MÉTROPOLITAINE [87] 35
TABLEAU III: LEPTOSPIROSE ANIMALE : RÉSERVOIRS, SÉROGROUPES ET SÉROVARS [68] 37
TABLEAU IV: FACTEURS D'EXPOSITION POTENTIELS À LA LEPTOSPIROSE [83] 42
TABLEAU V : PRINCIPALES SITUATIONS À RISQUES DÉCLARÉES PARMI LES CAS SUSPECTS OU CONFIRMÉS DE LEPTOSPIROSE HUMAINE (RAIATEA ET MARQUISES, 2004-05) [18] 43
TABLEAU VI: MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA LEPTOSPIROSE. [71] 45
TABLEAU VII: ARÉNAVIRUS DE L'ANCIEN-MONDE, CELLE DE LEURS HÔTES ET LEUR DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE. [47] 64
TABLEAU VIII: ARÉNAVIRUS DU NOUVEAU MONDE, LEURS HÔTES ET LEUR DISTRIBUTION [39] 65
TABLEAU IX: RÉÉMERGENCE RÉCENTE DE LA PESTE DANS DES FOYERS QUE L'ON CROYAIT DÉFINITIVEMENT ÉTEINTS [21] 85
TABLEAU X: NOMBRE DE CAS DE LEPTOSPIROSES DUS AU SÉROGROUPE ICTEROHAEMORRHAGIAE PARMI LES ÉGOUTIERS DE PARIS [1] 104

Table des annexes

ANNEXE 1: TABLEAUX DES MALADIES PROFESSIONNELLES 121
ANNEXE 2: RECOMMANDATIONS POUR LA PRÉVENTION DE LA LEPTOSPIROSE EN POPULATION GÉNÉRALE 123

Introduction

L'Homme coexiste depuis des millénaires avec les animaux et ces contacts prolongés ne sont pas sans incidence soit favorable soit néfaste. C'est pourquoi le nombre des zoonoses recensées ne cesse de croître avec l'augmentation des animaux de compagnie et les progrès de la recherche et des connaissances médicales ; cela semblant pourtant paradoxal au vu du développement important des moyens technologiques mis en œuvre pour lutter contre ce phénomène. Il semblerait que les agents pathogènes soient également capables de passer de plus en plus vite de l'animal à l'Homme.

Dans ce travail, nous allons nous intéresser aux zoonoses transmises par le rat à l'Homme.
Le rat, dont la racine étymologique date de la fin du XIIe siècle, peut-être de l'allemand ou du norvégien *ratt*, née du bruit du rat, qui grignote. Cet animal est un mammifère rongeur, originaire d'Asie. [55]

Il s'agit d'un animal diversement apprécié. L'Homme les étudie, les utilise à son profit, les apprivoise. Ils font partie intégrante de la culture et de l'histoire humaine. Les rats sont pour les hommes des propagateurs de nombreuses maladies, notamment parmi les plus graves : la leptospirose, la choriomeningite lymphocytaire, le sodoku et la peste. Avec un nombre estimé de 10 milliards, les rats constituent un tiers de la population de mammifères du monde.

La connaissance de ces maladies pour un pharmacien d'officine est fondamentale pour une prévention efficace car nous jouons un rôle primordial dans la Santé Publique en tant que conseiller hygiénique afin de renseigner et rassurer les clients.

Notre travail sera divisé en quatre parties dont le contenu peut être inégal en fonction de la bibliographie ; dans la première partie nous traiterons des zoonoses ; la deuxième partie abordera les zoonoses bactériennes comme la leptospirose et le sodoku suivi d'une troisième partie concernant une zoonose virale : la chorioméningite lymphocytaire ; dans la quatrième partie nous décrirons la peste considérée par l'OMS comme une maladie réémergente enfin dans la cinquième partie nous verrons la prophylaxie de ces affections et le rôle du pharmacien d'officine.
Il y a un déséquilibre entre les différentes parties en raison du manque de connaissances et d'une bibliographie faible.

1ere Partie : Les zoonoses

1- 1) Définition

On appelle zoonoses, les maladies transmissibles de l'animal à l'Homme et plus rarement de l'Homme à l'animal. D'autres sont communes à l'Homme et à l'animal, mais ne sont pas transmises par les animaux à l'homme.
Ce terme fut créé par Virchow au XIXème siècle à partir des deux racines grecques :
Zoo = animal et nosos = maladie. Cela ne signifie pas « Maladie des animaux » mais « Maladie (sous entendu de l'Homme) due aux animaux ». [25]

D'autre part, le terme fut défini précisément par l'Organisation Mondiale de la Santé (O.M.S.) en 1959 comme étant « des maladies et infections transmissibles naturellement des animaux vertébrés à l'Homme et vice versa ». [46]

Ces termes sont à critiquer car l'un est très général (maladie) et l'autre très restrictif (infection) ; il serait plus juste et plus précis d'utiliser « infections et infestations » puisque des agents infectieux et parasitaires sont les responsables exclusifs des zoonoses. [76]

On y retiendra essentiellement la notion de transmissibilité naturelle ce qui revient à exclure tout autre processus pathologique tel que l'envenimation, allergie aux poils de chat, etc ou encore l'intoxication et/ou l'intoxination transmises accidentellement par le lait, les viandes provenant d'animaux indemnes mais contaminés par des êtres vivants (Homme ou animaux) hébergeant ces germes.

Plus de 200 zoonoses ont été décrites et elles sont connues depuis plusieurs siècles. Elles sont causées par tous les types d'agents: les bactéries, parasites, champignons, virus et autres agents non conventionnels (prions par exemple).
Cela constitue une grave menace pour la santé et le bien-être de la population mondiale. Malgré les progrès substantiels récemment réalisés dans la lutte contre les maladies et l'extension des soins de santé, ces maladies restent fréquentes dans les zones urbaines, péri-urbaines et rurales des pays en voie de développement.

Les animaux jouent un rôle essentiel en entretenant l'infection, l'Homme n'est alors qu'un hôte accidentel, et il contracte ces affections auprès des mêmes sources comme le sol, l'eau, les animaux invertébrés et les plantes.

Beaucoup de zoonoses se caractérisent par une transmission sporadique à l'Homme ou par des petites épidémies n'atteignant que quelques personnes (rage, leptospirose). Les services de santé attirent leur attention sur les zoonoses responsables chez l'Homme de maladies sévères ou d'épidémies de grande ampleur (fièvre aphteuse, grippe aviaire,…).

Il importe d'éviter une confusion entre zoonoses vraies = Alêthêzoonoses (transmission naturelle) et fausses zoonoses= Pseudozoonoses qui affectent l'Homme et les animaux exposés aux mêmes sources de contamination. (Figure 1)

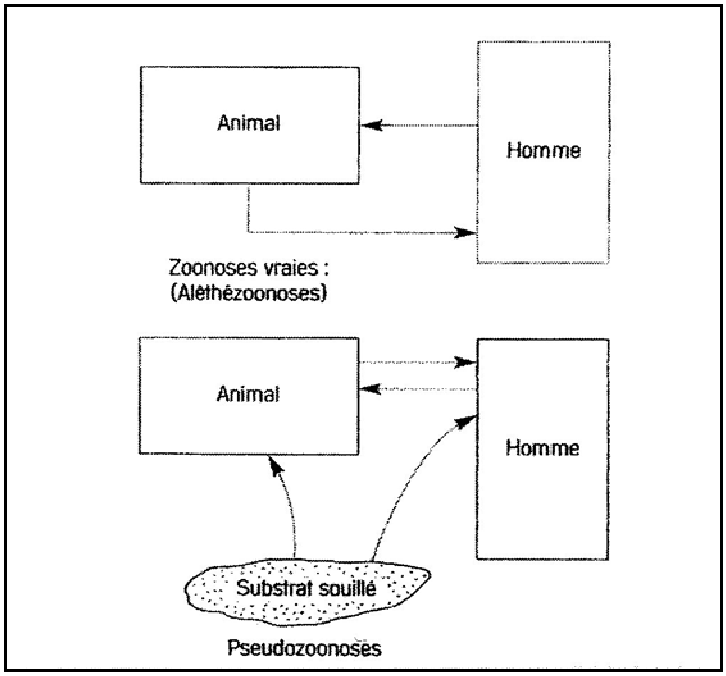


Figure 1: Zoonoses vraies et Pseudo-zoonoses [31]

1- 1)1. Notion de réversibilité

Avec ce terme « vice versa », il existe une notion d'intertransmissibilité car les maladies se transmettent dans les deux sens ; de l'animal à l'Homme et de l'Homme à l'animal. On parle alors d'amphixénose (exemple : le téniasis). [3]
Ces critères n'entrent normalement pas dans la définition du terme zoonose donnée par l'O.M.S.
La notion de réversibilité a été très discutée. Elle doit être comprise au sens large du terme : réversibilité réelle ou potentielle. [30]

Nous considérons donc qu'il existe deux types de zoonoses : les zoonoses parfaites ou *holozoonoses* et les zoonoses imparfaites ou *hémizoonoses*, comme le montrent les figure 2 et figure 3.

En effet le passage de la pathologie se fait indifféremment de l'animal à l'Homme et inversement pour les holozoonoses.

Les hémizoonoses sont caractérisées par une absence de réciprocité :

- *Anthropozoonoses* transmises à l'Homme par d'autres vertébrés. (exemple : la toxocarose)
- *Zooanthroponoses* transmises par l'Homme à d'autres vertébrés. (exemple : l'amibiase)
- *Amphixénoses* qui se maintiennent aussi bien chez l'Homme que chez les autres vertébrés et se transmettent indifféremment de l'Homme aux animaux. (amphi = des deux côtés). [78]

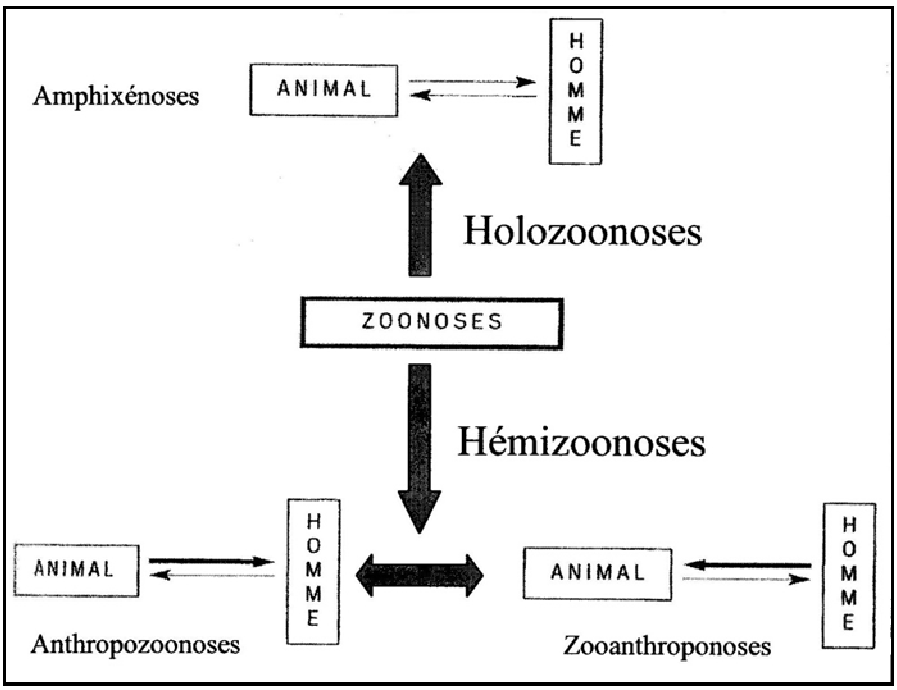


Figure 2: Les différents types de zoonoses [31]

Cette impossibilité résulte de deux facteurs :

- Facteur biologique : Le parasite d'origine animale transmis à l'Homme, n'atteint pas le stade évolutif nécessaire pour son évolution, il est incapable de continuer son cycle.
  C'est une « *impasse biologique* » [31].

- Facteur éthologique : lié aux mœurs des animaux. Le parasite d'origine animale s'est développé chez l'Homme mais pour revenir chez l'animal, cela exigerait la prédation de l'Homme par un animal carnivore.
  C'est un *« cul-de-sac évolutif »* [31].

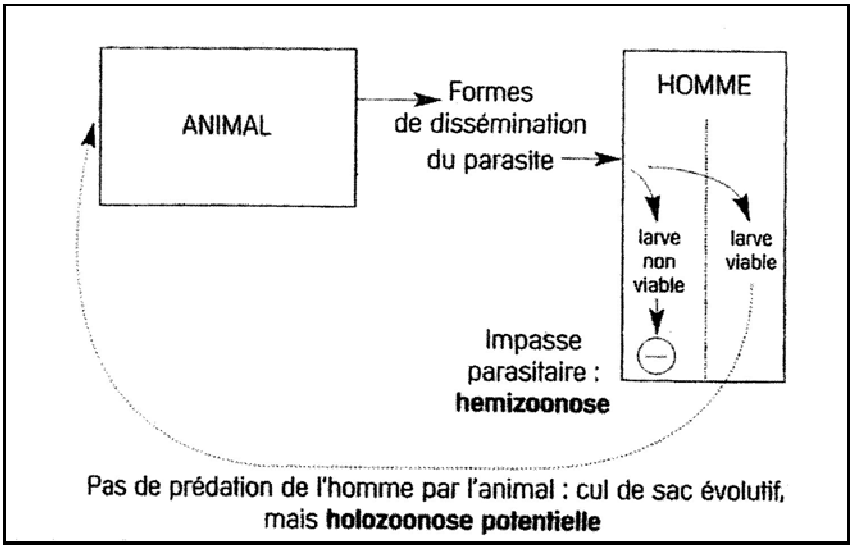


Figure 3: Hémizoonoses et Holozoonoses [31]

1- 2) Epidémiologie

L'épidémiologie est l'étude des facteurs déterminant la fréquence et la distribution des maladies dans les populations humaines. [55]

1- 2)1. Notion réservoir

C'est une notion épidémiologique. Les réservoirs sont des animaux ou substrats à partir desquels se contaminent les individus réceptifs. C'est donc un milieu vivant ou inerte qui héberge un agent pathogène, lui permettant de survivre dans la nature et pouvant transmettre à un vecteur ou un autre réservoir l'agent pathogène. [32]

Il ne provoque pas lui-même une maladie mais la disperse en transportant les agents pathogènes d'un hôte à l'autre. Cependant, le réservoir ne présente pas, ou rarement, de manifestations cliniques dues à l'agent pathogène.

D'un point de vue épidémiologie et prophylactique, les notions de réservoir et de vecteur sont les plus importantes à connaître. Le réservoir peut aussi être le vecteur ou ils peuvent être distincts l'un de l'autre. [75]

1- 2)2. Notion de vecteur

Par définition, un vecteur est un agent de transport d'un individu qui en est la source (rongeur par exemple), à d'autres individus qui peuvent leur être réceptifs (Homme par exemple). [32]
On peut distinguer deux types de vecteurs : les vecteurs actifs et les vecteurs passifs :

- Vecteur actif :

Il est lui-même contaminé de façon passive, transporte l'agent pathogène puis le transfère activement vers un hôte. Nous trouverons principalement des arthropodes qui transportent dans leur salive ou par l'intermédiaire de leurs pièces buccales.
Par exemple, la puce transporte l'agent pathogène de la peste et le transmet à un hôte.

Le vecteur transmet selon deux modalités :

- *De façon mécanique :* le parasite n'a pas besoin d'évoluer car la transmission est immédiate, de courte durée et limité à la survie de l'agent pathogène.
- *De façon biologique :* le parasite subit une évolution pour atteindre le stade auquel il pourra infester ou infecter son hôte et il peut se multiplier.

- Vecteur passif :

L'objet est souillé de façons passives par des éléments infestants ou infectantes comme par exemple de la viande, eau, matériel divers, ou même de petits crustacés contaminés comme les cyclops.

1- 2)3. Sources de l'infection

Les sources de l'infection humaine sont diverses avec l'animal vivant, les cadavres, les produits animaux et tous les objets qui peuvent être pollués.

- Chez un animal vivant :

L'infection peut être cliniquement exprimée donc décelable où elle peut être latente avec des problèmes de dépistage.
Les risques d'infection varient avec le degré d'expression clinique car le milieu extérieur est pollué par les sécrétions et excrétions en fonction de l'évolution de la pathologie.
Il permet de suspecter l'étiologie de la maladie et de prendre les précautions qui s'imposent.
En revanche, pour les formes cliniquement invisibles, le danger est important dû à la forme inapparente.

- Chez un animal mort, la dépouille, les produits alimentaires, les produits manufacturés :

L'infection peut avoir une origine très diverse, parfois pour une même zoonose.

1- 2)4. Modalités de la transmission

Les zoonoses sont dites infectieuses lorsqu'elles sont d'origine bactérienne, virale ou parasitaire.
Elles relèvent, d'une contagion directe ou indirecte quelque peu variable, voire multiple dans ses détails avec chacune des zoonoses.

La contamination peut s'effectuer suivant différentes voies [76]:

- Par voie directe :

L'animal malade ou porteur d'une infection (latente ou inapparente) contracte la maladie comme la leptospirose. L'agent infectieux pénètre par voie muqueuse, à travers une peau macérée par un contact prolongé avec l'eau, voire à travers la peau saine.
La contamination est également possible par inhalation ou ingestion d'éléments souillés (tuberculose).
La manipulation d'animaux excrétant des bactéries ou parasites dans leurs selles entraîne la contamination des mains et donc un risque d'ingestion (salmonellose).

Une transmission directe peut aussi être effectuée par morsure comme la rage ou le sodoku.
C'est un cas particulier qui mérite d'être détaché de la transmission transcutanée banale : trois catégories d'affections peuvent être consécutives aux morsures animales :

- Complications de plaies de morsures: (tétanos par exemple).
- Zoonoses accidentellement transmises par morsure (Leptospirose par exemple).
- Zoonoses essentiellement transmises par morsure (Rage, Maladie des griffes du chat, Sodoku par exemple).

- Par contact direct avec des cadavres d'animaux :

La transmission est possible pendant un temps variable après la mort selon la résistance du germe en cause, exemple le charbon avec écarquilles osseuses.

- Par les produits d'origine animale :

Ces produits comportent la viande, œufs, lait, etc… et sont à l'origine d'une contamination digestive ou par une pénétration cutanéo-muqueuse, cas de la brucellose.

- Par l'absorption de terre ou eau souillées :

La pollution du milieu extérieur peut être effectuée par les fèces, les urines ou autres sécrétions qui sont également source de contamination par voie digestive ou cutanéo-muqueuse. (Leptospirose par exemple).

- Par un vecteur :

La transmission est possible grâce à un vecteur comme des insectes avec la puce (Peste par exemple), la tique, le moustique.

1- 2)5. Circonstances de la contamination de l'Homme

Elles peuvent être ramenées à quatre grandes catégories :

- Zoonoses professionnelles :

Elles sont contractées au cours de l'exercice normal d'une profession qui expose ses membres au contact des animaux vivants, des cadavres, carcasses et divers produits d'origine animale comme un éleveur, boucher, équarrisseur, vétérinaire, agent de laboratoire.

Certaines zoonoses sont inscrites sur la liste des «maladies professionnelles» et prises en considération pour des catégories professionnelles par décrets du 31.12.1946 et du 02.11.1972 relatifs à la législation sur le travail en application du Code de la Sécurité Sociale : rage, brucellose, tuberculose, rickettsioses, leptospiroses, charbon, tularémie, dermatophytes d'origine animale. [2] (cf Figure 4).

Soit dans le Régime Général (RG)
Soit dans le Régime Agricole (RA)

	RG tableau n°	RA tableau n°
Brucellose professionnelle	24	6
Charbon	18	4
Fièvre Q	53B	49B
Hantavirus	96	56
Leptospirose	19A	5
Maladie de Lyme	19B	5 bis
Ornithose-psittacose	87	52
Pasteurellose	86	50
Rage professionnelle	56	30
Rickettsiose	53A	49A
Rouget du porc	88	51
Infections à *Streptococcus suis*	92	55
Tuberculose	40A, B, C et D	16A et B
Tularémie	68	7

Figure 4: Zoonoses infectieuses figurant dans la liste des maladies professionnelles [76]

- Zoonoses accidentelles :

C'est une conséquence d'une contamination imprévisible comme une morsure (Rage) ou suite à l'absorption d'une denrée d'origine animale (Brucellose).

- Zoonoses de loisirs :

Font parties de cette catégorie les zoonoses contractées lors d'une activité non professionnelle. (Par exemple : la leptospirose après une baignade dans des eaux polluées, la tularémie au cours d'une partie de chasse, la brucellose à la suite de camping dans un pré où pacageaient des brebis infectées).

- Zoonoses familiales :

Transmises au personnel de la maison par les animaux « de compagnie » : maladie des griffes du chat, psittacose, choriomeningite, tuberculose, échinococcose…

1- 2)6. Symptomatologie

Les expressions cliniques des zoonoses sont variées tant chez l'Homme que chez l'animal : elles peuvent être à dominante septicémique, nerveuse, digestive, respiratoire, cutanée, muqueuse… à évolution plus ou moins rapide, plus ou moins grave en fonction des caractéristiques de chacune d'entre elles.

Certaines zoonoses s'expriment cliniquement chez l'Homme et l'animal et sont dites « isosymptomatiques » lorsque la symptomatologie est identique ou très voisine chez l'Homme et l'animal comme la rage et « anisosymptomatiques » lorsque les manifestations sont différentes.

Les « zoonoses inapparentes » sont cliniquement silencieuses chez l'animal à l'origine de la maladie humaine comme l'ornithose. L'Homme est alors le « révélateur » de l'infection animale inapparente.

1- 2)7. Devenir de la zoonose chez l'Homme

La zoonose est dite *« bornée »* lorsque l'Homme contaminé ne transmet pas la maladie et constitue une impasse, un « cul-de-sac épidémiologique » comme par exemple la rage.

La zoonose est dite *« extensive »* lorsque la transmission se poursuit à travers l'Homme contaminé, selon deux schémas :

- soit vers l'animal, en mode rétrograde, comme la tuberculose, l'Homme contaminé est capable de rendre son infection à l'animal ;
- soit vers l'Homme, en mode « interhumain », comme la peste, l'Homme contaminé peut être le point de départ d'une endémie, voire d'une épidémie.

1- 3) Principales zoonoses chez le rat et la souris

Le rat et la souris sont responsables de nombreuses zoonoses. Nous allons nous focaliser sur les zoonoses dont l'agent pathogène est bactérien ou viral, regroupé dans le tableau n°I.

Tableau I: Classification des principales zoonoses infectieuses transmises par les rongeurs [28]

RONGEURS ET LAGOMORPHES BACTÉRIES	VIRUS
Borrelia : borrelioses (Lyme) *Erysipelothrix rhusiopathiae : rouget* *Francisella tularensis* : tularémie *Leptospira* : **leptospirose** *Listeria monocytogenes* : listériose *Rickettsia typhi* : typhus murin *Rickettsia conorii* : fièvre boutonneuse Autres rickettsies *Salmonella* : salmonellose *Spirillum morsus murin* : **sodoku** *Streptobacillus moniliformis* : streptobacillose *Yersinia pestis* : **peste** *Yersinia pseudotuberculosis* : pseudotuberculose	Virus rabique Virus de l'encéphalomyocardite **Virus de la chorio-méningite lymphocytaire** Virus de la fièvre de Lassa, virus Machupo, virus Junin Nombreux arbovirus : encéphalite de l'Ouest, encéphalites à tiques, encéphalite de Californie… Virus de la fièvre hémorragique avec syndrome rénal Virus du Cow-pox Virus du syndrome pulmonaire à Hantavirus Virus de la variole du singe (Monkey-pox)

2e Partie : Les zoonoses bactériennes

➢ La leptospirose

La leptospirose est une infection potentiellement mortelle due à une bactérie du genre *Leptospira*. C'est une zooanthroponose ubiquitaire dont les rongeurs sont le principal réservoir et transmise accidentellement à l'homme.

Cette maladie infectieuse est présente dans le monde entier, en particulier, l'Asie, l'Afrique et l'Amérique latine et touche principalement les pays à climat tropical, mais la France, en tête des pays européens, recense chaque année 300 à 400 cas dont l'incidence nationale reste faible.
En France, les régions les plus touchées sont l'Ile de France, la Franche Comté, les Pays de la Loire, l'Aquitaine et une dizaine de cas est mortelle avec une période à risque de juin à octobre.

2.1- 1) L'agent infectieux

2.1- 1)1. Historique

La maladie fut décrite par le médecin Adolf WEIL en 1886. Cette affection est due au leptospire dont le nom provient du Grec *Leptos* = mince et *Spire* = torsade, spire. [88]
MATHIEU et WEIL différencient l'ictère à recrudescence fébrile des autres maladies infectieuses ictérogènes, et décrivent l'essentiel du tableau clinique.
En 1907, STIMSON découvre des spirochètes interrogans dans les reins d'un patient chez lequel on pensait qu'il était atteint de la fièvre jaune.
En 1915, INADA et COLL isolent d'un malade une bactérie qui est initialement nommée *Spirochaeta icterohemorragique*, puis montrent que le sérum de convalescent possède des propriétés protectrices et que le rat est l'hôte privilégié.
D'autres souches ont pu être isolées chez des malades lors de la première guerre mondiale, entre 1914-1918 ; des tranchées creusées dans les Ardennes feront émerger la leptospirose.
En 1916, UHLENHUTH et en 1917, MARTIN et PETIT isolent les premières souches.
En 1918, La nature unicellulaire et bactérienne des leptospires est mise en évidence. [46,65,62]

2.1- 1)2. Taxonomie

La bactérie, du genre *Leptospira*, dans l'ordre des Spirochétales est un microorganisme en forme de spire dont on connaît plus de 200 sérovars. [13]
Par définition le mot sérovar sert à désigner une propriété antigénique permettant d'identifier une cellule (bactéries, globules rouges, etc.) ou un virus par des méthodes sérologiques. [55]

Un sérovar constitue le taxon de base et on regroupe 23 sérogroupes (qui ne forment pas un taxon reconnu) en se fondant sur les principaux composants agglutinogènes qu'ils ont en commun.

On distingue deux espèces :

- *Leptospira interrogans*, espèce pathogène pour l'Homme et l'animal. Elle comprend environs 200 sérovars.
- *Leptospira biflexa*, espèce saprophyte libre, vivant dans les eaux profondes et rarement associée à des infections chez les mammifères. [3]

Les données épidémiologiques et cliniques font référence à la classification historique identifiant deux espèces phénotypiques selon leur caractère saprophyte (*Leptospira biflexa sensu lato*) ou pathogène (*Leptospira interrogans sensu lato*).

2.1- 1)3. Caractères bactériologiques

2.1- 1)3.1. Structure du germe

C'est une bactérie Gram négatif aérobie stricte (Figure 5). Les leptospires sont fins, allongés avec un diamètre de 0,22µm et de longueur de 6 à 25µm et présentent un grand nombre de spires (entre 18 et 30) d'aspect très serré et orientées dans le sens horaire avec des extrémités recourbées :
2 à 3 inflexions brutales leur donnent un aspect en lettres de l'alphabet (J, C ou S). Pour la plupart des souches, une ou deux extrémités sont en forme de crochets caractéristiques.

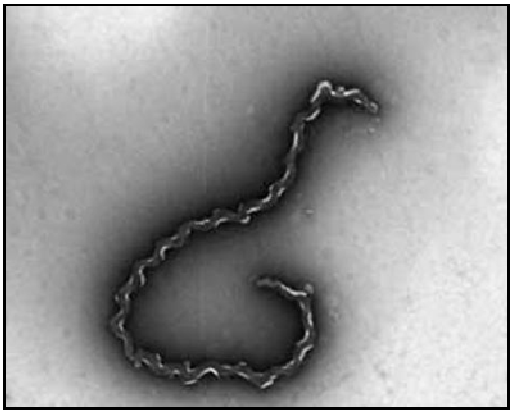


Figure 5: Leptospira interrogans [37]

En microscopie électronique, la structure du germe comprend :

- Un cylindre protoplasmique avec un cytoplasme et matériel nucléaire, limité par une membrane glucido-peptidique,
- Un organe locomoteur central interne, constitué de deux filaments axiaux semblables aux flagelles ; ils courent le long du corps bactérien et sont insérés aux extrémités sur un corpuscule basal intracytoplasmique,
- Une membrane externe, constituée de protéines, de lipides et d'un lipopolysaccharide (LPS), enveloppant tout le leptospire. Le LPS est un antigène porteur de la spécificité du sérovar. [46,52,81]

2.1- 1)3.2. Génome

Le génome des leptospires est constitué de deux chromosomes circulaires (Figure 6), l'un de 3850 à 5450 kb et l'autre de 350kb qui ne constitue pas un plasmide car il contient le gène *asd* qui code pour une enzyme essentielle dans la biosynthèse des acides aminés et de la paroi : il est donc qualifié de « petit chromosome ».

Les gènes codant pour les acides ribonucléiques ribosomaux (ARNr) sont peu nombreux et répartis isolément sur le chromosome. Il y a deux copies du gène *rrs* codant pour l'ARNr 16S et deux copies du gène rrl codant pour l'ARNr 23S et une copie du gène *rrf* codant pour l'ARNr 5S. [84]

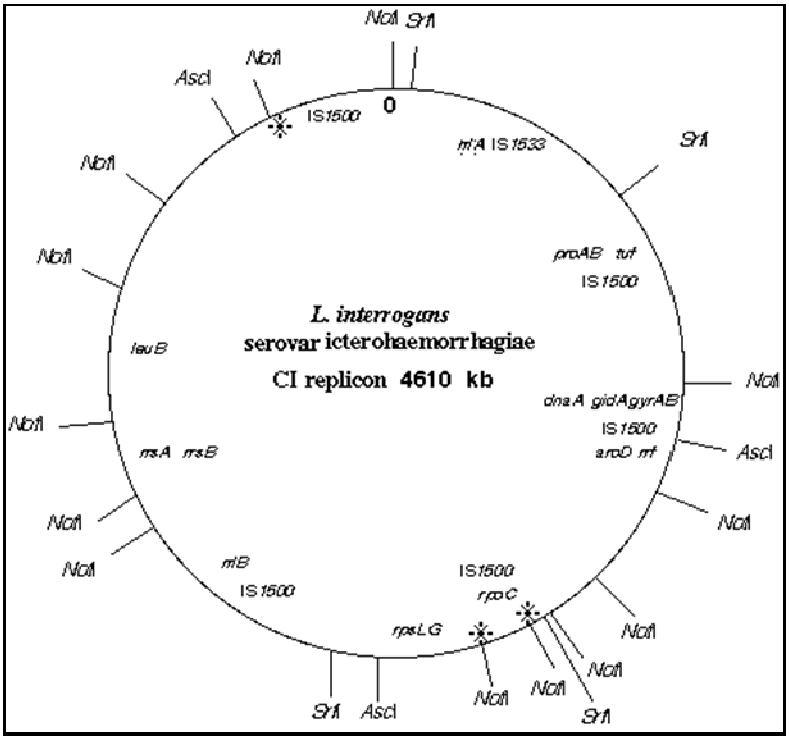


Figure 6: Génome de *Leptospira interrogans* sérovar icterohaemorrhagiae [89]

2.1- 1)3.3. Mobilité des leptospires

Les leptospires sont spontanément mobiles et les mouvements se décomposent en trois coordonnées :

- Flexion du corps,
- Rotation sur l'axe,
- Translation. [52]

2.1- 1)3.4. Multiplication

La multiplication des leptospires se fait par division transversale aboutissant à la formation de deux individus.

Le leptospire se plie d'abord à angle droit vers le milieu du corps, l'ensemble ressemblant à un U. Un isthme d'origine protoplasmique unit les deux nouveaux leptospires qui sont déjà entourés par la membrane. Au point de rupture se forment les crochets terminaux et les deux éléments se détachent complètement.

La durée de la division varie de moins de cinq minutes à plus d'une heure. Cette division donne naissance à des organismes de taille variable et de forme semblable. [52]

2.1- 1)3.5. Culture

Les leptospires se développent préférentiellement à 30°C. Pour les souches pathogènes, la culture s'arrête au-dessous de 13°C, mais se poursuit jusqu'à 37°C. A l'inverse les saprophytes se cultivent à 13°C. Par ailleurs la culture nécessite un pH neutre voire légèrement alcalin (7,2-7,6) et l'abri de la lumière. Le temps de dédoublement en condition optimale est de 6 à 8 heures. La culture sur milieu solide est très lente (colonies en une vingtaine de jours au minimum), sauf pour les saprophytes (quelques jours). [62,81]

2.1- 1)3.6. Métabolisme

Les leptospires sont des germes aérobies stricts car l'oxygène est indispensable à leur survie. Ils sont catalase positive et oxydase positive.
Ils utilisent des acides gras à longue chaîne comme source de carbone, transformés grâce à une réaction d'oxydation. [46]

2.1- 1)4. Caractéristiques physiques

- Action de la température : Les leptospires sont conservés congelés à -70°C. En culture, ils sont tués par une température supérieure à 41-42°C.
- Exposition UV : Les leptospires sont sensibles aux UV et ils ne résistent pas longtemps à une longue exposition à la lumière solaire. Les leptospires pathogènes sont trois à cinq fois plus sensibles aux rayons ultraviolets que les leptospires saprophytes.
- Déshydratation : Ces bactéries ne résistent pas à la sécheresse. En l'absence d'eau, elles ne peuvent se développer. Ce sont des microorganismes aquicoles car leur survie dépend de la présence d'eau.
- pH : Les leptospires supportent une alcalinisation jusqu'à 7,8 et sont tués pour un pH inférieur à 6,8.
- Ils sont tués par les antibiotiques, détergents ou désinfectants. [65,68]

2.1- 2) Epidémiologie

2.1- 2)1. Répartition géographique

2.1- 2)1.1. Répartition mondiale

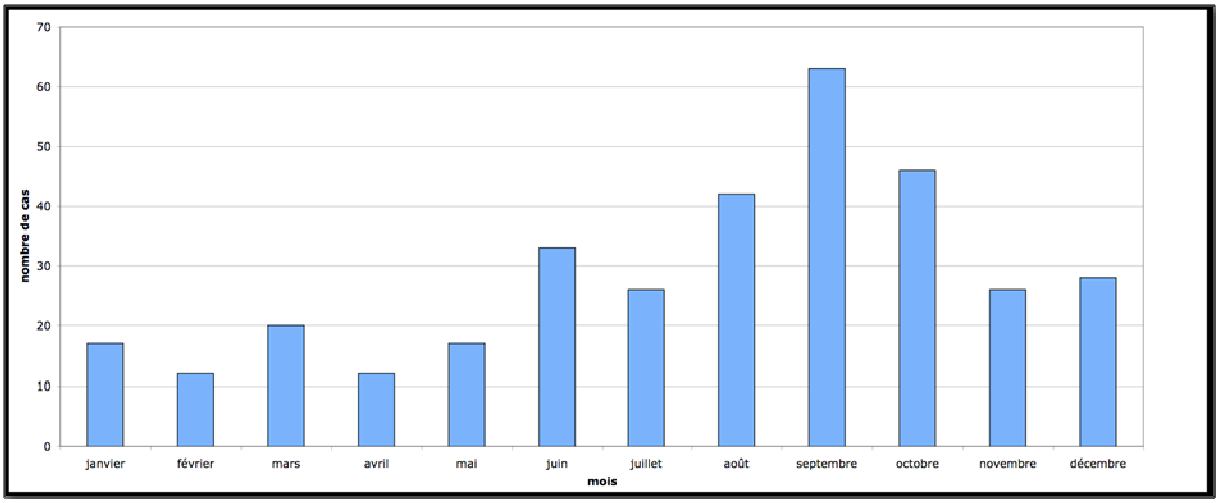
La répartition géographique est mondiale mais la leptospirose est endémique dans les régions tropicales (Asie, Inde, Amériques Centrale et Latine) à forte pluviosité avec un sol neutre ou alcalin. En Europe, la France est l'un des pays les plus touchés avec environ 700 personnes chaque année dont 300 cas en métropole soit une incidence annuelle de 0,50 cas pour 100 000 habitants métropolitains.
Il y a des sérovars universels tels que *Leptospira interrogans* sérovar *icterohaemorrhagiae* et sérovar *canicola* et d'autres qui ne se trouvent que dans certaines régions. En effet, chaque région a ses sérotypes caractéristiques, déterminés par son écologie. [3,81]

2.1- 2)1.2. Répartition des cas en Métropole

La surveillance de cette zoonose a été considérée comme prioritaire en France en 2001 par l'InVS (Institut National de Veille Sanitaire) en raison de sa gravité, de son potentiel épidémique et d'une connaissance partielle de son épidémiologie. [77]
En effet, son polymorphisme clinique et les difficultés de son diagnostic sérologique engendrent d'emblée une sous estimation du nombre de cas.

En 2008, 342 cas ont été diagnostiqués, année record sur ces 10 dernières années. La répartition annuelle confirme le caractère saisonnier de la leptospirose. On retrouve un pic estivo-automnal avec 60% des cas de leptospirose qui se répartissent sur les mois de juillet à novembre (Tableau II). [87]

Tableau II: Répartition des cas de leptospirose en France métropolitaine [87]



On retrouve les mêmes régions traditionnellement plus touchées avec (par ordre décroissant) : la Franche-Comté, la Champagne-Ardenne, la Bourgogne et la Basse-Normandie, mais aussi la Bretagne, Rhône-Alpes et l'Aquitaine. (Figure 7)

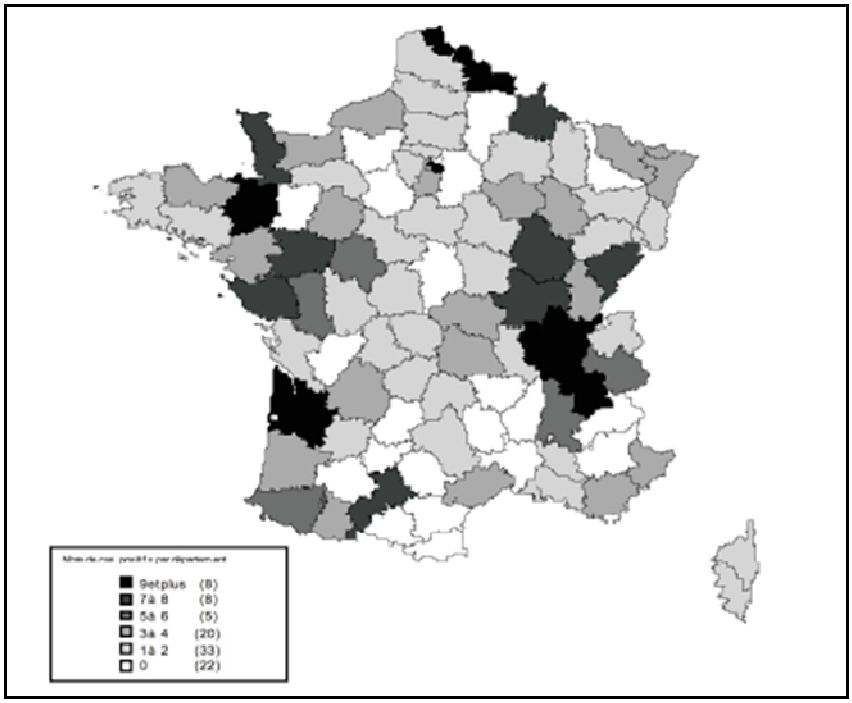


Figure 7: Répartition des cas de leptospirose en métropole en 2008 [65]

Il faut noter que le nombre de cas est surestimé dans les départements du Val-de-Marne (94) et du Nord (59) car l'origine géographique des cas n'est pas ou a été communiquée partiellement par 2 laboratoires de recrutement national.

La répartition des sérogroupes en métropole (Figure 8) montre une inversion de tendance par rapport à 2007 où le sérogroupe *Grippotyphosa* était prédominant avec 35% des cas liés à ce sérogroupe, puis venait *Icterohaemorrhagiae* avec 28 % des cas.
En 2008, les principaux sérogroupes sont *Icterohaemorrhagiae* (31 %), *Grippotyphosa* (18 %), puis *Australis* (7 %), *Canicola* (7%) et *Sejroë* (6 %).

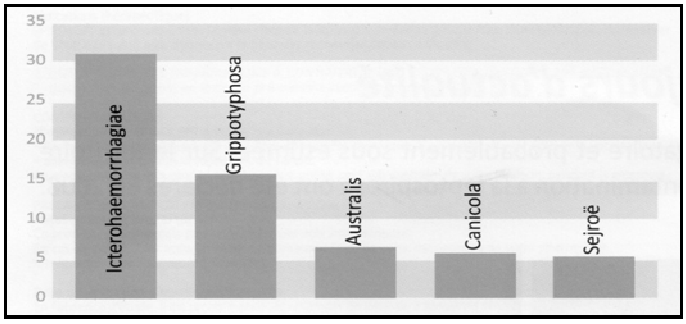


Figure 8: Principaux sérogroupes étiologiques des cas de leptospiroses en France métropolitaine en 2008 en % [63]

2.1- 2)2. Réservoirs de la bactérie

L'ensemble du spectre animal est touché mais les principaux réservoirs de la leptospirose sont les rongeurs avec le rat d'égout (*Rattus norvegicus*, Figure 9), rat musqué, ragondin et le campagnol puis le chien, le hérisson et les animaux d'élevage comme les porcs, bovins et équins.

Figure 9: Rattus norvegicus [61]

Tandis que le rat d'égout et le ragondin hébergent principalement *Leptospira icterohaemorrhagiae* ; le rat musqué et le campagnol sont plutôt des réservoirs pour *Leptospira grippotyphosa* ; le chien héberge *Leptospira canicola* ; les bovins, ovins hébergent *Leptospira hardjo* ; les porcs, suidés sauvages, bovins hébergent *Leptospira pomona* ; les chevaux et les porcs hébergent *Leptospira bratislava* et le hérisson héberge *Leptospira autumnalis*. (Tableau III) [81,84]
Cette spécificité réservoir/sérovar n'est pas exclusive et de nombreuses espèces animales peuvent être des réservoirs pour de nombreux sérovars différents.

Tableau III: Leptospirose animale : réservoirs, sérogroupes et sérovars [68]

Réservoir		Sérogroupe	Sérovar (s) adapté (s)
Rat	Rattus norvegicus, Rattus rattus	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni
Mulot	Apodemus agrarius	Icterohaemorrhagiae	Lai
Chien*		Canicola	Canicola
Porc		Pomona, Tarassovi	Pomona, Tarassovi
Bovins		Sejroe	Hardjo
Ragondin		Icterohaemorrhagiae Australis Sejroe	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni Australis, Bratislava, Munchen Sejroe

2.1- 2)2.1. Les différents types de réservoirs

Après pénétration du germe, les animaux présentent des comportements différents. Ainsi, nous pouvons les partager en deux groupes distincts :

- Réservoirs asymptomatiques : ils ne développent pas la maladie mais la transmettent par leurs urines. C'est le cas des rongeurs (rats, souris, campagnols, ragondins).
- Réservoirs susceptibles de développer la maladie : ils développent la maladie et la transmettent par leurs urines. L'infection évolue le plus fréquemment sous un mode chronique. On trouve les chiens, porcs, bovins, porcins et chevaux.

2.1- 3) Contamination humaine

2.1- 3)1. Mode de transmission

Après une semaine de leptospirémie, l'animal élimine les leptospires dans les urines, contaminant l'environnement. Les réservoirs hébergent le germe dans les tubules rénaux. Les animaux sont en général des porteurs sains d'où une répartition prolongée dans le milieu extérieur des bactéries (plusieurs semaines à quelques mois). La transmission peut se faire par voie directe ou par voie indirecte. (Figure 10)

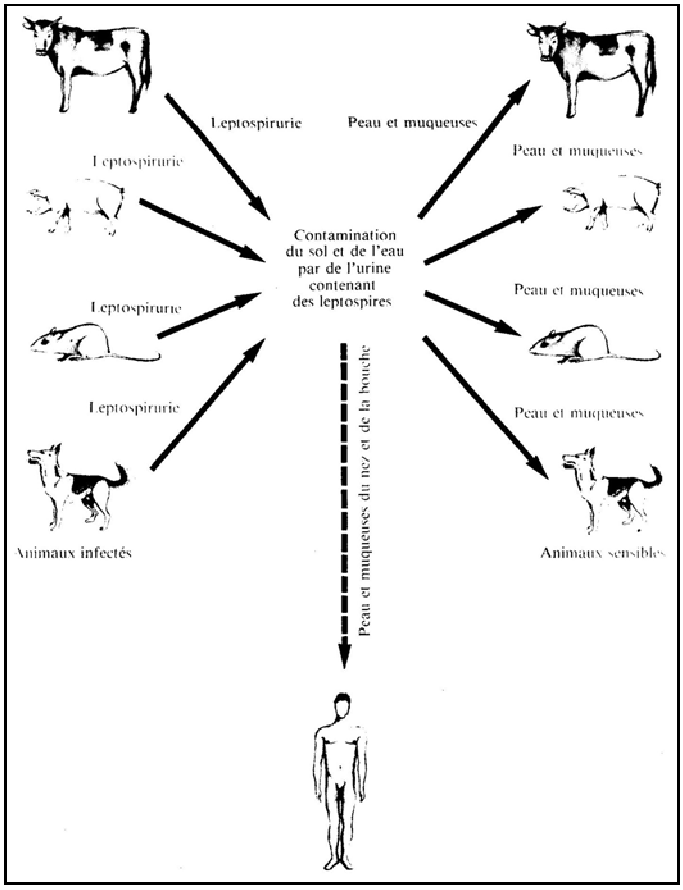


Figure 10: Cycle synanthropique de transmission [3]

2.1- 3)1.1. <u>Transmission directe</u>

L'infection, chez l'Homme et chez l'animal, 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. (Figure 11)
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).

2.1- 3)1.2. 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. [19]

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…).

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), température adéquate. (Figure 11)
Les leptospires survivent assez facilement plusieurs mois dans de l'eau ou des sols boueux dont le pH est neutre ou légèrement alcalin, d'une salinité nulle ou très faible et en l'absence d'exposition aux ultraviolets.

Dans les élevages bovins, l'infection est généralement introduite par des animaux porteurs de leptospires et, parfois, lors d'inondation par les eaux contaminées provenant d'autres élevages. Pour les animaux, il faut rajouter la transmission vénérienne ou congénitale. [81]

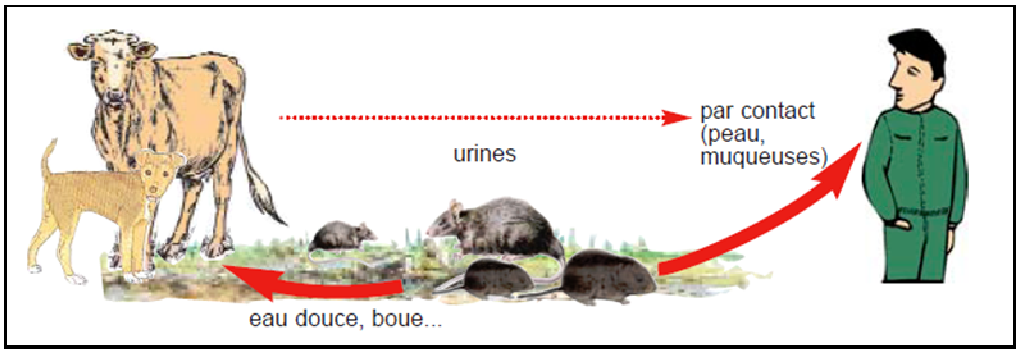


Figure 11: Transmission de la leptospirose [7]

2.1- 3)2. 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 occupés à l'abattage d'arbres et au transport de bois par les buffles dans une région marécageuse. Une leptospirurie fut constatée chez 12% des 66 soldats convalescents. Le taux d'infection chez les buffles et les rongeurs était insignifiant.
Le pH de l'eau en surface était neutre, les soldats travaillant nu-pieds et leur urine avait un pH fluctuant autour de 7 car nourriture végétarienne. (D'après Spinu et coll., 1963) [3]

2.1- 3)3. Personnes à risque

2.1- 3)3.1. Environnement

- La leptospirose de l'Homme mais aussi des animaux domestiques est essentiellement liée à l'environnement. Enfin la contamination se fait principalement par les eaux douces souillées par les urines des animaux réservoirs comme les rongeurs dont le rat. [10]

- 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 leptospiroses par les eaux.

- 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 à élevée.

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. [81]

2.1- 3)3.2. 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.

2.1- 3)3.3. Activités à risque

Par définition, une activité à risque est une activité favorisant le contact de l'homme soit avec les urines d'animaux réservoirs, soit avec un environnement humide contaminé par ces urines, en particulier l'eau douce stagnante ou courante. De plus 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. [8]

Si la baignade ou la pratique d'une activité nautique ont été fréquemment évoquées, certaines activités se caractérisant par un contact avec de l'eau douce sans immersion, tels que la pêche ou le nettoyage de berges ont été globalement encore plus importantes. (Tableau IV)

Tableau IV: Facteurs d'exposition potentiels à la leptospirose [83]

Facteurs d'exposition potentiels	N	Fréquence (%)
Contact direct ou indirect avec des rats	11	31,4
Baignade en lac/étang/rivière/fleuves	10	28,6
Contact avec d'autres rongeurs	8	22,9
Balade/activités en forêt, bord de rivière/lac	7	20,0
Contact en eau pluviale/puit/piscine	6	17,1
Travaux jardinages/agricoles	6	17,1
Pêche	5	14,3
Nettoyage des berges/fossés/égouts	5	14,3
Contact avec des chiens	4	11,4
Contact avec des bovins/porcins	4	11,4
Canoë-kayak lac et/ou rivière	3	8,6
Chasse	2	5,7
Pique-nique	2	5,7
Autres animaux	1	2,9
Grenier	1	2,9

- Professions à risque

La leptospirose est reconnue comme maladie professionnelle. Elle est inscrite au tableau N°19 A du régime général, et N°5 du régime agricole. (Annexe 1)

Les professions les plus à risques sont :

- Personnes travaillant en contact étroit avec des eaux douces et des sols humides contaminés par les urines de rats : agriculteurs, éleveurs, égoutiers, éboueurs. (Figure 12)
- Personnes travaillant en contact étroit avec des animaux infectés (locaux d'élevage, véhicule de transport).

Activités professionnelles	%
Agriculture ou élevage	54.7
Egout ou voirie	14.5
BTP	13.0
Boucherie ou abattoirs	5.4
Forestiers	4.8
Jardiniers	1.9

Figure 12: Les activités professionnelles à risque pour la leptospirose (du nombre de cas sur 15ans) [63]

- Loisirs à risque

Le phénomène des vacances mais aussi, plus généralement, l'accroissement des activités estivales en extérieur, au contact des milieux hydro telluriques, contaminés (baignade, pêche, jardinage, chasse, randonnée....) expliquent cette recrudescence estivo-automnale de la leptospirose.

Certains loisirs sont plus à risques que d'autres comme certains souvent dans les eaux douces ou en contact avec les animaux. [50] (Tableau V)

Tableau V : Principales situations à risques déclarées parmi les cas suspects ou confirmés de leptospirose humaine (Raiatea et Marquises, 2004-05) [18]

Exposition déclarée	Cas suspects (N =113)	Cas confirmés et probables (N =33)	Cas non confirmés (N =80)	P
		Activités à risque		
Pêche en eau douce	14 (12 %)	6 (18 %)	8 (10 %)	NS
Baignade en rivière	32 (28 %)	15 (46 %)	17 (21 %)	P < 0,02
Chasse	17 (15 %)	5 (15 %)	12 (15 %)	NS
		Contacts avec les animaux		
Rats	37 (33 %)	11 (33 %)	26 (33 %)	NS
Chiens	80 (71 %)	20 (70 %)	60 (71%)	NS
Porcs	43 (38 %)	11 (33 %)	32 (33 %)	NS
Chevaux	33 (29 %)	8 (24 %)	25 (31 %)	NS

(NS : Non significative)

Ainsi les loisirs les plus à risques sont en eau douce (canoë, kayak, pêche, chasse, spéléologie).

- Domestication des rongeurs

Le développement des rongeurs en milieu familial comme Nouvel Animal de Compagnie (NAC) engendre une augmentation du risque de contamination direct suivant deux circonstances :

- Il s'agit d'espèces déjà présentes en France (Rat, Souris..) mais dont les conditions d'entretien ne sont plus contrôlées (surplus de production familiale mis à disposition du public dans des structures de vente type jardineries) et dans ce cas le risque en santé publique peut être élevé (près de 50% des rats surmulots sauvages sont porteurs et excréteurs).
- Il s'agit d'espèces nouvelles dont l'importation est mal contrôlée et dont le statut sanitaire en matière de portage de leptospires est inconnu. Le risque d'introduire des souches asiatiques dangereuses n'est pas négligeable. [43]

2.1- 4) Pathogénie

La dynamique de la pathogenèse de la leptospirose est complexe et multifactorielle. La mobilité et la morphologie des leptospires favorisent leur pénétration par la peau lésée et les muqueuses, de même que leur dissémination rapide dans le sang et les tissus de l'hôte.

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 période d'incubation est de 1 à 2 semaines. La maladie se caractérise par deux phases : phase bactériémique et phase leptospirurique. [81]

2.1- 4)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 cutanéo-muqueux 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). [8,29]

2.1- 4)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 VI) 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.

Tableau VI: Manifestations cliniques de la leptospirose. [71]

Atteinte hépatique	• Hépatomégalie douloureuse, splénomégalie (50 %) • Hépatite cholestatique, ictère, transaminases discrètement élevées (50 %)
Atteinte rénale	• Leucocyturie, hématurie, protéinurie • Insuffisance rénale inconstante (30 %)
Atteinte musculaire	Myalgie (60 %), parfois rhabdomyolyse
Atteinte neurologique	Réaction méningée, rares encéphalites ou neuropathies périphériques (70 %)
Atteinte pulmonaire	• Toux (23-42 %), hémoptysies (11 %) • Syndrome d'hémorragie pulmonaire sévère
Atteinte digestive	Douleurs abdominales (20 %), parfois pseudo-chirurgicales
Coagulopathie	Hémorragies (20 %), épistaxis, gingivorragies, rares hémorragies viscérales
Forme typique	Rénale et ictérohémorragique = syndrome de Weil dans 20 % des cas
Forme gravissime	Détresse respiratoire, choc, défaillance multiviscérale
Autres	Myocardite, uvéite, névrite optique, kératite (collectivement : 5 %)

2.1- 4)2.1. <u>Atteinte hépatique</u>

Le foie est le principal organe digestif touché, avec une fréquence variable. Le sérogroupe *Icterohaemorrhagiae* est ainsi la cause d'un nombre important de cas hépatiques alors que les autres sérogroupes engendrent principalement des formes anictériques.

L'atteinte hépatique se manifeste par un ictère entre le deuxième et le neuvième jour avec un aspect classique dit « flamboyant » à cause de la vasodilatation cutanée intense, associé à des selles décolorées et d'une hépatomégalie douloureuse avec fréquence variable. Sa durée varie de dix à vingt jours mais peut s'étendre jusqu'à un mois.

Au niveau biologique, on peut observer :

- Hyperbilirubinémie mixte.
- Elévation des transaminases et des phosphatases alcalines.
- Modification du complexe prothrombique.

Au niveau de la pathogénie, il existe des lésions histologiques modérées correspondant à une cytolyse minime. Ni la clinique, ni la biologie hépatique ne sont spécifiques de la leptospirose. [8,19,26,46]

2.1- 4)2.2. Atteinte rénale

Elle apparaît dans plus de 50% des cas et débute vers le septième jour. Cette atteinte dépend de trois facteurs : virulence du germe, susceptibilité de l'hôte et des interactions immunologiques entre le leptospire et l'hôte.

L'atteinte rénale se manifeste par une insuffisance rénale aiguë avec une diurèse conservée dans la majorité des cas avec une oligurie marquée et seulement 8 à 15% ont une symptomatologie sévère. Elles sont uniquement constatées au cours des formes ictériques de la maladie. [46]

La maladie de Weil (20% des cas) est l'association d'une atteinte hépatorénale avec des manifestations hémorragiques et 10% des patients décèdent. [71]
L'évolution est généralement favorable sans séquelle mais la survenue d'une néphropathie est signe d'un mauvais diagnostic et témoigne d'une forme grave de la leptospirose.

Au niveau biologique, on peut observer :

- Protéinurie et une leucocyturie.
- Hématurie microscopique.
- Modification du complexe prothrombique.

Au niveau de la pathogénie, les leptospires migrent depuis le sang à travers les espaces intercellulaires des capillaires glomérulaires du rein pour pénétrer dans l'espace urinaire de Bowmann et enfin le tube contourné proximal où elles se multiplient.
Les premières conséquences de cette migration sont : hémorragies localisées, gonflement des cellules épithéliales, nécroses cellulaires et œdème interstitiel.
Puis apparaît un infiltrat interstitiel qui donne une lésion prédominante et s'associe à des lésions tubulaires. Par dégénérescence cellulaire ou épaississement de la membrane basale, certains glomérules deviennent non fonctionnels.

Trois mécanismes expliquent ces lésions rénales :

- Effets non spécifiques de l'infection avec une baisse du flux sanguin rénal, troubles de la coagulation, rhabdomyolyse et une hémolyse.

- Néphrotoxicité directe par la migration des leptospires au travers des cellules et par la libération de cytotoxines bactériennes.

- Mécanisme autoimmun avec une mise en évidence de dépôts granuleux d'immunoglobulines ainsi que des dépôts linéaires d'anticorps associés à la présence d'anticorps anti-membrane basale glomérulaire dans la circulation sanguine. Ce mécanisme n'est pas retrouvé dans tous les cas. [19,26]

2.1- 4)2.3. Atteinte neurologique

Dans 50% des cas apparaissent des signes neuroméningés au cours de la première semaine et ils sont très variés.
Cela peut aller d'un simple méningisme (céphalées, raideur de la nuque, vomissement, photophobie) sans anomalie du liquide céphalorachidien avec un examen bactériologique qui montre l'absence de germes à une véritable méningite à liquide clair avec une pléïocytose lymphocytaire (maximum 500éléments/mm3) et une hyperprotéïnorachie avec une hyperalbuminorachie pouvant atteindre 3g/L sans hypoglycorachie.
Cependant, il est possible que le liquide céphalorachidien soit perturbé sans signe de méningisme. Une ponction lombaire est donc primordiale dès l'apparition de symptôme ou le début de la maladie.

25% des méningites se compliquent de signes d'encéphalites caractérisées : obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques de type confusion, délire, hallucinations, convulsions, troubles de la vigilance jusqu'au coma. [8,19,26,46]

2.1- 4)2.4. Atteinte pulmonaire

Une souffrance pulmonaire est présente dans 30% des cas. Les manifestations pulmonaires sont de gravité variable.
Au niveau clinique, on observe une toux, des hémoptysies et une dyspnée qui se traduisent par la présence d'infiltrats réticulo-nodulaires bilatéraux.
Dans des atteintes plus graves, on remarque une hémorragie alvéolaire diffuse conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), qui peut aboutir au décès du malade. [8,53]

Au niveau de la pathogénie, les lésions résultent de mécanismes indirects : l'un toxinique et l'autre immunologique.

- La théorie toxinique est largement promue car les manifestations pulmonaires peuvent survenir ou s'aggraver après l'administration d'antibiotiques. C'est un effet paradoxal d'un médicament, c'est-à-dire qu'il accentue les symptômes de la maladie qu'il prétend traiter. Ainsi la lyse d'un germe peut provoquer cette réaction suite à l'administration d'antibiotique.

- La théorie immunologique montre l'existence d'anticorps anti-membrane basale alvéolaire. Donc l'association de troubles respiratoires, rénaux et hématologiques tend à rapprocher la leptospirose du syndrome de Goodpasture (maladie des anticorps anti-membrane basale glomérulaire, rare d'origine auto-immune).
  L'intensité ou l'existence d'un syndrome hémorragique semble directement liée à la gravité des troubles de la coagulation. [19,26]

2.1- 4)2.5. Atteinte cardiaque

Cette atteinte peut s'observer dès les premiers jours et touche 5% des cas. Elle se manifeste par une hypotension artérielle, une myocardite peut être diagnostiquée avec un trouble du rythme, de la conduction et de la repolarisation. Cela peut être la conséquence d'hyperkaliémie liée à l'oligoanurie au cours de l'insuffisance rénale aiguë, aux hémorragies et à la myolyse.
La myocardite est signe de mauvais pronostic. [8,19,26]

2.1- 4)2.6. Atteinte musculaire

L'atteinte musculaire se manifeste par des myalgies diffuses pouvant aller jusqu'à la rhabdomyolyse, rare mais qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Elle est fréquente et précoce au cours de la maladie.

Au niveau biologique, on peut observer :

- Créatine phosphokinase augmentée dans le sang.
- Myoglobinurie.
- Insuffisance rénale aggravée. [19,26]

2.1- 4)2.7. Troubles de l'hémostase

Tous les organes peuvent être le siège d'un trouble de l'hémostase. En fonction de la localisation, les hémorragies sont plus ou moins graves :

- Mineures pour les gingivorragies ou des épistaxis qui sont plutôt précoces.
- Graves pour une hémorragie vasculaire cérébrale ou viscérale, plus tardives.

Trois mécanismes provoquent ces troubles de l'hémostase :

- Thrombopénie due à la fixation d'auto-anticorps spécifiques ou de complexes immuns sur les plaquettes.
- Hypoprothrombinémie, conséquence de l'atteinte hépatique.
- Lésions toxiques ou immunologiques de l'endothélium vasculaire. [8,19,26,46]

2.1- 4)2.8. Atteinte oculaire

Seulement 5% des cas présentent cette atteinte et elle survient précocement au cours de la maladie.
On retrouve une hyperhémie conjonctivale avec une photophobie et des douleurs rétro-orbitaires. Des hémorragies conjonctivales sont possibles.
Dans 2 à 10% des cas à partir de la deuxième semaine, cela peut s'aggraver en uvéite, généralement à évolution favorable mais responsable dans certains cas d'une baisse de l'acuité visuelle. [8,19,26,46]

2.1- 4)3. Facteurs de mauvais diagnostic

Certains facteurs sont péjoratifs pour le pronostic de la pathologie, souvent lié à l'apparition d'un état critique ou du décès. Il s'agit de:

- Age supérieur à 60ans.
- Troubles de la conscience.
- Thrombopénie inférieure à 80 000 éléments par mm^3.
- Hyperleucocytose supérieure à 30 000 éléments par mm^3.
- Insuffisance rénale aiguë.
- Syndrome de détresse respiratoire aigu.
- Pneumopathie radiologique.
- Signes cardiaques cliniques et/ou électriques.
- Hypoprothrombinémie (taux de prothrombine <50%)

Ces facteurs dépendent de la virulence du germe et du terrain, comme un éthylisme chronique, mais aucun n'est spécifique à un sérovar particulier. [27]

2.1- 5) 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. [3,68]

2.1- 5)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.
Le sang et l'urine sont utilisés, suivant le stade de la maladie. Lors d'une autopsie, il convient de faire des cultures de rein.
Durant les 10 premiers jours suivant l'apparition de la fièvre, une hémoculture est possible, celle du LCR se fera durant la deuxième semaine de la maladie et l'uroculture est possible à partir de la troisième semaine.

Pour l'observation en microscopie à fond noir, il est indispensable d'effectuer une mise en culture du prélèvement car ce n'est qu'un maillon d'orientation dans la démarche diagnostique car la sensibilité de cette méthode demeure faible (seuil de détection de 10^4 bactéries par mL) et il existe un risque de faux positif.

Pour la culture, c'est une technique longue mais l'isolement est la base de la surveillance épidémiologique. [26,46,66]

2.1- 5)2. Diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire repose sur la recherche d'ADN par Polymerase Chain Reaction (PCR), de gènes spécifiques comme *hap1* (Branger *et al.* 2005) est de plus en plus utilisée, de même que la PCR en temps réel (Merien *et al.* 2005). [68]

2.1- 5)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-Liked immunoSorbent Assay (ELISA) avec les IgM, le test de macroagglutination sur lame et le test sur bandelette.
En zone endémique, des tests sérologiques à lecture rapide sont disponibles.

- Le test de référence est la réaction d'agglutination microscopique :

Réservée à quelques laboratoires, avec l'utilisation de souches vivantes qui représentent les sérogroupes dominants épidémiologiquement du pays. Ce test est basé sur l'agglutination des différentes souches bactériennes vivantes par le sérum ce qui permet de quantifier les anticorps agglutinants (IgM).
Des réactions croisées se produisent entre des sérovars du même groupe et aussi, lors du début de l'infection (2-3 semaines), entre des sérovars de sérogroupes différents. On a remarqué l'apparition plus fréquente de réactions croisées pour l'Homme que pour les animaux.
Ce diagnostic est sensible, spécifique et identifie le sérogroupe. L'intérêt est à la fois diagnostique et épidémiologique.
Par contre, il nécessite un grand nombre de souches vivantes correspondant aux sérogroupes et possède une valeur limitée pour le diagnostic de la phase aiguë de la forme sévère de la leptospirose. [3,68]

- Le test ELISA :

Est sensible, spécifique mais devient négatif plus rapidement que le MAT, environ deux mois après le début de la maladie et il se négative lors que les sérogroupes *Grippotyphosa* et *Australis* sont à l'origine de l'infection. Il est possible d'aboutir à de meilleurs résultats en utilisant plusieurs souches de leptospires appartenant à des sérogroupes différents comme antigènes, mais le test se révèle plus long et plus coûteux. Cette technique n'a donc qu'une vocation de dépistage. [46,54,58,66]

- Le test de macroagglutination :

Repose sur l'utilisation d'un antigène thermorésistant (TR) préparé à partir d'une souche saprophyte, *Leptospira biflexa* Patoc I. Il met en évidence les anticorps agglutinants à l'aide de suspension antigénique sur lame.

C'est un test simple, rapide, utilisable à huit jours après l'apparition des symptômes mais la lecture apparaît difficile et il y a un manque de sensibilité et de spécificité. Ainsi il est autorisé pour le dépistage seulement. [26,58,66]

- Le test sur bandelette :

Est rapide et se base sur la méthode ELISA sur un support solide. C'est une technique d'immunoabsorption sur membrane. Un antigène d'une souche saprophyte, *Leptospira biflexa*, est fixé sur une bandelette et sera mis en contact avec le sérum du patient.

La présence d'IgM sera détectée par un réactif coloré mais c'est une réponse semi-quantitative.

Avec une spécificité et une sensibilité moyennes et un coût élevé, cette technique est utilisée en dépistage seulement. [58]

2.1- 5)4. Diagnostic de certitude

Après l'apparition des symptômes, un prélèvement, huit à dix jours après, demeure insuffisant pour confirmer le diagnostic de la leptospirose.

C'est un deuxième prélèvement huit à dix jours après le premier prélèvement qui le permettra pour suivre la cinétique des anticorps.

Ainsi si le premier a dépassé le seuil de positivité et que le titre des anticorps du deuxième est supérieur ou égal d'au moins deux dilutions par rapport au premier, il s'agit d'une leptospirose débutante.

En revanche, si le titre des anticorps est stable ou a diminué, il s'agit d'une leptospirose ancienne.

L'analyse d'un troisième prélèvement permet d'exclure un faux positif du premier ou si ce premier a été effectué trop tôt.

L'identification du sérovar s'effectue sur le deuxième prélèvement mais la présence fréquente de co-agglutinines au début de la leptospirose impose l'analyse d'un troisième sérum. Le sérovar en cause est celui pour lequel le titre des anticorps est le plus élevé. [58,66]

Le diagnostic de certitude de la leptospirose est basé sur la mise en évidence directe du germe par PCR, précoce et rapide. Il devient plus tardif avec le test d'agglutination microscopique mais plus précis car permet l'identification du sérovar en cause.

La culture des leptospires permet d'avoir une valeur épidémiologique.

Les tests sérologiques permettent une meilleure prise en charge du patient mais sont obligatoirement suivis d'un test d'agglutination microscopique. (Figure 13)

La confirmation biologique est obtenue par :
1. Isolement de la souche.
2. Séroconversion ou ascension d'au moins deux dilutions du titre des anticorps.
3. Amplification génique positive (PCR).

Sont considérés comme cas suspects :
les cas avec une sérologie unique à taux ≥ 400 en MAT.

Figure 13: Recommandations pour le diagnostic de Leptospirose. [71]

2.1- 6) 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 % [27]. 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. [64]

2.1- 7) Traitement

2.1- 7)1. Leptospiroses graves

Le traitement actuellement recommandé est une antibiothérapie par voie veineuse débutée précocement. [74]

La suspicion d'une leptospirose impose une antibiothérapie appropriée systématique sans attendre les résultats microbiologique, sérologique ou de biologie moléculaire. [8] Ceci permet de diminuer l'apparition de symptômes et de les atténuer et de raccourcir leur durée ainsi que d'éviter des complications. Le portage est alors aussi diminué et stoppé le plus rapidement possible.

Une fois le diagnostic posé, la pénicilline G (6 MUI/j répartie en trois prises par voie IV pendant 7-15 jours) est l'antibiotique de choix pour des leptospiroses sévères.
L'amoxicilline (Clamoxyl®) ou l'ampicilline (Totapen®) par voie intraveineuse peuvent être aussi administrées à la dose de 4g/j durant sept à quinze jours dans les formes graves de la leptospirose.

La ceftriaxone (Rocéphine®) est également indiquée dans les cas graves de leptospiroses à raison de 1g/j, par voie IV pendant sept à quinze jours. Elle est plus maniable car une seule prise par jour contrairement aux molécules de la famille des pénicillines, avec une efficacité et un coût similaire.
Les tétracyclines comme la doxycycline ou minocycline (4 mg/kg/j) sont prescrites en cas d'allergie aux pénicillines avec une même efficacité.
Le traitement dure sept à quinze jours avec par exemple 100mg de doxycycline (Vibramycine N®) par voie orale, deux fois par jour. (Figure 14)

Les macrolides peuvent être administrés pendant la même durée en cas d'allergie à la pénicilline comme l'érythromycine par voie intraveineuse à raison de 2g par jour pendant sept à quinze jours. [8,46]

- Leptospirose suspectée non documentée, ou en cas d'allergie :
  - Intérêt d'un traitement précoce
  - Doxycycline 200 mg par jour durant 15 jours
- Leptospirose confirmée :
  - Ceftriaxone : 10 à 15 jours
  - Pénicilline G : 10 à 15 jours

Figure 14: Traitement de la leptospirose. [71]

Certaines équipes recommandent l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes à forte dose en cas de thrombopénie sévère.

2.1- 7)2. Leptospiroses mineures

Pour les leptospiroses mineures, l'administration par voie intraveineuse n'est pas nécessaire. Ainsi l'antibiothérapie est effectuée par voie orale :

- Amoxicilline (Clamoxyl®) 2g/j.
- Ampicilline (Totapen®) 2g/j.
- Doxycycline (Vibramycine N®) 200mg/j. [8]

2.1- 7)3. Traitement symptomatique

La leptospirose a un polymorphisme d'où l'apparition de signes cliniques divers en fonction de chaque patient. Le traitement symptomatique sera donc ciblé en fonction des symptômes :

- Insuffisance rénale nécessite une épuration extra-rénale.
- Syndrome de détresse respiratoire impose des manœuvres d'assistance respiratoire.
- Hémorragie demande une transfusion de plasma frais congelé et de concentré globulaire.
- Manifestations pulmonaires comme une dyspnée, hémoptysie peuvent être traitées par une administration de 500mg de méthylprednisolone par voie IV
- Choc cardio-vasculaire requiert une injection de médicaments vasoactifs.
- Taux de prothrombine bas nécessité l'administration de vitamine K.
- Douleurs sont traitées par des antalgiques. [46,68]

➢ Le sodoku

2.2- 1) L'agent infectieux

Le sodoku est une infection du rat due à *Spirillum minus*, transmissible à l'Homme, le plus souvent par morsure. On la rencontre surtout au Japon et elle est exceptionnellement observée en France. [76]

2.2- 1)1. Historique

En 1839, la maladie a déjà été signalée aux Etats-Unis (Wilcox) mais pendant de nombreuses années, il y eut une grande confusion sur l'étiologie de la RBF (Rate Bite Fever ou Fièvre due à la morsure du rat).

En 1916, Schottmüller, Blake, et Tileston mettent en évidence *Streptobacillus moniliformis* dans le sang de patients ayant de la fièvre après une morsure de rat. ([Schottmüller, 1914], [Blake, 1916] et [Tileston, 1916]).

Les scientifiques japonais ont cependant montré que la RBF a également été causée par une bactérie nommée *Spirillum minus* (Futaki et al., 1916). [35]

Dans les années 1880, des bactéries ont été observées dans le sang d'un rat sauvage de montagnes humides, nommées « *Spirillum minor* ». (Carter, 1888).

Cette bactérie aura eu plusieurs noms tels que *Spirochaeta morsis muris*, *Spirochaeta laverani*, *Leptospira morsus minor*, *Spirochaeta muris* and *Spirochaeta petit*.

C'est en 1924 que la bactérie a été nommée de manière définitive *Spirillum minus*.

À ce jour, la fièvre due à la morsure de rat est causée par *Spirillum minus* et *Streptobacillus moniliformis* à travers le monde ; *Spirillum minus* étant une infection moins fréquente et se produisant principalement en Asie. Au Japon, la maladie est connue sous le nom de sodoku (so = rat ; doku = poison). [34]

2.2- 1)2. Taxonomie

Cette bactérie fait partie de l'ordre des Nitrosomonadales, et de la famille des *Spirillaceae*. *Spirillum minus* est une bactérie mal caractérisée, qui ne se cultive pas *in vitro* et qui n'est certainement pas un représentant du genre *Spirillum*. Pour ces différentes raisons, la dénomination de "*Spirillum minus*" est absente des *Approved Lists of Bacterial Names*, elle n'a pas été validement publiée depuis le 01 janvier 1980 et elle n'a pas de statut dans la nomenclature bactérienne.

2.2- 1)3. Caractères bactériologiques

2.2- 1)3.1. Structure du germe

Spirillum minus est une bactérie gram négatif (Figure 15), aérobie ou micro-aérophile avec une forme de spirale avec 2 à 6 spires, mesurant 0,2 à 0,5 µm de diamètre et de 2 à 5 pm de longueur. Ses extrémités sont pointues ou mousses. C'est un germe très mobile grâce à des faisceaux bipolaires de flagelles insérés à chacune des extrémités de la cellule. [34]

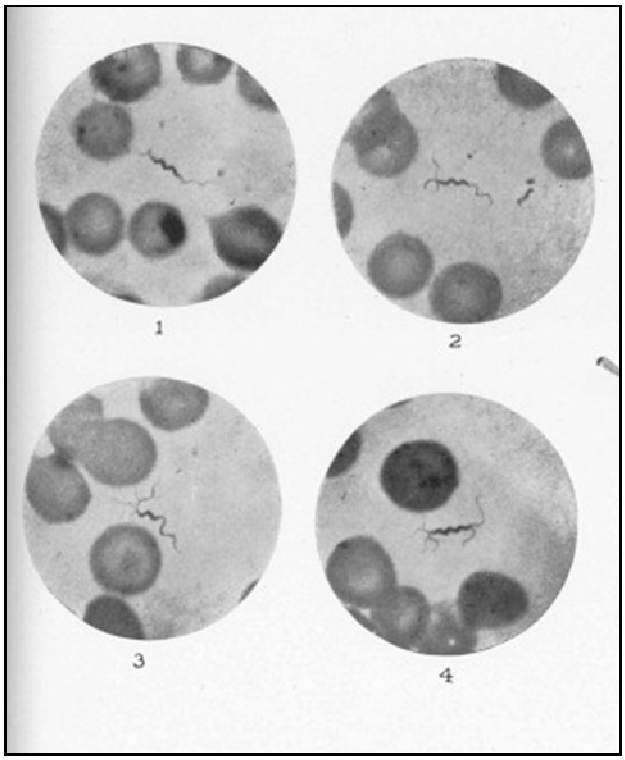


Figure 15: *Spirillum minus* dans le sang d'une souris infectée. Reproduite par Adachi (1921) avec la permission du Journal of Experimental Medicine. [35]

2.2- 1)3.2. Métabolisme

Ce germe est aérobie ou micro-aérophile car la présence d'oxygène est préférable. Les bactéries micro-aérophiles sont beaucoup plus rares. Il s'agit de bactéries dont les enzymes (en particulier la catalase) ne fonctionnent correctement que sous une pression réduite de dioxygène.
Leur énergie est produite par fermentation. En présence de dioxygène, elles peuvent utiliser la voie oxydative directe mais, dépourvues de système la détruisant (catalase ou peroxydase), l'eau oxygénée s'accumulant devient bactéricide.
Spirillum minus est catalase négative, oxydase positive et phosphatase positive. [35]

2.2- 1)3.3. Culture

La bactérie ne peut pas être cultivée sur des milieux artificiels, en dépit des rapports sur sa culture avec succès dans les médias fluides, composés de modification de perfusions de veau incubée sous CO_2 atmosphérique ([Joekes, 1925], [Hitzig et Liebesman, 1944]).

La mise en évidence du germe est effectuée par inoculation à un cobaye par voie intrapéritonéale. [35]

2.2- 2) Epidémiologie

2.2- 2)1. Répartition géographique

La maladie a une répartition mondiale mais serait plus fréquente en Asie, notamment au Japon. Elle est assez rare chez l'Homme, bien que le portage chez le rat soit de 25%.

Cette zoonose est proche de la streptobacillose qui est due elle aussi à une bactérie commensale, logée dans les muscles de la langue. [4]

2.2- 2)2. Réservoirs de la bactérie

Les rats sont considérés comme le réservoir principal ; la souris peut éventuellement héberger *S. minus*. [38]

En effet, c'est un hôte de la cavité buccale et plus particulièrement dans les muscles de la langue du rat chez lequel l'infection est asymptomatique ; la source d'infection est donc leur salive. [3]
Expérimentalement, l'infection est transmissible à la souris, au cobaye et au singe.

2.2- 3) Contamination humaine

2.2- 3)1. Transmission directe

Comme c'est le cas pour la streptobacillose à *Streptobacillus moniliformis*, les infections à *Spirillum minus* sont transmissibles à l'homme par morsure.
Chez l'homme, *Spirillum minus* est responsable d'une maladie connue sous le nom de "rat-bite fever" ou de "Sodoku". La contamination de l'homme résulte d'une morsure de rat et, plus rarement, d'une morsure de souris ou d'une morsure d'un animal ayant consommé des petits rongeurs (chat, chien, furet...) par voie transcutanée par l'intermédiaire de la salive infectée.

La morsure n'est cependant pas indispensable : une simple griffure, une excoriation cutanée suffisent lorsqu'elles sont souillées par des produits virulents. [73]

2.2- 3)2. Personnes à risque

Comme les rats sont devenus « populaires » comme animaux de compagnie, les enfants représentent désormais plus de 50% des cas de morsure, suivis par le personnel de laboratoire et les employés d'animalerie. N'oublions pas de rappeler les cas de morsures dans les bidonvilles, les déchetteries, les dépôts d'ordures,… [34,60,69]

La bactérie a été isolée chez un garçon de 14 ans mordu au doigt par un rat des champs (*M. musculus*) (Reitzel et al., 1936) et chez un garçon de 11 ans qui a été mordu par une souris dans une ferme en Angleterre, l'agent infectieux n'a pas été démontré par inoculation de souris avec le sang du patient, mais *Spirillum minus* a été démontrée chez des souris capturées dans la ferme agricole avec un nombre non négligeable (Farquhar et al., 1958). [35]

2.2- 4) Pathogénie

2.2- 4)1. Chez l'animal

L'infection est inapparente chez les rats, elle est donc asymptomatique. On peut isoler l'agent causal dans le sang.

2.2- 4)2. Chez l'Homme

Après une morsure, la plaie va cicatriser et devient douloureuse après une incubation longue de quinze à vingt jours. Cette incubation reste muette mais l'invasion devient rapide car la tuméfaction apparaît en quelques heures. Ainsi la plaie se tuméfie et s'indure puis s'en suit une atteinte régulière de la chaîne ganglionnaire correspondante.

Il y aura une inflammation, induration voire même un phlyctène ou un escarre noirâtre. Cela s'accompagne d'une lymphangite avec adénopathies satellites et parfois généralisées.

Plusieurs épisodes fébriles successifs de 39-40°C vont suivre, quelques heures ou quelques jours plus tard, pendant une période de un à trois mois avec frissons, sueurs, tachycardie, troubles digestifs, polyalgies, céphalées, ébauche de syndrome méningé, sans anomalie du liquide céphalorachidien.

La fièvre va céder en deux à quatre jours et l'ensemble des signes qu'ils soient locaux ou généraux vont régresser.
Après une rémission de quelques jours, surviennent plusieurs récurrences fébriles, de même durée que le premier accès, toujours accompagnées de l'ensemble des autres symptômes. [35,69]

Une éruption cutanée, spécifique du sodoku, apparaît deux à trois semaines après la morsure, lors d'un accès fébrile, composée de macules rouge vif, parfois polycycliques, touchant la zone mordue, les extrémités ou parfois l'ensemble des téguments avec énanthème buccopharyngé. Cette éruption se produit à chaque récurrence fébrile. Elle est moins fréquente que pour *S. moniliformis*, mais peut être accompagnée de démangeaisons et apparente sur tout le corps. [3,34,60]
Environ 50% des patients développent cette éruption rouge, violacée, brun et maculaire parfois accompagnée de plaques ou de lésions urticariennes. Les manifestations articulaires sont rares et moins fréquentes que pour *S. moniliformis*. [69]

Ainsi, ce chancre d'inoculation avec adénopathie, fièvre récurrente, céphalée associée à une éruption polymorphe qui prédomine sur la zone mordue et les extrémités peut se compliquer d'endocardite, méningite et hépatite. [35,60]

2.2- 5) Diagnostic

Le diagnostic est basé sur la notion de morsure de rat puis confirmé par un examen au microscope à fond noir du fluide aspiré de la plaie puis avec une mise en évidence du germe dans les hémocultures, et si besoin d'une ponction ganglionnaire. [60]

Vu que cette bactérie ne peut pas être cultivée sur des milieux de culture classique, le diagnostic initial repose sur la visualisation directe des spirochètes caractéristiques dans le chancre ou le suc ganglionnaire mais c'est un examen très difficile et long en raison du petit nombre de spirilles. [76]
Ainsi le diagnostic le plus sûr repose sur l'inoculation intrapéritonéale à des souris, de sang et de sérosités de la plaie prélevés pendant un accès fébrile, suivi de l'examen microscopique de leur sang et du liquide péritonéal deux semaines après l'inoculation.
On peut également rechercher des anticorps faisant partie de la famille des immunoglobulines comme les IgM et les IgG spécifiques. [3,76]

Plus de 200 cas de fièvre par morsure de rat (*Streptobacillus moniliformis)* ont été documentés aux Etats-Unis, mais cela est probablement une sous-représentation importante parce que la fièvre par morsure de rat n'est pas une maladie à déclaration obligatoire. En outre, la fièvre par morsure de rat à une présentation non spécifique avec un diagnostic différentiel large, en outre l'isolement et l'identification de ses micro-organismes pathogènes, n'est pas simple. [69]

2.2- 6) Pronostic

Si elle n'est pas traitée, le taux de mortalité de 6,5% est dû à sa présentation initiale non spécifique associée à des difficultés dans la culture du micro-organisme pathogène qui vont produire un risque important de retard ou d'échec dans le diagnostic. La popularité croissante des rats et autres rongeurs comme animaux de compagnie, avec le risque de maladie invasive et l'attention accrue portée à la fièvre par morsure de rat peuvent servir de diagnostic potentiel. [57]

Non traitée, la maladie dure de longs mois ; les accès se répètent et l'état général s'altère peu à peu. La mort survient rarement. La guérison est fréquente, mais les poussées peuvent ne disparaître qu'après des mois ou même des années d'évolution. [76]

2.2- 7) Traitement

Deux cas exceptionnels où les deux patients se sont rétablis complètement sans chimiothérapie ont été rapportés (Burke et al., 1959).

Sous antibiothérapie la guérison est rapide et définitive. Le traitement repose sur la pénicilline G pendant 10jours et la tétracycline est considérée comme la meilleure alternative chez les patients allergiques à la pénicilline. [35,60,76]
En cas d'endocardite, l'ajout de la streptomycine est conseillé.

2.2- 8) Recherche

Divers aspects des infections causées par *Spirillum minus* n'ont pas été élucidés et pourraient faire l'objet d'études complémentaires.
Les efforts déployés pour la culture de cette bactérie ne semblent pas très prometteurs compte tenu de toutes les tentatives infructueuses. Dans la maladie clinique évocateur d'une infection, la détection de bactéries pathogènes pourrait être tentée par des méthodes de culture libre soit des cultures dans un milieu liquide ([Dong et al., 2008] et [Lynch et al., 2008]).

La base de la compréhension de la plupart des aspects du sodoku est un aperçu des propriétés génétiques de la bactérie comprenant:

- Séquençage du génome entier de souches de différentes espèces hôtes;
- L'existence d'éléments génétiques chromosomiques supplémentaires tels que des plasmides;
- Plasticité du génome;
- La variabilité intraspécifique génétique ;
- L'identification de la base génétique des facteurs de virulence.

En ce qui concerne les méthodes de diagnostic avec l'utilisation de la sérologie des patients suspects semble possible même si l'interprétation des IgM et IgG reste difficile. Il est évident que la détection moléculaire de la bactérie responsable donnerait une réponse plus claire.

3e Partie : Une zoonose virale

➢ La chorioméningite lymphocytaire (CMLV)

Il s'agit d'une maladie virale transmise par un arénavirus véhiculé par les rongeurs ; virus souvent méconnu d'infection congénitale sévère dont l'incidence de l'infection durant la grossesse reste imprécise.

3- 1) L'agent infectieux

3 - 1)1. Historique

Le virus fut découvert en 1933 par Armstrong et Lillie. Il est responsable chez l'adulte de syndromes grippaux, de méningites lymphocytaires et de méningo-encéphalites.

En 1934, le virus de la CMLV de la souris est isolé chez l'Homme, ayant causé des méningites aseptiques.

En 1935, il est isolé dans des colonies de souris de laboratoire et montrait une association préférentielle pour un muridé. Le virus apparaissait comme spécifique de *Mus musculus*, ne semblant se transmettre qu'accidentellement à l'Homme, mais capable d'infecter de façon verticale ou horizontale la souris domestique.

Enfin, en 1939, la contamination humaine par contact *in natura* avec des souris infectées, était démontrée. [39]

Depuis 1955, ce virus fut reconnu comme réel agent tératogène humain. [42]

3 - 1)2. Taxonomie

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire appartient au genre arénavirus, de la famille des *Arenaviridae*.

Tableau VII: Arénavirus de l'Ancien-Monde, celle de leurs hôtes et leur distribution géographique. [47]

Nom du virus	Hôte principal naturel	Origine géographique	Hôte secondaire naturel	Origine géographique
LCMV	*Mus musculus*	Paléarctique	*Apodemus sylvaticus*	Europe
MOBALA	*Praomys jacksoni*	RCA	*Mastomys erythroleucus*	RCA
LASSA	*Mastomys erythroleucus*	Nigeria	*Masimys huberti* *Rattus rattus* *Nannomys minutoides*	Sierra Leone
MOPEIA	*Mastomys natalensis*	Mozambique	*Mastomys huberti* *Aethomys chrysophylus*	Zimbabwe
IPPY	*Arivcanthis niloticus*	RCA	*Lemniscomys striatus* *Praomys jacksoni*	RCA

Six virus pathogènes pour l'Homme ont été recensés dans cette famille :

- Le virus Lassa, responsable de fièvre hémorragique au Nigeria, Liberia et Sierra Leone.
- Le virus Junin, responsable de fièvre hémorragique en Argentine.
- Le virus Machupo, responsable de fièvre hémorragique en Bolivie.
- Le virus Guanarito, agent de la fièvre hémorragique au Venezuela.
- Le virus Sabía (SAB) au Brésil, agent de la fièvre hémorragique de Sao Paolo (FHSP).
- Le virus de la chorioméningite lymphocytaire. [67]

L'antigénicité croisée des arénavirus mais aussi leur origine géographique, leur phylogénie et leurs caractéristiques phénotypiques permettent de distinguer chez ces virus deux groupes essentiels : les arénavirus de l'ancien Monde (AAM) dont les hôtes spécifiques sont des rongeurs Murinae, (Tableau VII) et ceux du Nouveau Monde (ANM) dont les hôtes spécifiques sont des rongeurs Sigmodontinae, (Tableau VIII). [47]

Tableau VIII: Arénavirus du Nouveau Monde, leurs hôtes et leur distribution [39]

Virus	Distribution	Hôte Naturel Primaire
Amapari	**Brésil**	***Oryzomys goeldii***
Flexal	**Brésil**	***Oryzomys sp***
Guanarito	**Venezuela**	***Sigmodon alstoni***
Junin	**Argentine**	***Calomys musculinus***
Latino	**Bolivie**	***Calomys callosus***
Machupo	**Bolivie**	***Calomys callosus***
Oliveros	**Argentine**	***Bolimys oscurus***
Pampa	**Argentine**	***Bolomys sp***
Parana	**Paraguay**	***Oryzomys buccinatus***
Pichinde	**Colombie**	***Orozomys albigularis***
Pirital	**Venezuela**	***Sigmodon sp***
Sabia	**Brésil**	**Inconnu**
Tacaribe	**Trinidad**	***Artibeus jamaicensis trinitatis***
Tamiami	**Floride**	***Sigmodon hispidus***
Whitewater Arroyo	**Nouveau Mexique**	***Neotoma albigula***

3 - 1)3. Caractères virologiques

3- 1)3.1. Structure du virus

Les arénavirus sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire segmenté et de polarité ambisens.

De forme ronde, ovale ou polymorphe, ce virus a un diamètre compris entre 50 et 300nm avec une enveloppe revêtue de spicules de 6nm de long.

A l'intérieur, se trouvent un à dix granules denses de 20nm de diamètre ; leur composition chimique étant proche de celle des ribosomes.

Le virion est associé à cinq protéines de structure :

- Nucléoprotéine NP (63 kilodaltons) qui s'associe à l'ARN viral pour former la nucléocapside.
- Glycoprotéines GP-1 et GP-2 (44 et 72 kilodaltons respectivement) constituent les spicules de l'enveloppe et sont le support de l'interaction avec les récepteurs des cellules infectées. GP-1 est une protéine de membrane externe, GP-2 est une protéine de membrane interne qui sont issues du même précurseur, GP-C.
- Protéine L (200 kilodaltons) qui est le principal composant de l'ARN polymérase. La nucléocapside associée à l'ARN polymérase constitue la ribonucléoprotéine.
- Protéine Z (11 kilodaltons) a un rôle mal défini. (Figure 16) [14,67]

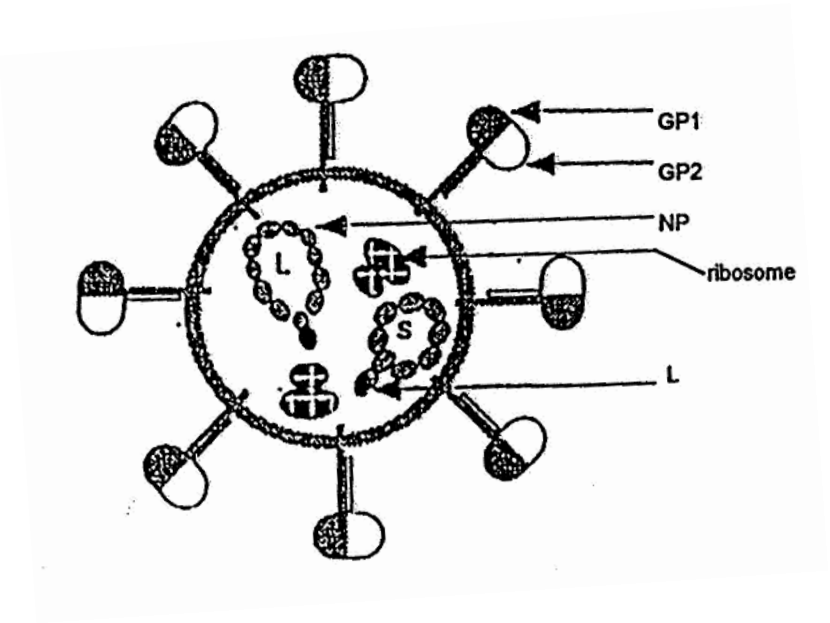


Figure 16: Schéma d'un *Arenavirus* [49]

3- 1)3.2. Génome

L'organisation génomique est particulière, du fait d'un codage ambisens. L'ARN est composé de :

- Segment court ARN S qui code pour la protéine NP dans un sens négatif à partir de l'extrémité 3', et pour la protéine GP-C, précurseur des glycoprotéines d'enveloppe GP1 et GP2, dans un sens positif à partir de l'extrémité 5'.
- Segment long ARN L, qui contient le gène de la polymérase L à l'extrémité 3' en polarité négative, et celui de la protéine Z à l'extrémité 5' en polarité positive.

Sur chaque segment, entre les deux gènes, se trouve une région dite « en épingle à cheveux », qui joue un rôle régulateur dans la transcription.

La transcription d'un ARNm nécessaire à la synthèse de NP doit se faire avant la traduction du précurseur GP-C. Il existe un système de régulation de la transcription et de la traduction du génome, par le biais de signaux agissant en *cis* et de facteurs agissant en *trans*. [22,39]

3- 1)3.3. Réplication virale

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire peut se répliquer dans de nombreuses cellules différentes.
Le récepteur cellulaire est une glycoprotéine de poids moléculaire élevé sur laquelle se fixe GP-1. Puis le complexe GP-1/récepteur subit un remaniement complet qui aboutit à la production d'un milieu acide propice à l'élimination de GP-1 et l'apparition de GP-2.
Cette dernière intervient alors pour fusionner l'enveloppe virale et la membrane plasmique. L'étape suivante de décapsidation a lieu dans un endosome. [22,39]

3- 1)3.4. Caractéristiques physiques

- Les arénavirus sont facilement inactivés par l'éther ou le chloroforme.
- Le virus peut également être inactivé par exposition à des solutions acides (pH<5), ou à la chaleur,
- Ce virus est sensible aux radiations UV et γ et à l'action de solvants organiques ou d'eau de Javel.

3- 2) Epidémiologie

3 - 2)1. Répartition géographique

La répartition géographique du virus de la chorioméningite lymphocytaire est mondiale. Elle occupe l'Amérique, l'Asie et l'Europe. Des cas humains ont été signalés en Allemagne, au Japon et en Amérique. Jusqu'à présent, aucune épidémie n'a été décrite en France, et l'agent infectieux n'a été détecté ni en Afrique, ni en Australie. Plusieurs cas sont parfois observés dans la même communauté. [51]

La maladie est sporadique et rare, mais un foyer peut naître à un instant, localisé là où les colonies de souris sont infectées.
Ainsi en République fédérale d'Allemagne, on a observé des cas cliniques en relation avec des souris, où le taux de réagissants sérologiques dans la population rurale atteint 10%. [3]

3 - 2)2. Réservoir du virus

Le réservoir naturel du virus de la chorioméningite lymphocytaire est la souris domestique *Mus musculus* (Figure 17), chez laquelle il peut franchir la barrière placentaire et infecter les souriceaux. Le virus peut également infecter d'autres rongeurs comme les hamsters dorés, *Mesocricetus auratus* et des rongeurs de laboratoire ou les rongeurs familiers (cobaye, rat, écureuil). Cette contamination est réalisée le plus souvent en laboratoire de recherche. [11]

Figure 17: La souris domestique ou *Mus musculus* [85]

La survie du virus à l'extérieur est possible, par l'intermédiaire des excréments de souris qui contaminent continuellement l'environnement.

3 - 2)3. Incidence de la maladie

L'incidence de l'infection est inconnue car elle est asymptomatique ou bénigne dans 70% des cas. Elle est toujours corrélée à la séroprévalence du virus chez la souris. On estime un taux d'infection par ce virus de 1000 par an en Allemagne (Ackermann, 1982).

Les élevages de souris blanches ou de hamsters peuvent être à l'origine d'épidémies au sein du personnel des laboratoires de recherche. Ainsi, trois foyers éclatèrent aux Etats-Unis de 1973 à 1975 avec 65 cas chez les laborantins travaillant sur des greffes de tumeur contenant le virus de la chorioméningite lymphocytaire sur des hamsters. (Gregg, 975) [3]
Des épidémies dans la population générale ont également été rapportées au sein de familles possédant un hamster, ou à l'échelle d'une région comme aux USA en 1974, ou en Allemagne de l'Ouest entre 1968 et 1971. [12,40]

L'atteinte congénitale paraît encore rare en France. Néanmoins, il faut penser à cet agent tératogène devant toute atteinte congénitale d'origine indéterminée, notamment lors d'une exposition à des rongeurs. La prévalence et l'incidence durant la grossesse semblent faibles, une cinquantaine de cas d'infections congénitales ont été décrits dans le monde. [42]

3- 3) Contamination humaine

Les souris sont responsables de la majorité des épidémies chez l'Homme, puisque l'infection est persistante chez cette espèce animale alors qu'elle est de durée limitée chez les autres animaux et chez l'Homme.
La plupart de ces épidémies prennent source en laboratoire de recherche où des lignées tumorales infectées par le virus de la chorioméningite lymphocytaire sont inoculées aux souris, qui contaminent à leur tour le personnel. [11]

D'autres épidémies sont liées à la contamination de lots de hamsters chez un éleveur, ces hamsters étant par la suite revendus à des particuliers comme animaux de compagnie. [45]

3 - 3)1. Mode de transmission

Le mode de transmission de l'infection du rongeur à l'Homme est mal élucidé, mais on sait aujourd'hui que chez les animaux infectés, le virus est excrété en grande quantité dans les sécrétions nasales, la salive, le lait, la semence, les fèces, et surtout l'urine. [36]
L'infection est persistante chez la souris mais à durée limitée chez l'Homme ou d'autres animaux. L'infection congénitale et néonatale est très importante chez la souris. Ainsi, la transmission du virus est verticale et horizontale. [3]
La transmission peut se faire par voie directe ou par voie indirecte. (Figure 18)

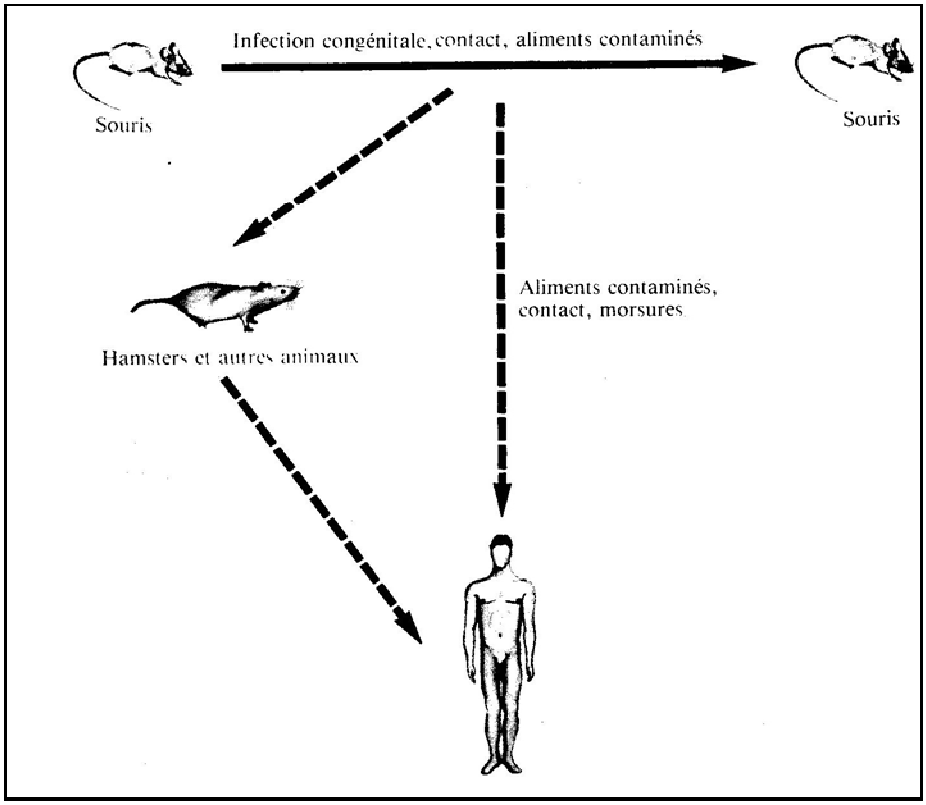


Figure 18: Cycle de transmission de la chorioméningite lymphocytaire [3]

3- 3)1.1. Transmission directe

- Lors d'un contact étroit avec des rongeurs infectés, le virus est transmis par contact de liquides organiques infectés comme des déjections ou de la salive avec des muqueuses ou des lésions cutanées.
  Certains cas humains ont été trouvés à la suite de morsures d'un rongeur ou de la manipulation de souris mortes. (Figure 19)
- Une infection de laboratoire peut probablement être due à la pénétration du virus par voie respiratoire ou conjonctivale. L'agent est peu résistant aux conditions ambiantes mais on attribue de l'importance à la voie respiratoire dans certaines circonstances.

3- 3)1.2. Transmission indirecte

La transmission indirecte de cette infection est possible par :

- Inhalation d'un aérosol de poussières contaminées,
- Voie digestive à partir de la consommation d'eau ou d'aliments contaminés par des déjections de rongeurs. (Figure 19)

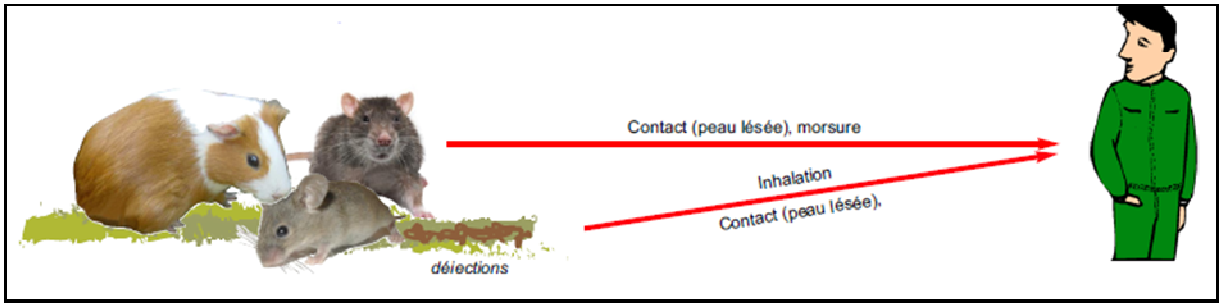


Figure 19: Transmission de la chorioméningite lymphocytaire [36]

3- 3)1.3. Transmission interhumaine

Les cas de transmission interhumaine sont rares voire exceptionnels. Un cas s'est produit où l'infection fut contractée lors d'une autopsie et un autre probablement acquise *in utero*. [3,36]
La transmission horizontale interhumaine n'a pas été démontrée. En revanche, la transmission verticale est responsable d'une infection congénitale.

3 - 3)2. Personne à risque

Les personnes à risque sont celles s'exposant à un contact étroit avec des rongeurs infectés ou leurs déjections :

- Eleveurs de rongeurs.
- Personnels des animaleries d'animaux de compagnie ou de laboratoire de recherche.
- Vétérinaires.
- Personnels de laboratoires où l'on manipule le virus.

Le virus de la chorioméningite lymphocytaire est classé en groupe de danger 3 pour les souches neurotropes et en groupe de danger 2 pour les autres souches (R.4421-3 du code du travail). [36]

3- 4) Pathogénie

3 - 4)1. Chez la souris

Les animaux infectés naturellement dont la souris domestique, ne présentent en général pas de signes cliniques, leur état est alors asymptomatique. Alors que 50% des animaux sont infectés, la morbidité reste inférieure à 20% mais les souriceaux présentent un arrêt de croissance qui sera rattrapé pour seulement 40% des cas. L'infection est faite *in utero*, le virus se multipliant dans les organes pendant toute leur vie mais l'infection reste silencieuse.

L'infection expérimentale chez les souris adultes engendre l'apparition de signes cliniques. Après une incubation de 5 à 6 jours, la forme aiguë de la maladie est caractérisée une attaque convulsive caractéristique, souvent fatale si on fait tournoyer le rongeur en le prenant par la queue, une paralysie des membres inférieurs, une inappétence ; les poils sont hérissés. Le rongeur peut aussi souffrir de conjonctivite, photophobie, diarrhée et plus rarement de méningite. La maladie évolue soit vers la mort, soit vers une guérison totale. Le seul traitement consiste en l'élimination rapide de tout le lot. [45]

3 - 4)2. Symptomatologie chez l'Homme

La période d'incubation de la chorioméningite lymphocytaire varie de 7 à 14 jours. L'infection est asymptomatique dans un tiers des cas.

C'est en général une maladie bénigne, La forme symptomatique est caractérisée par un état grippal souvent sévère, qui persiste pendant une à deux semaines avec une pharyngite et une bradycardie possible.
La fièvre est généralement accompagnée de nausée, asthénie et anorexie ; plus rarement, on peut observer des arthralgies, des orchites et des alopécies partielles.
Ce syndrome évolue spontanément vers la guérison en quelques jours. Mais il peut s'aggraver et provoque une méningite caractérisée par une raideur de la nuque, des céphalées, des malaises et des douleurs musculaires. Le liquide céphalo-rachidien renferme alors 80 à 95% de lymphocytes.

Pour les cas les plus graves, une méningoencéphalite se déclare et peut être à l'origine de graves séquelles neurologiques parfois définitives comme la surdité ou hydrocéphalie pouvant aboutir à la mort dans de rares cas. Les séquelles chroniques sont exceptionnelles et dans certains cas, on note une fièvre hémorragique avec ou sans un syndrome méningé. [17,40]

3 - 4)3. Symptomatologie fœtale et noénatale

Cette pathologie peut avoir une incidence sur une grossesse et mettre en jeu le pronostic vital du fœtus, l'infection congénitale étant sévère.
Si la mère transmet le virus à son enfant lors du premier trimestre de la grossesse, cela provoque un avortement spontané, mort fœtale *in utero*
Si l'infection a lieu après le deuxième trimestre alors dans 88% des cas, on observe des malformations sévères du système nerveux central : calcifications intracrâniennes, une hydrocéphalie et une choriorétinite. La mortalité est estimée à 28% au cours de la première année et si l'enfant survit, il

gardera de nombreuses séquelles graves comme le retard mental, trouble de la croissance ainsi que de la motricité et une forte baisse de l'acuité visuelle. [6,14]

3- 5) Diagnostic

3 - 5)1. Diagnostic différentiel

D'autres infections sont aussi responsables de microcéphalie, hydrocéphalie, calcifications intracrâniennes ou de choriorétinite chez le nouveau-né.
Les infections congénitales à cytomégalovirus et à *Toxoplasma gondii* provoquent une hydrocéphalie et des calcifications intracrâniennes.
La choriorétinite est observée dans une rubéole mais diffère par son aspect « poivre et sel » caractéristique ; aussi observée pour un cas d'herpès mais avec un aspect de nécrose rétinienne aiguë. Pour la chorioméningite lymphocytaire, on observe une cicatrice large, irrégulière avec des bords dentelés contrairement à la toxoplasmose avec de petites cicatrices à bords lisses et qui se localisent plutôt en périphérie. [22]

3 - 5)2. Méthodes de diagnostic

Le diagnostic est basé sur l'isolement du virus et les réactions sérologiques. Le virus de la chorioméningite lymphocytaire peut être isolé lors de la période fébrile dans le sang ou dans le liquide céphalorachidien lors des manifestations méningées.
Les différentes méthodes de diagnostic sont :

- Inoculation du virus sur culture cellulaire de cellules Vero. L'effet cytopathogène est visible en 4 à 7 jours mais observé rarement.
- Mise en évidence d'antigènes viraux par immunofluorescence ou par PCR appliquée au liquide céphalorachidien dans les formes neurologiques.
- Recherche d'une séroconversion à l'aide d'un test ELISA, mettant en évidence des anticorps spécifiques dès le premier jour de la maladie.
- Immunofluorescence indirecte.

Présence d'une leucopénie et d'une thrombopénie dès la première semaine de l'infection.

3- 5) Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique pour la prise en charge des infections par le virus de la chorioméningite lymphocytaire. Le traitement est uniquement symptomatique et il n'existe pas de vaccin préventif. [22]

4e Partie : Une zoonose réémergente

➢ La peste

Cette pathologie a été l'une des maladies les plus mortifères de l'histoire de l'Humanité. Malgré une avance technologique avec des progrès importants en termes de diagnostic, prévention et de traitement, la peste n'a jamais pu être éradiquée. Au contraire, elle sévit toujours en Asie, en Afrique et en Amérique et fait partie des maladies actuellement réémergentes. [15]

4 - 1) L'agent infectieux

4 - 1)1. Historique

4 - 1)1.1. Peste de Justinien

On la considère comme étant la première pandémie que l'on puisse rattacher à la peste qui eut lieu au VIe siècle dans l'Empire romain d'Orient. Elle partit probablement d'Afrique centrale et atteignit le pourtour du bassin méditerranéen. Lorsque la maladie apparut, elle déconcerta les médecins de l'époque car ils ne trouvaient pas de description, ni de traitements pour les malades. C'était une pathologie émergente, désignée sous le nom de « maladie des aines », en référence à la forme bubonique. [15,20,21]

4 - 1)1.2. Grande peste noire

La seconde pandémie appelée aussi peste médiévale, est venue d'Asie centrale puis toucha l'Europe au XIVe siècle et y persista jusqu'au XVIIe siècle. Ainsi elle a ravagé l'Europe au Moyen Age. [15]

En 1348, le comptoir génois de Caffa fut touché, pourtant assiégé par les Tartares. Leur Khan Djaniberg, désespéré par l'impact de la maladie sur ses troupes, fit catapulter les cadavres de pestiférés par-dessus les remparts. Malgré leurs efforts d'évacuer les cadavres dans le port, la peste se déclara dans la cité après que les Tartares eurent levé le siège. Le départ des Génois vers l'Italie, dispersa la maladie sur leur passage, envahissant les Pays nordiques et la Russie en 1352. (Figure 20) [20,21]

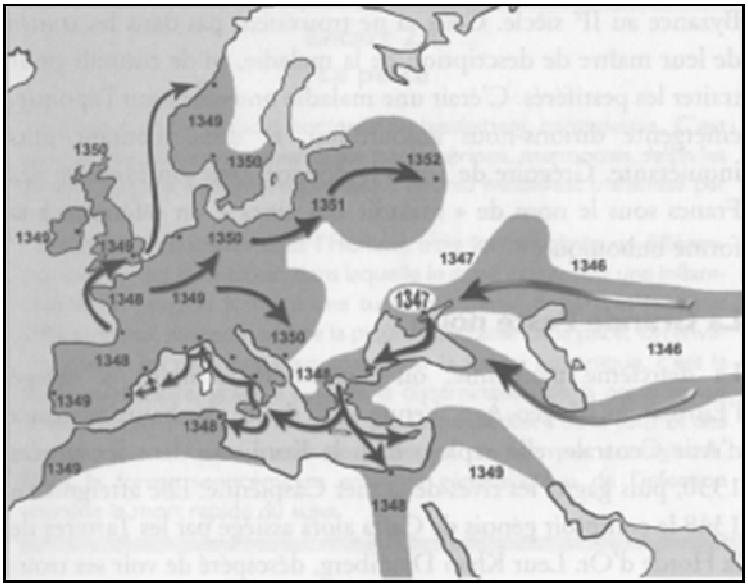


Figure 20: Extension initiale de la deuxième pandémie de peste (Source : Brossollet et Mollaret, 1994)

En Cinq ans, elle parcourut toute l'Europe et décima le quart de la population (environs 25 millions de victimes) ; le chiffre exact n'étant pas connu, faute d'état-civil.
La peste restait toujours aussi méconnue par les médecins. On invoqua des causes aussi variées qu'une conjonction d'astres néfastes, l'apparition de nombreuses comètes, un désordre climatique. L'Eglise expliquait que Dieu, par ce fléau, châtiait les Hommes pour leurs péchés.

Au XIIe siècle apparut le culte de Saint Roch, il resta plusieurs années au service d'un évêque qu'il soigna et guérit de la peste. Puis s'occupa d'autres pestiférés qu'il soigna à leur tour mais fut lui-même touché par la maladie dont il en réchappa. Il mourut en 1327 dans un cachot, soupçonné d'espionnage mais il devint un saint guérisseur invoqué contre les maladies contagieuses et la peste. Un culte est rendu à Saint Roch en Italie, à l'église San Rocco à Venise et en France à Montpellier ainsi qu'en Allemagne où plusieurs hôpitaux ont porté son nom.

Dès 1348, après avoir constaté que ni la médecine, ni les prières n'arrêtaient la peste, les Juifs furent accusés d'avoir empoisonné les fontaines. On brûla les Juifs en Provence, Suisse, Espagne, Allemagne, Flandres ; leurs biens étaient confisqués et entraient dans les recettes des églises et des communes. Les massacres se poursuivirent jusqu'à la fin du XIVe siècle. [15,20,21]

Une forte proportion des médecins s'enfuit et le reste n'avait que peu de moyens. Après observation de chances de survie lorsqu'un pestiféré dont le bubon s'abcédait et se vidait spontanément, ils essayèrent de créer la suppuration des bubons mais ce traitement n'eut pas de réussite. [20]

A la fin du XIVe siècle, la République de Venise fut la première à prendre des mesures de lutte collective contre la peste avec la nomination d'un chargé d'édicter des règlements appelé *Prouveditori alla sanita*.

Au XVe siècle, il y eut la mise en place de bureau de santé avec à sa tête un « capitaine de la peste » chargé du nettoyage des rues, du transport des ordures hors de la cité, de signaler les maisons infectées par une croix peinte sur la porte ou une botte de paille suspendue au-dessus de la porte, ramasser les morts et les enterrer, assurer la garde permanente aux portes de la ville en empêchant les entrées et sorties sans permission.

En 1619, Charles Delorme, médecin de Louis XIII, inventa un costume destiné à protéger des miasmes responsables de la maladie (Figure 21) ; composé d'une robe à manches longues et d'un masque avec des yeux en cristal et un nez empli de parfum. Ces médecins étant parfaitement protégés des puces, ne contractèrent pas la maladie et en conclurent que les miasmes inhalés étaient responsables de la peste.

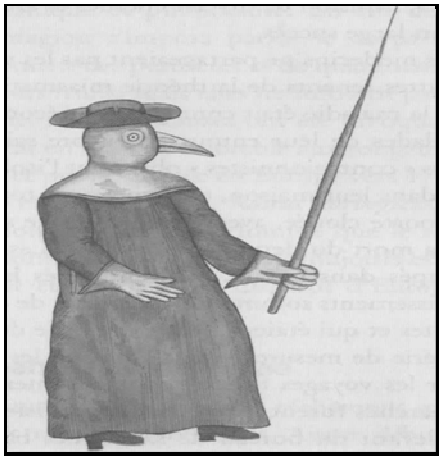


Figure 21: Costume pour les médecins inventé par Charles Delorme [20]

A partir du XVIe siècle, les pesteux furent isolés du reste la population, d'abord dans leur maison, enfermés avec la porte clouée et gardée ainsi jusqu'à la mort du dernier malade puis ils furent regroupés et emmenés hors de la ville, dans une habitation qui sera brûlée après le dernier cas.
Les attroupements furent réglementés avec l'interdiction des marchés ou foires, l'approvisionnement de la population relevant du bureau de santé. Les voyageurs malades étaient conduits dans un établissement dédié, appelé lazaret. L'ensemble de ces mesures contribua à la réduction du nombre de cas de pesteux à l'intérieur des villes.

En 1348, Guy de Chauliac décrivit les deux formes majeures de la peste : bubonique et pulmonaire. En fin d'épidémie, la notion de contagion s'imposa auprès des médecins.

A la fin du XVIIIe siècle, la peste disparut d'Europe et la pandémie s'éteignit. Vers 1727, l'arrivée d'une nouvelle espèce de rat, le surmulot, *Rattus norvegicus*, plus résistant à la peste et plus sauvage que le rat noir, *Rattus rattus*, est une cause évoquée du recul de la peste. [20,21]

4 - 1)1.3. Troisième pandémie pesteuse

Contrairement aux deux premières pandémies, elle fut mondiale. Débutant en Chine vers 1840 dans la province du Yunman puis à Hongkong en 1894, elle s'implanta de façon durable dans des pays qui n'avaient pas été touchés auparavant comme l'Amérique du Nord en 1899 et du Sud, Afrique du Sud en 1900 et Madagascar. L'épidémie arrivait dans tous les pays, à partir d'un port d'entrée et gagna les territoires adjacents.
Elle fit 13millions de morts en Inde entre 1898 et 1948.

Au cours de cette pandémie, la nature infectieuse de la maladie fut élucidée et en quelques années, la bactérie responsable ainsi que son réservoir, le rat, furent identifiés par Alexandre Yersin ainsi que son vecteur, la puce, par Paul-Louis Simond.
En 1896, Waldemar Haffkine trouva un vaccin antipesteux, qui ne prévenait pas la peste mais baissait sa mortalité.
En 1933, Jean Robic développa un vaccin vivant atténué permettant une réduction de plus de 65% de la mortalité pour la peste bubonique. Ce vaccin fut utilisé jusqu'à la fin de la deuxième guerre mondiale où les antibiotiques, récemment découverts, prirent le relais pour lutter contre ce fléau. [20,21]

4 - 1)1.4. Arme de guerre biologique et de bioterrorisme

Le bacille pesteux est utilisable comme arme biologique avec l'utilisation d'aérosol provoquant des cas de peste pulmonaire dans la population exposée.

En 1348, les Tartares ont utilisé pour la première fois la peste comme arme de guerre biologique lors du siège de Caffa en projetant les cadavres infestés de la peste par-dessus le mur des assiégés.

Au début du XXe siècle, l'unité 731, spécialisée dans les armes biologiques fut créé dans l'armée japonaise. En Mandchourie, des expériences furent menées avec des bombes en porcelaine contenant des puces infectées par *Yersinia pestis*. Ces bombes furent utilisées sur des villes en Chine puis lors de la seconde guerre mondiale afin de réaliser une épidémie mais avec une efficacité médiocre.

Dans les années 70 à 90, les soviétiques ont développé des méthodes permettant d'aérosoliser la bactérie sans altérer sa survie pour la fabrication de bombes biologiques avec des souches résistantes aux antibiotiques. [21]

En 2000, aux Etats-Unis, lors de l'exercice virtuel TOPOFF (*top officials*), *Yersinia pestis* fut dispersée par un aérosol dans un musée de Denver, ce qui provoqua environ 4 000 pneumonies primitives liées à la peste et environ 2 000 décès. [44]

Le bacille de la peste fait partie désormais de la liste des agents pathogènes les plus susceptibles d'être utilisés pour une arme biologique considérée comme une arme de destruction massive potentielle, au même titre que des armes nucléaires, radiologiques ou même chimiques. [21]

4 - 1)2. <u>Taxonomie</u>

Yersinia pestis, agent de la peste fait partie de la famille des entérobactéries et du genre *Yersinia*. [81] Ce genre *Yersinia* comprend 15 espèces dont seulement deux sont pathogènes pour l'Homme et les animaux *Y. pseudotuberculosis* et *Y. enterocolitica* ; moins virulentes que *Y. pestis*, elles sont responsables d'entérites ou gastro-entérites spontanément résolutives. [21]
Il a été établi que *Y. pestis* était un clone dérivé récemment (1500 à 20 000ans) de *Y. pseudotuberculosis*. [5]

Cette bactérie comprend différentes souches classées en biovars :

- Biovar Orientalis (absence de fermentation du glycérol et réduction des nitrates), seul responsable des trois pandémies de peste océanique.
- Biovar Antiqua (fermentation du glycérol et réduction des nitrates), variant géographique, continental.
- Biovar Medievalis (fermentation du glycérol et absence de réduction des nitrates), variant géographique.
- Biovar Microtus (récemment proposé).

En 2003, suite à l'épidémie en Algérie, il a été isolé cinq souches de *Yersinia pestis* différentes mais provenant du biovar Orientalis, responsable de la dernière pandémie. [56]
Cette distinction a une importance épidémiologique mais il n'y a pas de différence dans la pathogénicité des biotypes. [3,87]

4 - 1)3. Caractères bactériologiques

4 - 1)3.1. Structure du germe

Cette bactérie est un bacille gram négatif de petite taille à coloration bipolaire (Figure 22). Son pouvoir pathogène pour l'Homme est le plus élevé dans le monde bactérien. En effet, lors d'expériences, il a été démontré que sa dose létale 50 après administration par voie intra-veineuse ou sous-cutanée est inférieure à 10 bactéries. [15,21,76]

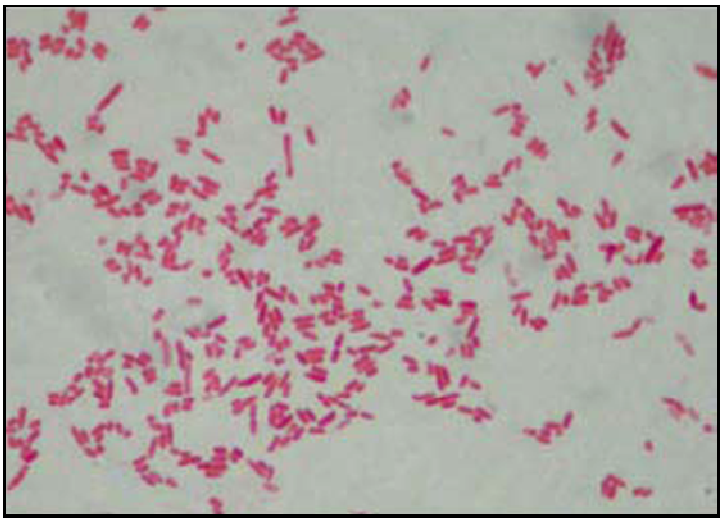


Figure 22: *Yersinia pestis* après coloration gram (d'après URMITE/ CNRS)

4 - 1)3.2. Génome

Le séquençage de l'intégralité du génome (Figure 23) a été effectué et il est constitué de 38.616 paires de bases d'ADN, y compris les répétitions terminales directes de 222pb, et devrait contenir 45 cadres ouverts de lecture (ORF) avec 46-50% de GC. [82]

Les bases génétiques des mécanismes de virulence chez *Yersinia pestis* ne sont pas bien connues. Une comparaison de 120kb entre le génome de *Yersinia pestis* et celui de *Y. pseudotuberculosis* a mis en évidence la présence de gènes mutés

Deux des facteurs majeurs de la virulence sont l'îlot de haute pathogénicité, qui est impliqué dans la capture du fer et le plasmide de virulence pYV, qui permet l'injection de protéines toxiques par l'intermédiaire d'un système de sécrétion de type III.

On trouve aussi ces facteurs chez *Y. pseudotuberculosis*.

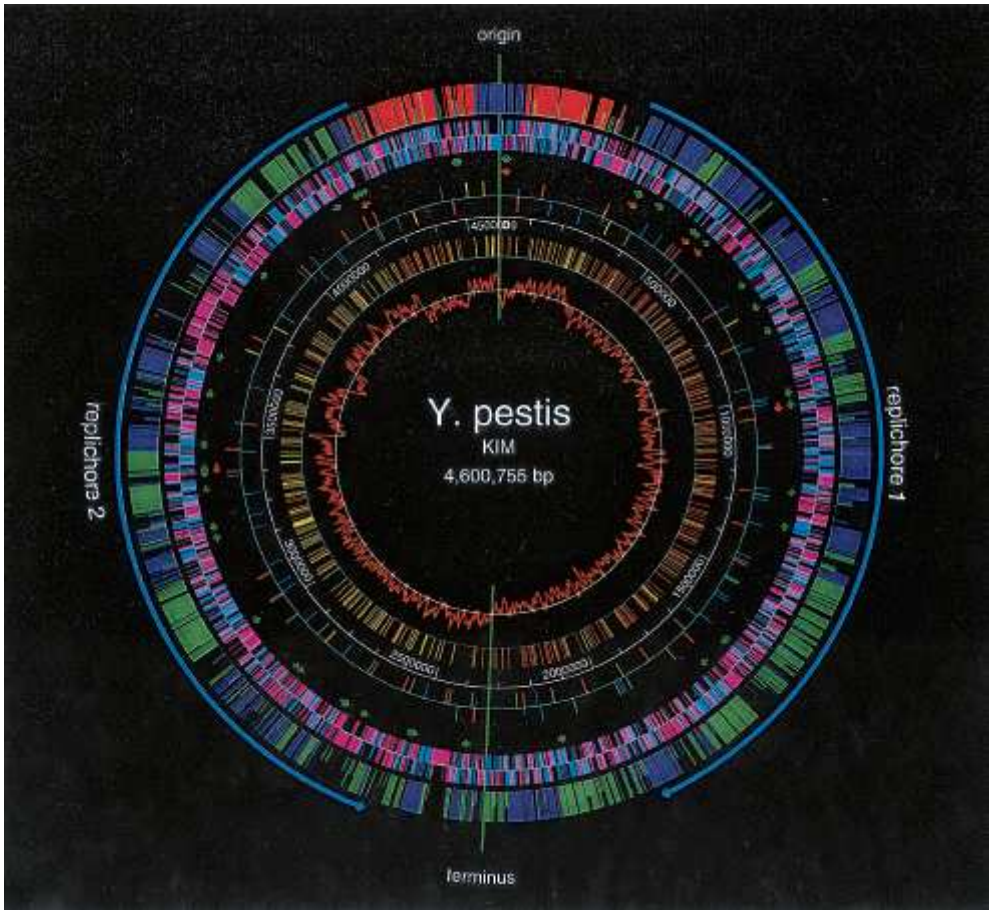


Figure 23: Génome de *Yersinia pestis* KIM 10, appartenant au biovar Mediaevalis. [80]

Cependant la comparaison de leur génome a permis, pourtant avec un haut degré de conservation génétique avec 97% d'identité nucléotidique pour la majorité des séquences chromosomiques codantes, de montrer que *Yersinia pestis* se caractérisait par une inactivation massive des fonctions ancestrales de *Y. pseudotuberculosis*. Ceci provenant de la perte de matériel génétique de 13 régions et par inactivation de séquences codantes de 208 pseudogènes.

Mais *Yersinia pestis* n'a pas beaucoup acquis de matériel génétique nouveau depuis son émergence de *Y. pseudotuberculosis* : huit régions chromosomiques et deux plasmides. Une région chromosomique code pour un phage filamenteux Ypfϕ participant à la virulence de la bactérie de façon modérée par un mécanisme inconnu.

Les deux plasmides acquis sont pFra, codant pour une capsule protéique (antigène F1) produit à 37°C et une phospholipase YplA synthétisée par la puce et nécessaire pour la survie de la bactérie dans le tube digestif de l'insecte et pPla qui joue un rôle dans la pathogénicité en codant pour un activateur du plasmogène Pla qui faciliterait sa dissémination chez l'hôte mammifère à partir d'un site intradermique d'inoculation. [21]

4 - 1)3.3. Multiplication

Le bacille de la peste a la capacité de se multiplier à température basse de 4°C mais la température optimale de croissance est de 25-28°C. Ce germe possède un temps de génération plus long que les autres entérobactéries. [15,21]

4 - 1)3.4. Culture

La mise en culture est possible sur gélose au sang 5%, bouillon cœur-cervelle ainsi que sur milieux sélectifs Mac Conckey et Cefsulodine-irgasan-novobiocine (CIN) incubés à 28°C pendant 72 heures. (Figure 24)

Figure 24: Colonies de Yersinia pestis après culture sur une gélose CIN [87]

4 - 1)3.5. Métabolisme

Yersinia pestis est un germe anaérobie facultatif avec une oxydase négative qui fermente le glucose et se développe sur gélose Mac Conkey. En fonction du biovar, cette bactérie peut réduire les nitrates en nitrites. [87]

4 - 1)4. Caractéristiques physiques

Cet organisme est viable dans l'eau, la farine humide, le grain pendant des semaines, lors d'un gel pendant des mois ou des années et dans des crachats secs, excrément de puces et dans des corps enterrés mais il est tué à une température de 72°C pendant 15minutes et en plein soleil pendant plusieurs heures. [48]

4 - 2) Epidémiologie

4 - 2)1. Répartition géographique

Depuis plus d'un siècle, les progrès considérables accomplis dans la connaissance de l'étiologie et l'épidémiologie de la peste ont permis de diminuer les foyers endémiques ainsi que la létalité mais n'ont pas éradiqué et ne le pourront probablement jamais car l'Homme est un hôte accidentel dans son cycle épidémiologique. Elle resta limitée à des foyers naturels résiduels, dans lesquels le cycle sauvage se maintient, appelés « foyers invétérés ».

D'après les notifications reçues par l'OMS au cours de la période 1954-1997, la peste a touché 38 pays, avec 80 613 cas et 6587 décès. Le nombre de cas le plus élevé (6004) est survenu en 1967, et le plus faible (200) en 1981. Entre 1967 et 1971, le nombre annuel des cas a dépassé 4000. Le total pour ces années a été de 22 335 cas et 975 décès.

Les pays avec des déclarations faites sont :

- Afrique subsaharienne avec des foyers très actifs en Madagascar,
- République démocratique du Congo et de Tanzanie,
- Asie du Sud-est (Vietnam, Chine),
- Asie centrale (Mongolie, Kazakhstan, Inde)
- Deux sous-continents américains.

Aux Etats-Unis, quelques foyers actifs de peste sylvatique, situés dans le tiers ouest du pays, sont responsables de cas humains (une dizaine de cas annuels).
En France, la peste a disparu depuis 1945 et la dernière épidémie, survenant à Paris en 1920 et appelée la peste des chiffonniers, a touché une centaine de personnes. [9,15,20,21,23]

4 - 2)1.1. Conditions climatiques

Chaque foyer naturel de peste primaire est lié à un type de paysage particulier avec des conditions climatiques favorables au maintien d'un nombre élevé et stable de rongeurs-réservoirs et de puces vectrices de *Yersinia pestis*.
La plupart des foyers naturels de peste sont dans les régions où les précipitations annuelles sont faibles, notamment les montagnes, et où les saisons sèches empêchent la croissance des forêts et provoquent la formation de régions désertiques, semi-désertiques et de steppes comme les savanes, prairies, pampas. [23]

4 - 2)1.2. Foyers naturels

Des foyers naturels de peste persistent depuis une vingtaine d'année touchant chaque continent. (Figure 25)

Figure 25: Foyers naturels de la peste (chez les populations de rongeurs) [23]

En Europe, il existe encore des foyers naturels mais seulement dans les zones bordant la dépression de la Caspienne et les pentes orientales du Caucase.

On sait que des foyers naturels de peste existent en Asie (Cambodge, Chine, Inde, Indonésie, Mongolie, Iran, Népal, Vietnam et au Myanmar) dans de vastes régions d'Afrique (Afrique du Sud, Kenya, Sénégal, Egypte, Mauritanie, Mozambique, Namibie, Madagascar, Jamahiriya arabe libyenne, République démocratique du Congo, Ouganda et République-Unie de Tanzanie).

En Amérique du Nord, quinze états de l'ouest sont touchés ainsi que le sud-ouest du Canada et d'autres foyers ont été enregistrés en Argentine, en Bolivie, au Brésil, en Equateur, au Pérou et au Venezuela pour l'Amérique du Sud.

Les cas de peste humaine sont relativement rares dans les foyers naturels et se produisent parmi les gens qui entrent en contact avec les rongeurs sauvages par le biais de leurs activités professionnelles, pendant des vacances ou lors de chasse. Le risque d'infection humaine s'accroît de manière significative lorsque la peste pénètre dans des populations de rongeurs domestiques comme les rats du genre *Rattus*. [15,21,23,76]

4 - 2)2. Recrudescence significative

La peste est l'une des trois maladies épidémiques encore soumises au règlement sanitaire international et notifiables à l'Organisation mondiale de la Santé et elle a son inclusion dans la liste des maladies réémergentes car non seulement elle n'a pas disparu mais une recrudescence significative des cas humains est observée depuis les années 1990 avec des foyers de peste silencieux pendant des décennies et que l'on croyait complètement éteints. [23]

En Inde, la peste a réapparu en 1994 avec une épidémie de peste pulmonaire, 30ans après la dernière épidémie, pendant plusieurs semaines, totalisant plus de 6 000cas suspects.
En 1997, des cas de peste humaine ont été rapportés en Jordanie, plus de 80ans après les derniers cas recensés dans ce pays.
Plus récemment, en 2003, dans la région d'Oran en Algérie, la peste fit sa réapparition. [56]
En République démocratique du Congo, trois épidémies meurtrières de peste pulmonaire ont eu lieu en 2005, 2006 avec plus de 2 000cas.

Tableau IX: Réémergence récente de la peste dans des foyers que l'on croyait définitivement éteints [21]

Pays	Derniers cas	Nouvelle épidémie	Durée de silence
Mahajanga (Madagascar)	1928	1991	63 ans
Inde	1964	1994	30 ans
Mozambique	1978	1994	16 ans
Zambie	1954	1997	43 ans
Jordanie	1915	1997	> 80 ans
Algérie	1946	2003	57 ans
Lybie	1984	2009	25 ans

La peste était probablement maintenue à bas bruit dans le réservoir animal et il s'agit le plus souvent d'anciens foyers (Tableau IX). Cependant, la maladie semble avoir été introduite dans le cas de Mahajanga à partir d'anciens foyers des hauts plateaux malgaches. Pour les villes portuaires comme Oran, l'importation est probablement effectuée grâce aux bateaux transportant des rongeurs ou des puces infectés.

Cette résurgence récente de la peste dans des zones où on la croyait définitivement disparue démontre le danger qu'elle représente de nos jours et la difficulté voire l'impossibilité de l'éradiquer. [15,21]

4 - 2)3. Réservoirs de la bactérie

La peste est avant tout une maladie des rongeurs. Dans les foyers naturels, la maladie est maintenue parmi les colonies de rongeurs sauvages par le biais de la transmission des ectoparasites entre rongeurs. Les rongeurs sont résistants à la maladie, avec plus de 230 espèces impliquées dans le cycle épidémiologique de la peste.

Beaucoup plus rarement on a pu observer la maladie chez d'autres animaux comme le chameau ou le mouton. *Yersinia pestis* a été exceptionnellement isolée à partir du chien, du veau, du chat et du mulet. Il convient de signaler la place spéciale du chat, très exposé car naturellement chasseur de rongeurs, et particulièrement sensible au bacille pesteux.

Il y a deux types d'hôtes :

- Les hôtes enzootiques ou de maintien dont les genres sont relativement résistants à la peste avec une létalité faible.
- Les hôtes épizootiques comprenant des espèces hautement vulnérables avec une létalité élevée, sont observés dans les zones sylvatiques et péridomestiques ou même dans les villages ou les villes.

La vulnérabilité à l'infection pesteuse d'une espèce donnée peut varier même à l'intérieur des limites géographiques d'un foyer et peut fluctuer dans le temps avec les changements de densité des populations-hôtes ou de la densité des puces vectrices. La virulence de la souche particulière de bactérie de la peste impliquée dans l'épizootie peut aussi varier sur une certaine période. [3,23,76]

4 - 2)4. Vecteurs de la bactérie

Dans la transmission de la peste, une douzaine d'espèces cosmopolites de puces environ sont impliquées. Toutefois, de nombreuses autres espèces de l'ordre *Siphonaptera* ont été impliquées dans la transmission de la peste sylvatique. Ce sont des ectoparasites des rongeurs commensaux ou péridomestiques.

Les principaux vecteurs sont :

- Les puces spécifiques des rongeurs commensaux, dont la répartition est étendue et que l'on rencontre dans plusieurs zones endémiques. *Xenopsylla cheopis* (figure 26), la puce du rat oriental, est largement distribuée, tandis que la répartition de *X. brasiliensis* et *Nosopsylla fasciatus* est plus limitée.
- Les espèces spécifiques des rats commensaux dont la répartition géographique est plus limitée telles *X. astia*.
- Les puces des rongeurs sauvages qui infestent fréquemment les espèces de rongeurs commensales.
- Les espèces de puces des rongeurs qui se rencontrent souvent en nombres limités sur ceux-ci, bien qu'elles ne leur soient pas spécifiques. *Echidnophaga gallinacea* et *Pulex irritans*, deux espèces cosmopolites, et la puce du chat, *Ctenocephalides felis*, par exemple.

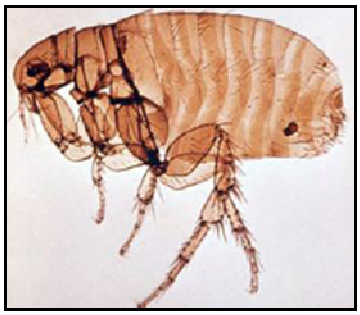


Figure 26: *Xenopsylla cheopis* [72]

Pour pouvoir jouer un rôle efficace de vecteur de la peste, la puce doit pouvoir ingérer l'organisme responsable de la peste avec son repas sanguin puis elle doit vivre assez longtemps pour que le pathogène se multiplie suffisamment et enfin, elle doit être capable de transférer le pathogène à un hôte animal ou humain dans des concentrations suffisantes. [20,23,76]

Les bactéries de la peste qui sont hébergées sur les spicules du proventricule se multiplient et bloquent finalement le passage du sang dans l'estomac. Bien que la puce continue à se nourrir, le sang ne peut plus continuer à entrer dans l'estomac et au lieu de cela reste dans l'œsophage. Lorsque la puce cesse

de sucer, l'œsophage se rétracte et le sang accumulé est conduit dans la blessure faite par la piqûre, y amenant *Y. pestis*.
La salive des puces n'est donc pas infestante et leurs déjections véhiculent des bacilles et restent infestantes pendant plusieurs années. (Moulinier C., 2002)
L'agent étiologique survit longtemps chez les puces qui peuvent rester infectées jusqu'à 396jours.

Xenopsylla cheopis est le vecteur biologique par excellence de la peste. L'incidence élevée de *X. cheopis* infectées par la peste dans un foyer donné augmente de manière significative le risque de transmission aux êtres humains. *X. cheopis* parasite le plus fréquemment les espèces de *Rattus*. [3,23]

4 - 3) Contamination humaine

4 - 3)1. Mode de transmission

Le bacille pesteux peut être conservé dans le sol des terriers d'où la réapparition périodique de la maladie dans certaines régions après une période silencieuse. Il peut aussi se multiplier. On appelle ce phénomène, la « peste endogée », cause de la pérennité de l'infection en foyer invétéré.

Une réapparition périodique de la peste dans les foyers est due à la contamination des rongeurs sensibles dans les terriers infectés, en creusant la terre. Ce phénomène est appelé « peste de fouissement ». (Figure 27)
Après une infection par fouissement, la maladie se propage entre les rongeurs par piqûre de puces. Les rongeurs domestiques comme le rat noir, *Rattus rattus*, rate de grenier, *Rattus alexandrinus*, le surmulot, *Rattus norvegicus*, peuvent être infectés.

Le rat noir, *Rattus rattus*, est très sensible à la bactérie, d'où l'expansion rapide de l'infection dans cette espèce. Ainsi il est arrivé en Inde, qu'il peut servir, dans certaines circonstances, d'hôte temporaire mais seulement pendant quelques années.
En conséquence, la persistance d'un foyer dépend de l'ampleur de la résistance à la maladie, des espèces de rongeurs existantes. [3,76]

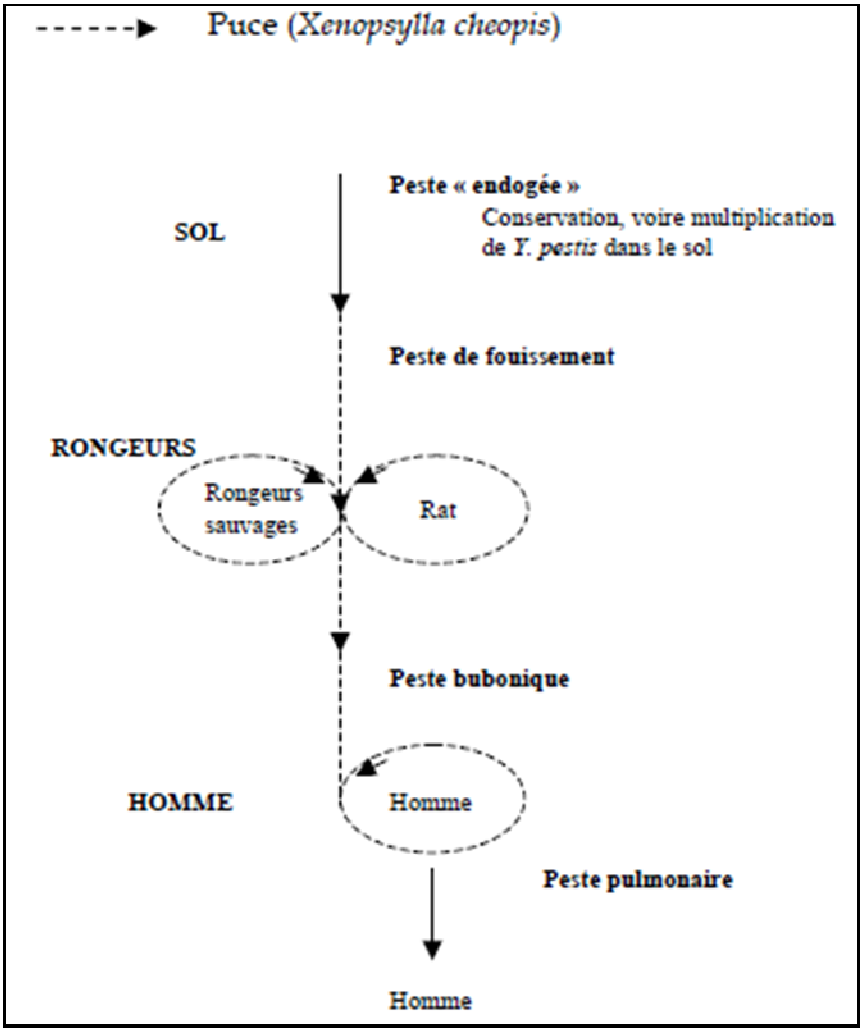


Figure 27: Les modalités de transmission de la peste [76]

4 - 3)1.1. Transmission indirecte

A partir d'un foyer naturel, l'infection peut se transmettre aux rongeurs commensaux de l'Homme par l'intermédiaire de rongeurs appartenant à des espèces ubiquistes qui s'approchent des habitations et peuvent ainsi être à l'origine d'une épidémie.

De la même façon, des rongeurs proches des habitations, peuvent entrer en contact avec des rongeurs sauvages infectés par *Yersinia pestis*. D'autres mammifères, comme le chien, peuvent servir de transfert entre les cycles sauvages et les cycles domestiques en transportant des puces.

L'Homme peut contracter la maladie par des piqûres de puces de rongeurs ou de lagomorphes ; les cas humains étant sporadiques. La distribution est alors effectuée par les puces des rongeurs commensaux, lorsque la peste pénètre dans l'environnement immédiat de l'Homme et des foyers épidémiques peuvent se déclarer.

La transmission chez l'Homme par des ectoparasites comme *Pulex irritans* et *Pediculus humanis* est rare et n'a été observée que dans des milieux fortement infestés ; ce mode de transmission étant assez fréquent dans les régions des Andes, en particulier lors des veillées funèbres de personnes mortes de la peste. [3]

4 - 3)1.2. Transmission directe

La transmission peut parfois être directe lors de la manipulation d'animaux infectés et à la faveur d'excoriations cutanées ou de morsures.
Les chats sont responsables de la contagion dans une faible proportion, 2,2% aux Etats-Unis de 1930 à 1979 avec une transmission par contact direct, morsures ou de griffures. [3]

4 - 3)2. Transmission interhumaine

Dans un premier lieu, les cas sont buboniques, limités à l'entourage de la personne atteinte, le bacille pesteux étant transmis par l'intermédiaire de la puce. Puis la peste prend la forme pulmonaire, hautement contagieuse, qui passe d'homme à homme très facilement, par voie aérienne, favorisant la dissémination de la bactérie.

Lors de la toux d'un malade atteint de la peste pulmonaire, le bacille est dispersé par aérosols (gouttelettes de Pflügge) puis inhalé par les sujets en contact proche et colonise directement les poumons.
L'épidémie peut alors rester au village ou s'étendre à la région au pays, ou au-delà, suivant les comportements humains. [15,20,21]

4 - 3)3. Personnes à risque

L'Homme se contamine, soit en allant vers les populations de rongeurs sauvages infectés, soit par un contact étroit entre les rongeurs et la population humaine. Ainsi les personnes à risque sont surtout les chasseurs, campeurs et agriculteurs.

Les populations avec une détérioration des facteurs socio-économiques et climatiques comme des inondations, des sécheresses sont très touchées par cette maladie et cela peut favoriser une intense pullulation animale d'où une augmentation possible des cas de peste humaine. [15,21]

4 - 4) Pathogénie

4 - 4)1. Chez l'animal

Le rat atteint de peste peut présenter une forme aiguë avec présence de bubons ou une forme chronique. Les deux formes retrouvées chez l'animal sont la peste bubonique et la peste septicémique. En général, la mortalité est importante chez les rongeurs infectés.

Chez le chat, la période d'incubation peut être courte car il est très sensible, environ 1 à 2 jours avec une fièvre très élevée pouvant atteindre 41,5°C, de la léthargie et une lymphadénopathie. Des bubons typiques sont souvent présents au niveau de la tête et du cou, et peuvent être confondus à tort avec des abcès. Le chat peut donc à la fois transmettre la peste à l'Homme en rapportant des puces issues de rongeurs malades ou morts, ou directement en étant lui-même un réservoir de *Yersinia pestis*. [76]

4 - 4)2. Chez l'Homme

La peste revêt chez l'Homme trois formes cliniques primaires: bubonique, pulmonaire, septicémique avec une incubation qui varie de quelques heures à 5 jours.
L'apparition des premiers symptômes est brutale avec un syndrome infectieux sévère : des frissons, de la fièvre, des céphalées, des nausées et des vomissements, une sensation de malaise. Puis 48h après la manifestation initiale, l'évolution se dessine. [15,21,23]

4 - 4)2.1. Peste bubonique

La peste bubonique ou ganglionnaire est la forme la plus fréquente chez l'Homme. Après la piqûre d'une puce ou la contamination directe d'une lésion cutanée ouverte par du matériel infecté par la peste, une prolifération cutanée locale suit l'inoculation. L'infection se propage par l'intermédiaire des ganglions lymphatiques aux ganglions voisins ce qui provoque une inflammation et l'enflure d'un ou de plusieurs nodules appelés bubons qui sont toujours très chauds, douloureux, rouges et uniques. La localisation est en fonction du territoire drainé où a eu lieu la pénétration du bacille pesteux. Elle peut être masquée par une importante inflammation périnodulaire et un œdème.
Il peut s'agir de l'aine (70%), de l'aisselle (20%), du cou ou de la région sous-maxillaire.

Lors d'une évolution favorable, la fièvre et les différents symptômes généraux disparaissent en trois à cinq jours. Le bubon peut cependant rester hypertrophié et douloureux. Ensuite il va se résorber ou suppurer. Dans les cas rapidement mortels, il ne subit pas de modification.

Cependant, en l'absence de bubon chez un patient soupçonné d'être infecté par *Yersinia pestis*, la localisation est souvent profonde notamment les ganglions intra-thoraciques et intra-abdominaux ce qui prête à confusion et peut conduire à des actes chirurgicaux exploratoires dangereux ; la peste septicémique primaire représentant le diagnostic le plus grave en l'absence d'adénite.

Différentes complications peuvent se manifester car la bactérie envahit la rate, le foie et la circulation sanguine ce qui peut aboutir à une septicémie, le plus souvent fatale. Les signes nerveux sont constants et dus à l'action de la toxine pesteuse. Selon la localisation du bubon et sans traitement adapté, la mortalité est de 40 à 95% en moins d'une semaine. [15,21,23,76]

4 - 4)2.2. Peste pulmonaire

C'est une complication possible de la forme bubonique par la colonisation des poumons par la bactérie ou être, au contraire, primitive, notamment lorsque la bactérie pénètre dans l'organisme par la voie respiratoire.
Aux symptômes généraux précédents, s'ajoutent une pneumopathie pesteuse qui va se répandre le bacille par aérosols (gouttelettes de Pflügge) avec le point de côté, la toux et l'émission de crachats mousseux teintés de sang vermeil.
Lors de peste pulmonaire primitive, on ne constate aucune adénopathie.

La phase initiale, commençant 24h après l'infection, est marquée par une atteinte brutale et profonde de l'état général : fièvre de 40-41°C, cyanose des extrémités, tachycardie avec arythmie, céphalées mais les signes pulmonaires restent discrets.

La phase d'état, qui commence à la 48e heure, se traduit par une toux, une détresse respiratoire, des expectorations, une dyspnée avec tachypnée et parfois des signes neurologiques, perte de la coordination motrice, prostration, agitation, délire.

Cette forme est très grave, mortelle en deux à quatre jours sans traitement antibiotiques efficace au début des premiers symptômes. Une septicémie et une endotoxémie peuvent encore compliquer la prise en charge du patient.

La peste pulmonaire est extrêmement contagieuse mais cette transmission de personne à personne est plus probable dans un milieu froid et humide accompagné de surpeuplement. Le bacille pesteux ne se transmettant pas vraiment par voie aérienne, la transmission de personne à personne exige un face-à-face à 2 mètres d'une personne qui tousse. [15,21,23,76]

4 - 4)2.3. Peste septicémique

Cette forme se présente sans bubon ou manifestation pulmonaire et emporte le malade rapidement avec uniquement des symptômes généraux nerveux. C'est donc une infection progressive et foudroyante du système sanguin par *Yersinia pestis*. La peau prend une couleur violacée annonçant le décès.

La bactérie se réplique rapidement au niveau sanguin et provoque une réaction immunologique en cascade liée à une endotoxine bactérienne. La réponse de l'hôte sera avec un large spectre de manifestations pathologiques comme une coagulopathie intravasculaire disséminée (CID), une insuffisance de multiples organes (IMO) et le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA).

La peste septicémique, qu'elle soit primaire ou secondaire, peut conduire à l'infection métastatique d'autres systèmes d'organes. [23,76]

4 - 5) Diagnostic

4 - 5)1. Diagnostic différentiel

4 - 5)1.1. Peste bubonique

La peste bubonique peut se confondre avec :

- une lymphadénite à streptocoque ou à staphylocoque,
- une mononucléose infectieuse,
- une maladie des griffes du chat,
- une filariose lymphatique,
- un typhus à tiques,
- une tularémie et d'autres causes de lymphadénopathie aiguë.

Les symptômes de l'atteinte des ganglions intra-abdominaux ressemblent à des urgences intra-abdominales comme une appendicite, une cholécystite aiguë et une entérocolite. Des ganglions inguinaux ont été confondus avec des hernies inguinales. [23]

4 - 5)1.2. Peste pulmonaire

La peste pulmonaire peut être confondue avec d'autres formes graves de pneumonie aiguë acquise dans la communauté comme :

- La pneumonie à pneumocoque ou à streptocoque.
- La pneumonie à *Haemophilus influenzae*,
- Le charbon,
- La tularémie,
- La pneumonie à *Legionella pneumophila*,
- La leptospirose,
- Le syndrome pulmonaire à hantavirus,
- La pneumonie à virus grippal. [23]

4 - 5)1.3. Peste septicémique

La peste septicémique est une urgence médicale et la pathologie est souvent diagnostiquée comme un syndrome septicémique non spécifique ou une septicémie à bacille Gram-négatif, mais les traitements utilisés étant efficaces sur *Yersinia pestis*, la confusion reste minime.

Par contre, cela devient plus grave quand la confusion provient du laboratoire. L'examen d'un frottis sanguin ou d'une ponction de ganglion lymphatique par une coloration de Gram improprement décolorée va conclure que l'infection est due à un diplocoque Gram positif avec une bipolarité. Les appareils automatisés qui permettent l'identification des bactéries peuvent ne pas être en mesure de coder le bacille pesteux et donner des résultats erronés. [23]

4 - 5)2. Méthodes de diagnostic

Dès le début de l'apparition d'un cas de peste, les premiers cas sont toujours imputés à des maladies diverses. En période épidémique, les cas classiques sont aisément reconnus par le médecin.

Le diagnostic définitif repose sur l'isolement et l'identification de *Yersinia pestis* sur des échantillons lors d'une ponction ganglionnaire lors de la forme bubonique ou lors de l'examen des crachats lors de la forme pulmonaire et dans un échantillon sanguin lors de la forme septicémie. Après son isolement, on peut essayer de mettre en culture ou d'infecter des animaux de laboratoire. Cette technique est la plus fiable mais longue de 7jours.

Le développement de tests de diagnostic rapides permet de porter un diagnostic présomptif de peste en quelques minutes avec des bandelettes d'immunodétection ou en quelques heures avec une PCR. Ces tests ont une bonne fiabilité.

Une recherche d'anticorps fluorescents (anticorps anti-F1) peut être effectuée avec un prélèvement pendant la phase aiguë et pour la confirmation sérologique, pendant la phase de convalescence, quatre à six semaines plus tard.
Enfin, les méthodes immuno-enzymatiques en phase solide (ELISA) permettent de porter un diagnostic rétrospectif avec la détection des anticorps IgM et IgG et pour la capture des antigènes. On peut aussi utiliser l'agglutination, la fixation du complément ou l'hémagglutination. [3,15,23,76]

Ainsi, il y a suspicion de peste quand :

- Les caractéristiques cliniques et épidémiologiques sont compatibles,
- L'observation ou l'isolement d'organismes suspects est possible à partir de spécimens cliniques.

Il y a présomption de peste quand :

- La détection de l'antigène F1 de *Yersinia pestis* est positive dans du matériel clinique par épreuve directe des anticorps fluorescents ou par une autre méthode standardisée de détection de l'antigène ; ou
- La positivité des tests rapides par réactions biochimiques ou PCR sur un isolement d'échantillon clinique.

Et le diagnostic est confirmé qu'il s'agit d'un cas de peste quand :

- L'identification de *Yersinia pestis* est faite par lysotypie ou culture.
- Une augmentation significative (quadruplement au moins) des titres d'anticorps à l'antigène F1 est trouvée dans des échantillons de sérum appariés. [23]

4 - 6) Traitement

Les chances de survie du malade sont liées à la mise en place du traitement curatif. Une thérapie antibiotique spécifique doit être débutée sans attendre les résultats des prélèvements biologiques. Le taux de mortalité est voisin de zéro lorsqu'un traitement antibiotique est mis en place précocement.
Lorsqu'on suspecte une peste, même sans signe de pneumonie, le patient doit être placé en isolement et des précautions doivent être prises pour éviter la propagation par les gouttelettes respiratoires. [23,38]

Trois antibiotiques sont recommandés, seuls ou en association, pour l'éradication du bacille pesteux : la streptomycine, les tétracyclines et le chloramphénicol (dans les formes méningés). Jusqu'à maintenant, la bactérie était considérée comme sensible à tous les antibiotiques actifs sur les bactéries Gram-négatif mais une souche de *Yersinia pestis* présente une résistance de haut niveau aux antibiotiques utilisés auparavant : ampicilline, kanamycine, spectinomycine et minocycline et un cas présenta une résistance à streptomycine. (Figure 28) [15,21]

Il a été démontré que la résistance de *Yersinia pestis* provient de l'acquisition de plasmide de résistance aux antibiotiques ; ceci se produisant dans le tube digestif de la puce. Ce plasmide est présent chez de nombreuses entérobactéries, largement répandues dans les produits alimentaires et retrouvé chez *Vibrio cholerae* et *Klebsiella pneumoniae*.

Une menace majeure en terme de santé publique apparaît avec l'émergence et l'expansion de souches de *Yersinia pestis* multirésistantes. [21]

Médicament	Posologie	Intervalle (heures)	Voie d'administration
Streptomycine			
Adultes	2 g/jour	12	IM
Enfants	30 mg/kg/jour	12	IM
Gentamicine			
Adultes	3 mg/kg/jour	8	IM ou IV
Enfants	6,0-7,5 mg/kg/jour	8	IM ou IV
Nouveau-nés /nourrissons	7,5 mg/kg/jour	8	IM ou IV
Tétracycline			
Adultes	2 g/jour	6	PO
Enfants • 9 ans	25-50 mg/kg/jour	6	PO
Chloramphénicol			
Adultes	50 mg/kg/jour	6	PO ou IV
Enfants • 1 an	50 mg/kg/jour	6	PO ou IV
Doxycycline			
Adultes	200 mg/jour	12 ou 24	PO
Enfants • 9 ans	200 mg/jour	12 ou 24	PO
Oxytétracycline			
Adultes	250-300 mg/jour	8,12 ou 24	PO ou IM
Enfants • 9 ans	250 mg/jour	8,12, ou 24	PO ou IM

IM=Intramusculaire; IV=Intraveineuse; PO=Orale

Figure 28: Traitement de la peste [24]

4 - 6)1. Streptomycine

C'est l'antibiotique le plus efficace contre le bacille pesteux et donc le médicament de choix pour le traitement de la maladie particulièrement contre la forme pulmonaire.

La dose optimale (figure 28) est de 30 mg/kg/jour en ne dépassant pas 2 g/jour en doses fractionnées administrées par voie intramusculaire pendant 10 jours ou jusqu'à 3 jours après le retour de la température à la normale. [23,38,76]

4 - 6)2. Chloramphénicol

C'est une alternative à la streptomycine pour le traitement des formes bubonique ou septicémique de la peste. Il est le médicament de choix lors d'une invasion des espaces tissulaires par *Yersinia pestis* car les autres molécules ont une mauvaise imprégnation tissulaire, notamment pour l'atteinte méningée, pleurale ou d'endophtalmie.

La posologie (figure 28) est de 50 mg/kg/jour en doses fractionnées par voie parentérale ou, si tolérée, par voie orale pendant 10 jours.

Cette molécule peut être utilisée en association avec la streptomycine. [23]

4 - 6)3. Tétracyclines

Cette famille d'antibiotiques est efficace dans le traitement primaire pour cette maladie mais sans complication.
Une dose de charge de tétracycline (figure 28) orale de 15 mg/kg sans dépasser 1 g doit être suivie de 25-50 mg/kg/jour, jusqu'à un total de 2 g/jour pendant 10 jours.
On les utilise aussi en association à d'autres antibiotiques. [23]

4 - 6)4. Sulfamides

Auparavant les sulfamides ont été largement utilisés pour le traitement de la peste et sa prévention mais la létalité était plus élevée avec des complications accrues et une fièvre plus prolongée.
La sulfadiazine est utilisée avec une dose de charge (figure 28) de 2-4 g suivie d'une dose de 1 g toutes les 4-6 heures pendant une période de 10 jours.
L'association de triméthoprime-sulfaméthoxazole a été utilisée à la fois pour le traitement et pour la prévention de la peste. [23]

4 - 6)5. Fluoroquinolones

Après de bons résultats *in vitro* et dans des études sur des animaux, les fluoroquinolones, comme la ciprofloxacine, sont à spectre large sur les bactéries Gram-négatif et Gram-positif et ont une activité bactéricide. Mais aucune étude n'a été publiée sur son utilisation dans le traitement de la peste humaine.

4 - 6)6. Traitement symptomatique

Pour prendre en charge les complications de la peste et faire face à la septicémie possible, il faut instaurer un suivi et des soins réguliers lors d'un choc septique, d'une insuffisance de multiples organes possible, d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) et d'une coagulopathie intravasculaire disséminée. [23]

4 - 6)7. Traitement lors d'une grossesse

Le choix de l'antibiotique lors d'une grossesse est compliqué car les trois molécules de choix ont des effets secondaires potentiels.
La streptomycine peut être ototoxique, néphrotoxique pour le fœtus tandis que le chloramphénicol comporte un risque modéré du « bébé gris » ou de suppression de la moelle osseuse.
On a pu montrer qu'un aminoglycoside (streptomycine ou gentamicine) administré judicieusement, est efficace et sûr tant pour la mère que pour le fœtus, ainsi que chez les enfants.

La gentamicine est l'antibiotique de choix pour le traitement de la peste durant la grossesse car il a une excellente innocuité, son administration est possible par voie intraveineuse ou intramusculaire et on a la possibilité de contrôler sa concentration sanguine. [23]

4 - 6)8. Résistance aux antibiotiques

Depuis peu, on sait que le risque d'apparition de chimiorésistance existe chez le bacille pesteux. En 1995, deux souches isolées à Madagascar chez des sujets atteints de la peste bubonique, présentent des hauts niveaux de résistance à des antibiotiques utilisables en première intention pour le traitement de la peste: résistance à la streptomycine pour une souche et la deuxième était résistante à l'ampicilline, au chloramphénicol, à la kanamycine, à la streptomycine, aux sulfamides, à la tétracycline et à la minocycline soit les principaux antibiotiques pour un traitement curatif ou prophylactique.
Ces deux souches hébergeaient des plasmides conjugatifs distincts portant les déterminants génétiques de résistance et avaient été acquis par transfert horizontal. L'acquisition de ces plasmides s'est produite dans le tube digestif de la puce, plasmide présent chez de nombreuses entérobactéries, largement répandues dans les produits alimentaires des Etats-Unis et dans le monde certainement.

Ces observations font redouter l'émergence du bacille pesteux et son expansion ce qui constituerait une menace majeure en terme de santé publique. [21]

5e Partie : Prophylaxie

5 - 1) La leptospirose

Les mesures possibles pour lutter contre la leptospirose sont dans un premier lieu, une prophylaxie non médicamenteuse avec des méthodes de prévention collective et individuelle puis une prophylaxie médicamenteuse avec un vaccin et une antibioprophylaxie, possible qu'en cas de mesures de protection à la fois collective et individuelle. Une information de la population doit compléter chacune de ces mesures de prévention.

5 - 1)1. Prophylaxie non médicamenteuse

C'est un moyen de prévention et de lutte qui concerne toute la population dont particulièrement les individus exposés à un risque de leptospirose. Le but est de protéger les individus en diminuant le contact avec les milieux animaux et environnementaux, véhiculant les leptospires.

5- 1)1.1. Mesures collectives

Difficile à mettre œuvre, la prophylaxie collective reste générale mais très importante pour l'éviction de la bactérie :

- Lutte contre les réservoirs : les principaux réservoirs de la bactérie étant les rongeurs, il est donc nécessaire de dératiser et de limiter la pullulation. Les déchets et les cadavres animaux doivent être stockés sur les lieux réservés à l'équarrissage.

  La vaccination des animaux domestiques permet de prévenir des cas de leptospirose humaine mais certains animaux excrètent des leptospires par voie urinaire pendant quelques temps après la vaccination.
- Action sur l'environnement : le drainage des zones inondées, l'assainissement des berges des cours d'eau ; le contrôle des eaux de baignade, la désinfection des locaux potentiellement contaminés ou bien encore le brûlage des cannes à sucre participent à la prophylaxie collective. [1,46,59,89]

5- 1)1.2. Mesures individuelles

En cas d'exposition à risque, l'individu doit avoir une tenue vestimentaire adaptée :

- Gants étanches,
- Bottes,
- Combinaison protectrice,
- Cuissardes,
- Lunettes. [33]

Dans les laboratoires bactériologiques, lors d'une manipulation de souches virulents et de cadavres d'animaux, il est nécessaire de travailler sous une hotte pour assurer une protection en cas de projection. [1,66]
Dans les DOM-TOM ou dans une autre zone endémique, la population doit éviter de marcher les pieds nus et même en nu-pieds dans les zones humides pour éviter la contamination humaine. [58]

Lorsqu'un individu présente une plaie ou des écorchures, il doit éviter la source de contamination notamment la baignade s'il est exposé à un risque de leptospirose. Si cela est impossible, il est indispensable de laver la plaie à l'eau potable et au savon puis de désinfecter puis apposer un pansement imperméable.
Après une manipulation d'un animal pouvant être un réservoir de leptospires ou après contact avec de l'eau ou un sol contaminés, il est recommandé de bien se laver les mains ou d'une douche à l'eau potable avec du savon.
Une projection ou un contact avec de l'eau potentiellement contaminée dans l'œil doit amener la personne à le rincer avec de l'eau potable. [1,29,59]

Le pharmacien a le devoir d'inciter les patients présentant une plaie cutanée à éviter tout contact avec les eaux douces, sources potentielles de contamination, et de les informer des mesures à prendre en cas d'exposition au risque.

5- 1)1.3. Information

Les professionnels et les pratiquants de sports aquatiques sont les mieux informés mais en métropole, la faible incidence de la maladie conduit très souvent à l'ignorance de son existence par la population.

Le grand public doit être informé sur la maladie, sa transmission, les symptômes, les facteurs de risque de contamination, la prévention, le traitement car les loisirs au contact de l'eau contaminée, comme le canoë-kayac, sont en développement. [16]
Dans les DOM-TOM, l'incidence de la leptospirose est plus élevée qu'en métropole, mais la population n'apparaît pas forcément réceptive à l'information sur la prévention car selon les habitants, les rats qui transmettent l'infection, majoritairement, ne se concentrent pas près de l'Homme. Le risque reste donc ignoré. [58,81]

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a mis en place de multiples dispositifs d'information envers les professionnels, sportifs concernés et le grand public sur la leptospirose. En effet, l'OMS recommande la diffusion de brochures développant les différents aspects de la leptospirose à distribuer dans les secteurs sanitaires comme les pharmacies, les domaines agricoles, militaires,… D'autre part, des panneaux présentant les facteurs de risque peuvent être dressés près de lieux exposant à l'infection. Des numéros de téléphone ainsi que les adresses de sites internet peuvent être signalés sur les panneaux et les brochures pour de plus amples informations. [81]

Les médias ont leur rôle à jouer auprès du public en les informant sur la maladie, les symptômes, les lieux de baignade à risque.
Le Conseil Supérieur d'Hygiène Publique en France a élaboré une plaquette d'informations sur les mesures de prévention collective et individuelle destinés aux professionnels de santé, aux secteurs sportifs et associatifs ainsi qu'aux campings, centres de vacances. Il recommande aussi d'informer chaque professionnel exposé à un risque lors de l'embauche. Un dépliant informatif a été mis au point par la Direction Générale de la Santé en 2005. (Annexe 2).

Dans certaines situations à risque, il est nécessaire d'ajouter une prophylaxie supplémentaire, d'ordre médicamenteux qui sera, selon le cas, vaccinale ou antibiotique.

5 - 1)2. Prophylaxie médicamenteuse

5- 1)2.1. Vaccination

Le vaccin contre la leptospirose a été mis sur le marché en 1979, suite à la demande des égoutiers de la ville de Paris. (Figure 29)

Figure 29: Vaccin Spirolept® [63]

➢ ***Composition***

Spirolept®, vaccin contre la leptospirose sur le marché en France, est une suspension composée de $2x10^8$ unités de *Leptospira Icterohaemorrhagiae* inactivées par du formol dans un volume de 1mL. Ainsi la protection n'est que contre les leptospiroses dues au sérogroupe *icterohaemorrhagiae*, potentiellement le plus grave et responsable au total du tiers des infections en métropole et Outre-Mer. [1,79]

➢ ***Schéma et mode d'administration***

La primovaccination est constituée de deux injections à quinze jours d'intervalle. Un premier rappel a lieu quatre à six mois après la primovaccination et par la suite, les rappels sont effectués tous les deux ans. L'individu acquiert une immunité quinze jours après la deuxième injection de la primovaccination et elle dure environ deux ans après le rappel. [79]

➢ ***Efficacité du vaccin***

L'efficacité est évaluée par l'observation du nombre de cas dus à *Leptospira icterohaemorrhagiae* survenus chez les égoutiers de la ville de Paris, soit 600 à 800 professionnels, avant sa mise en œuvre, pendant les essais cliniques et après sa mise sur le marché.

Tableau X: Nombre de cas de leptospiroses dus au sérogroupe icterohaemorrhagiae parmi les égoutiers de Paris [1]

Période	Avant vaccination (1951 à 1973)	Pendant les essais cliniques puis la vaccination systématique (1974 à 1981)	Vaccination systématique de 1984 à 2004
Nombre de cas	29 (tous dus au sérogroupe *icterohaemorrhagiae*)	2	2 (sérogroupe *grippotyphosa*, autre sérogroupe non publié)

Avant l'existence du vaccin, entre 1951 et 1973, 29 cas de leptospirose à *Icterohaemorrhagiae* ont été diagnostiqués. (Tableau X)
De 1984 à 2004, deux cas de leptospiroses chez les égoutiers parisiens ont été recensés dont l'un était dû au sérogroupe *Grippotyphosa*, l'autre n'a pas été publié.
Donc l'efficacité du vaccin apparaît incontestable, en plus des mesures de prévention collective et individuelle. [1]

Le vaccin Spirolept®, monovalent, est proposé en fonction du type d'activité et donc du risque de contamination, ainsi que de la place du sérogroupe *icterohaemorrhagiae* sans les infections liées à l'activité :

- Existence de cas documentés dans la même activité,
- Existence de mesures de protection collective et individuelle sur le lieu de travail,
- Prédisposition individuelle qui tend à majorer le risque d'exposition et/ou sa sensibilité à la maladie.
- Exercice d'une activité professionnelle exposant au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs notamment *Rattus norvegicus* telle que :
    - Curage, entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges,
    - Activités liées à la pisciculture en eaux douces,
    - Poste exposé des stations d'épuration
    - Activités en eaux douces telles que la pêche professionnelle, plongeurs professionnels, gardes-pêche,
    - Activités spécifiques exposées aux DOM-TOM. [1]

5- 1)2.2. Antibioprophylaxie

C'est un mode préventif mis en place dans certaines situations. Chez des personnes asymptomatiques, une antibioprophylaxie peut être utilisée avant l'exposition au risque ou après l'exposition au risque chez des individus asymptomatiques.

➢ ***Pré-exposition***

La doxycycline est la molécule utilisée en chimioprophylaxie à la posologie de 200mg par semaine en dose unique et par voie orale. Le traitement est à débuter deux jours avant l'exposition au risque puis on le poursuit pendant toute la durée de l'exposition.

Lors d'une prise quotidienne de doxycycline à la posologie de 100mg par jour pour un séjour dans une zone impaludée, ce traitement permet aussi la prévention de la leptospirose. [2,16,46]

La mise en place d'un tel traitement est envisagée lors d'une exposition à haut risque, telles que certains lieux d'Outre-mer, la pratique de loisirs aquatiques ou d'une activité spéléologique voire militaire. Dans les zones endémiques, dont les DOM-TOM, la saison des pluies, lors d'une inondation, un traitement est envisageable. [1]

Une étude a été effectuée sur des militaires en mission au Panama, zone endémique à haut risque de leptospirose. Avec un nombre de 509 soldats traités par la doxycycline à la posologie de 200mg par semaine et 513 soldats ont reçu un placebo.
Au sein du groupe traité par doxycycline, 3 soldats soit 0,6% ont présenté des symptômes liés à la leptospirose contre 25 soldats soit 4,9% du groupe traité par un placebo ; ce qui prouve la prévention faite avec l'administration de cet antibiotique en prophylaxie de la leptospirose dans une zone à risque. [41]

Après une étude effectuée en Inde, on a démontré que la doxycycline n'empêche pas l'infection par les leptospires et ne modifie donc pas l'incidence de la maladie, mais permet d'obtenir des leptospiroses asymptomatiques ou avec peu de symptômes, réduisant la morbidité et la mortalité. [70]

En France, le risque lié aux loisirs aquatiques étant minime, la mise en place d'une antibioprophylaxie n'a pas lieu d'être car le bénéfice est faible par rapport au risque encouru composé d'une photosensibilisation, troubles digestifs.

➢ ***Post-exposition***

La doxycycline peut être utilisée mais son efficacité reste à évaluer dans des cas de prophylaxie post-exposition. En effet, la prise de cette molécule après une exposition ponctuelle à risque tend à diminuer l'expression clinique de la maladie.
Lors d'une contamination accidentelle dans un laboratoire, une antibiothérapie post-exposition ne se discute pas. [1]

5 - 2) Le Sodoku

Cette zoonose touche essentiellement le Japon mais avec l'augmentation du nombre de voyages que cela soit pour un but professionnel ou touristique ; la prévention est essentielle pour empêcher l'apparition de cette pathologie en Europe.

La fièvre due à la morsure de rat (RBF) a été identifiée dans divers groupes de personnes qui ont intensifié les contacts avec les animaux, notamment avec des rats. L'exposition peut être accidentelle, professionnelle et récréative. Le plus grand risque provient de l'exposition à des rats sauvages (les sans-abri, les agriculteurs, les égoutiers, les chasseurs et les trappeurs, les touristes) et de rats animaux de compagnie qui sont des descendants de *Rattus norvegicus* (le personnel du magasin pour animaux de compagnie, les propriétaires d'animaux, les vétérinaires). [35]

5 - 2)1. Prophylaxie non médicamenteuse

5- 2)1.1. Mesures collectives

La prophylaxie sanitaire repose essentiellement sur le contrôle de la population murine sauvage avec une réduction du nombre avec une dératisation systématique afin d'éviter les contacts avec ces rongeurs. La construction d'habitations où les rats ne peuvent pénétrer est indispensable pour éviter tout contact direct ou indirect.

Le contact avec les rats est inhérent et donc inévitable dans certaines professions comme les travailleurs des eaux usées, les techniciens de laboratoire et les vétérinaires travaillant avec des animaux de laboratoire.
Pour éviter un contact entre les rats de laboratoire et la population murine sauvage, le logement des animaux devrait être inaccessibles aux rongeurs sauvages. Si cela ne peut pas être totalement exclu les populations d'animaux sauvages doivent être contrôlées.

Ce risque peut évidemment être diminué par le port de protection individuelle de vêtements de travail, chaussures et gants qui sont imperméables à des morsures de rongeurs et des griffures. L'utilisation d'un bon équipement est nécessaire pour le travail pour réduire davantage le risque d'exposition.

Dans les laboratoires, il faudrait séparer les souris, rats et cobayes et former le personnel s'occupant des rongeurs sur cette zoonose si peu connue. La mise en quarantaine lors de l'intégration d'un nouveau lot de rongeurs est primordiale pour éviter toute contamination entre des sujets contaminés et des sujets sains. [3]

5- 2)1.2. Mesures individuelles

L'infection peut aussi être contractée par l'intermédiaire de petites blessures lors du nettoyage des cages. Il est évident que le meilleur moyen de prévention est d'éviter le contact direct et indirect avec des animaux infectés. Il faut bien comprendre que de nombreuses espèces d'animaux de laboratoire, dont plusieurs sont aussi des animaux de compagnie, n'ont jamais été examinées pour la présence des agents RBF dont le sodoku: furets, d'autres rongeurs que les souris et les rats comme les hamsters, les campagnols et les chinchillas.

Les enfants font partie d'un groupe à risque particulier car ils manipulent plus facilement des rats de compagnie. Dans une série de cas, les enfants ont été exposés à un rat à l'école dans 14% des cas et la prévalence relative chez les enfants semble être beaucoup plus élevée que chez les adultes ([Roughgarden, 1965], [Hirschhorn et Hodge, 1999] et [Graves et Janda, 2001]). Plus de la moitié des cas déclarés de fièvre par morsure de rat sont survenus chez des enfants (Fréhel et Elliott, 2004) ; les enfants ont sans doute tendance à avoir des contacts plus étroits avec des rats de compagnie que les adultes mais peuvent aussi être plus sensibles à l'infection clinique.
Chaque famille doit donc limiter le contact étroit entre un enfant et un animal de compagnie, surtout dans le cas où l'origine du rongeur n'est pas certifiée.

En cas de morsures d'animaux, le traitement des plaies doit être méticuleux (Smith et Meadowcroft, 2002). Le sodoku reste un risque occasionnel pour le grand public et les professionnels en contact avec des rats domestiques ou sauvages. [35]

5 - 2)2. Prophylaxie médicamenteuse

Il n'y a pas de traitement prophylactique à donner que cela soit en pré-exposition ou en post-exposition.
Dans le cas d'une morsure ou d'une griffure d'un rat sauvage dans une région à risque ou lors d'un travail à risque, il peut être envisagé la mise en place d'un traitement antibiotique à base de Pénicilline G pour éradiquer tout début de zoonose.

5 - 3) La chorioméningite lymphocytaire

L'infection congénitale par le virus de la chorioméningite lymphocytaire a une évolution défavorable avec des séquelles neurologiques et oculaires lourdes. La prévention de la primo-infection chez la femme enceinte est donc essentielle.

5 - 3)1. Prophylaxie non médicamenteuse

5- 3)1.1. Mesures collectives

Les mesures collectives sont la base de la prévention de la chorioméningite lymphocytaire mais elles restent très générales.

Dans les élevages et animaleries :

- Approvisionnement en animaux dans des élevages réalisant un dépistage régulier de l'infection.
- Empêcher tout contact direct ou indirect entre les rongeurs de l'élevage et les rongeurs sauvages.
- Lutte contre la présence de rongeurs sauvages (dépôts de nourriture)
- Nettoyage et désinfection réguliers, avec des produits autorisés, des locaux, cages et matériels utilisés.
- Elimination des litières et les humidifier pour éviter toute émission de poussière.
- Mise en place de moyens appropriés comme l'eau potable, savon, trousse de premier secours dont le contenu est défini par le médecin du travail.
- Armoires distinctes des vestiaires pour éviter toute contamination des effets personnels.
- Vêtements de travail et équipement de protection individuelle, propres et appropriés.

Les personnes travaillant dans un milieu à risque doivent être informés des risques liés à la chorioméningite lymphocytaire ainsi que des mesures d'hygiène à effectuer.

5- 3)1.2. Mesures individuelles

La conduite à tenir pour éviter d'être contaminé consiste à réduire les sources de contamination possibles, et à respecter les règles d'hygiène.
Il est primordial d'effectuer des mesures individuelles pour renforcer la prévention de la maladie.

- Limiter les risques de griffures et de morsure par des rongeurs, sauvages ou non.
- Port de gants pour la manipulation des rongeurs, cages et litières.
- Se laver les mains avec de l'eau potable et du savon après chaque contact direct ou indirect avec les animaux et avant les repas ou en fin de journée de travail.
- Ne pas boire, manger et fumer sur son lieu de travail.
- Port de vêtements, gants, bottes adaptés au travail et toujours se changer en fin de journée.
- Si on se blesse, il faut bien laver, savonner, rincer puis désinfecter et enfin recouvrir d'un pansement imperméable.

5- 3)1.3. Existence d'un cas de chorioméningite lymphocytaire

Lorsque l'on met en évidence la maladie animale, il faut systématiquement renforcer les consignes d'hygiène avec :

- Port obligatoire des gants pour manipuler rongeurs, cages, litières, déjection et cadavres.
- Port de masque et lunettes de protection pour changer la litière.
- Renforcement des mesures de désinfection.
- Mesures de protection contres les rongeurs sauvages à renforcer.
- Origine du rongeur doit être recherchée et la vente des autres membres de l'élevage interdite jusqu'à la preuve de la non présence de l'infection.
- Elimination des lots de rongeurs infectés.

Les femmes enceintes ou les personnes immunodéprimées ne peuvent manipuler les rongeurs et leurs litières dans cette situation.

5- 3)1.4. Surveillance particulière pour la femme enceinte

Une surveillance périodique des femmes travaillant en laboratoire de recherche voire un arrêt de travail doit être envisagé dès le début de la grossesse.
La voie aérienne étant la principale voie de contamination de la pathologie, la femme enceinte est particulièrement exposée au risque infectieux lorsqu'elle nettoie la cage d'un hamster ou d'une souris domestique. La présence de ces animaux au domicile est donc à proscrire pour la future mère. A défaut, il est conseillé de porter un masque chirurgical lors du changement de litière.

Cette maladie est peu connue mais présente une grave menace pour la femme enceinte et son fœtus. L'absence totale de traitement et le manque de données sur cette infection doivent inciter le personnel médical à suspecter la présence du virus en cas d'hydrocéphalie anténatale, afin d'envisager une interruption thérapeutique de grossesse.

5 - 4) La peste

C'est une maladie touchant, en premier lieu, des rongeurs sauvages et transmises par les puces à d'autres rongeurs sauvages, commensaux et à l'Homme. La lutte contre la transmission vise à maîtriser le réservoir et le vecteur.

5 - 4)1. Prophylaxie non médicamenteuse

5- 4)1.1. Mesures collectives

Tout d'abord, il est nécessaire d'identifier les foyers endémiques et de recueillir des informations essentielles sur l'épidémiologie de l'infection dont la sensibilité des puces vectrices aux insecticides, les variations saisonnières normales de la densité des rongeurs-réservoirs afin de pouvoir détecter tout changement anormal comme un accroissement ou un déclin, signes d'une épizootie.

En effet, il ne faut pas négliger qu'un foyer naturel de peste peut être silencieux durant de nombreuses années, au cours desquelles aucun cas humain ne sera signalé puis, par la suite, avec des changements écologiques ou des mouvements de populations humaines dans le foyer ou la survenue d'une épizootie, le foyer s'enflammera brutalement et des cas de peste humaine vont resurgir. La connaissance des foyers naturels est donc nécessaire tout comme les cas de peste humaine. L'éradication d'un foyer naturel est longue, difficile et coûteuse. Des campagnes de prévention sont donc limitées lors d'une lourde menace d'infection humaine.

La lutte contre la puce vectrice est l'objectif primaire par rapport à la lutte contre le rongeur réservoir car la mort d'un grand nombre de rongeurs infectés engendre l'introduction dans l'environnement de puces qui chercheront un autre hôte, en propageant la maladie plus largement que si les rongeurs n'avaient pas été tués.

Certaines poudres appliquées dans les trous ou terriers sont efficaces car les rongeurs traversant des taches de poudre ramassent l'insecticide dans leur fourrure et la répandent lors d'un léchage, tuant ainsi les puces vectrices.

En cas d'urgence, un insecticide liquide peut être utilisé en pulvérisation pour lutter contre les vecteurs et les réservoirs de la peste à l'intérieur des locaux.

➢ ***Lutte contre les puces vectrices des rongeurs commensaux***

L'utilisation d'insecticide est courante avec une activité de lutte à large échelle. Les pulvérisations résiduelles, couramment utilisées pour la lutte contre les vecteurs du paludisme, peuvent réduire efficacement les populations de puces à l'intérieur des locaux mais avec peu d'effet sur les puces des rongeurs ou dans leurs terriers. Le manque d'effet sur l'interruption de la transmission de la peste à l'extérieur des habitations n'est pas à négliger.

Dans la plupart des zones urbaines, la puce vectrice sera probablement *X. cheopis, X. astia* ou *X. brasiliensis* avec comme hôte, *R. rattus* ou *R. exulans*, nichant habituellement dans des terriers autour des habitations. Le personnel chargé de la lutte doit savoir reconnaître et retrouver les pistes et les terriers des rongeurs à traiter. La poudre doit être soufflée à l'entrée de celui-ci et une tache de poudre de 1cm d'épaisseur doit être déposée à l'entrée du terrier sans oublier de disposer des tâches de poudre sur le passage des rats.
Le poudrage ne pouvant pas être utilisé dans des entrepôts alimentaires, les pièges, contenant du rodenticide à effet retard dans un appât et de la poudre insecticide à l'entrée, sont une alternative efficace.

Dès la vérification de cas humains ou de rongeurs positifs pour la peste, le poudrage insecticide doit être commencé dans la zone touchée et sera annoncé dans les écoles, à la radio et dans la presse locale pour améliorer l'accès à l'équipe effectuant le travail et que les dépôts de poudre ne soient pas nettoyés mais bien laissés sur place le temps nécessaire.

Dans les régions à haut risque, la densité de puces, leur variation saisonnière et leur sensibilité aux insecticides sont périodiquement recensées. [3,23]

➢ ***Lutte contre les puces vectrices des rongeurs sauvages***

Pour la lutte contre les puces des rongeurs sauvages, il est plus difficile avec le problème de la localisation des terriers et des pistes donc l'impossibilité de déterminer la zone à traiter. Avant l'apparition du DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane), la lutte contre les puces était effectuée à la fumigation des terriers avec du gaz cyanhydrique par insufflation de poudre ou de granulés de HCN. Malgré un résultat impressionnant, les rongeurs peuvent échapper à ses effets car le fumigant est trop léger et ne peut atteindre tous les recoins. Deuxièmement, l'action est de courte durée et les puces qui n'ont pas été maîtrisées par la fumigation, ne seront pas affectées après la dissipation. Et en dernier

point, il y a un sérieux risque d'intoxication pour les personnels appliquant le produit et pour les habitants dans les maisons où ils sont utilisés. (Figure 30)

Substance	Poids moléculaire	Action mg/litre	DL50 (rat)	Inflammable
Cyanure d'hydrogène**	27	A.C.	0,4	oui
Oxyde de carbone	28	A.C.	(0,35% conc)	non
Phosphure d'hydrogène	34	I.	0,8	oui
Dioxide de carbone	44	S. A.	(20–30% conc)	non
Anhydride sulfureux	64	I.	1,6	non
Bromure de méthyle	95	I.	3,6	non
Chloropicrine	164	I.	2,0	non

* A.C = asphyxiant chimique; S.A.=simple asphyxiant; I=irritant.
** Produit à partir de cyanure de calcium.

Figure 30: Caractéristiques des substances utilisées pour la fumigation des rongeurs [23]

L'apparition du DDT et des organochlorés ont suscité un intérêt immédiat dans la lutte contre les puces vectrices de la peste. Depuis, on utilise des méthodes diverses d'application comme la diffusion par des avions et l'application à l'intérieur et autour des terriers à l'aide de poudreuse électrique, la méthode de choix étant l'insufflation de poudre à l'intérieur et autour des terriers de rongeurs. Une évaluation périodique est nécessaire pour connaître les résultats du poudrage et renouveler l'opération. [23]

➢ ***Les insecticides utilisés dans la lutte contre les puces de rongeurs***

Il faut toujours procéder à des tests de sensibilité pour déterminer la résistance des populations de puces aux insecticides avant de choisir l'insecticide et effectuer des essais sur le terrain, si cela est possible. Auparavant, on utilisait une poudre avec 10% de DDT mais avec le développement de populations résistantes aux insecticides chez plusieurs espèces vectrices dont *X. cheopis*, on utilise aujourd'hui des composés alternatifs, efficaces contre les puces adultes et les larves de puces. (Figure 31).

Insecticide	Classe	Concentration (%) Rats (mg/kg oral)	LD50 oral à
Bendiocarbe	Carbamate	1,00	55,00
Carbaryl	Carbamate	2,0 – 5,0	3,000.00
Deltaméthrine	Pyréthroïde	0,005	135,00
Diazinon	OP	2,00	300,00
Diflubenzuron	IGR	5,00	
Fénitrothion	OP	2,00	503,00
Iodofenphos	OP	5,00	2,100.00
Lambdacyhalothine	Pyréthroïde		
Lindane	Org.chl	3,00	100,00
Malathion	OP	5,00	2,100.00
Méthoprène	IGR		
Perméthrine	Pyréthroïde	0,50	430,00
Propétamphos	OP		
Pirimiphosméthyl	OP	2,00	2,018.00
Propoxur	Carbamate	1,00	95,00

Source: Gratz, N.G. & Brown, A.W.A. : 1983

Figure 31: Poudres insecticides couramment employées dans la lutte contre les puces [23]

D'autres insecticides disponibles, comme le fipronil, l'imidaclopride, le lufenuron et le pyriproxyfène sont très efficaces contre les puces mais doivent être soumis à des tests sur le terrain contre des populations de puces vectrices de la peste afin de déterminer leur efficacité et la meilleure manière de les appliquer dans les conditions locales.
Des essais de terrain ont démontré le potentiel des insecticides systémiques notamment le phoxime, le chlorphoxime, et le diméthoate incorporés dans des appâts contre les rongeurs dans la lutte contre les ectoparasites de la puce. Ces composés semblent avoir été très peu utilisés.

Par contre, lors d'épidémie de peste, les régulateurs de croissance des insectes ne sont applicables car malgré leur efficacité démontrée, celle-ci est peu rapide. [23]

➢ ***Résistance aux insecticides des puces vectrices***

C'est un obstacle sérieux, la sensibilité des populations de puces cibles aux insecticides utilisés doit être mis en œuvre périodiquement. En Inde, la résistance au DDT a été confirmée pour la première fois chez *X. cheopis* dans le district de Poona. La résistance aux insecticides s'est propagée au cours des années. (Figure 32)

Espèce	Insecticides		
	DDT	Composés OP	Autres
Ceratophyllus fasciatus	URSS	—	
Ctenocephalides felis	Colombie, Guyane	USA, Tanzanie	USA
Pulex irritans	Brésil, Egypte, Equateur, Grèce, Pérou, Tchécoslovaquie, Turquie	—	—
Stivalius cognatus	Indonésie	Indonésie	
Synopsyllus fonquerniei	Madagascar	Madagascar	
Xenopsylla astia	Birmanie, Inde	—	—
Xenopsylla brasiliensis	Tanzanie		
Xenopsylla cheopis	Brésil, Birmanie, Chine, Egypte, Equateur, Inde, Indonésie, Israël, Madagascar, Philippines, Tanzanie, Thaïlande, Viet Nam	Inde, Tanzanie, Madagascar	Madagascar

Source: "Résistance des vecteurs aux pesticides" Série Rapports techniques, 818 (1992) OMS, Genève.

Figure 32: Résistance aux insecticides signalée dans les populations de puces [23]

➢ ***Lutte contre les rongeurs***

Dans les zones où la peste n'est pas endémique, les mesures de lutte contre les rongeurs peuvent être effectuées en parallèle de la lutte contre les puces. Des connaissances sont nécessaires sur les espèces présentes, la bionomie du réservoir est essentielle. Il faut connaître l'étendue des infestations, les densités de population, les fluctuations saisonnières, les mouvements des rongeurs et leur sensibilité aux rodenticides anticoagulants. Trois espèces de rongeurs commensaux existent dans le monde entier : *Rattus norvegicus*, rat de Norvège, *Rattus rattus*, rat de grenier et *Mus musculus*, la souris domestique. [3]

- Les rodenticides

Ils sont incorporés dans des appâts, de la poudre ou de l'eau. Classés en composés chroniques (doses multiples, action lente) ou aigus (dose unique, action rapide), les plus utilisés sont des anticoagulants (action lente) : Figure 33.

Aigus	Chroniques
Avantages	
1. Tuent rapidement	1. Pas de méfiance face à l'appât
2. Cadavres vus par l'utilisateur	2. Bonne méthode pour l'utilisateur inexpérimenté
3. Efficaces en cas de résistance aux anticoagulants	3. Les doses multiples diminuent le risque d'empoisonnement accidentel
4. Quantités relativement faibles d'appâts nécessaires pour tuer	4. Goût agréable car ils demandent de faibles concentrations
	5. La très faible concentration signifie que le coût du produit par kg de formulation est faible
	6. Antidote très efficace et pratique (sauf bromethaline et calciférol)
Inconvénients	
1. Exigent essais préalables de l'appât pour obtenir un résultat	1. Cadavres généralement non visibles (meurent sous abri)
2. Causent méfiance face à l'appât	2. Tendent à être non sélectifs
3. Même lorsque des antidotes existent, le temps manque pour les administrer	3. Action lente; les rongeurs dominants peuvent manger plusieurs doses létales; gaspillage, et risque d'accroissement des dangers d'empoisonnement secondaire
4. Les concentrations relativement élevées accroissent le coût du produit actif par kg de formulation	4. Les quantités relativement importantes de produit exigées pour tuer les rongeurs peuvent conduire à sous-estimer le nombre d'appâts
5. Les concentrations élevées qui sont exigées peuvent donner un mauvais goût	5. Résistance aux anticoagulants
6. Peu sélectif – danger élevé pour les espèces non ciblées	
7. Options de formulations réservées presque entièrement aux appâts de nourriture	

Figure 33: Comparaison entre les rodenticides aigus et chroniques [23]

Ces anticoagulants interrompent le mécanisme qui contrôle la coagulation du sang et provoquent une hémorragie interne mortelle. Une ingestion sur plusieurs jours est nécessaire car l'action est cumulative. Bien acceptés par les rongeurs avec une faible concentration efficace, les risques d'empoisonnement accidentel chez l'Homme ou l'animal sont faibles et si tel est le cas, un antidote efficace existe : phytoménadione-vitamine K. [23]

En fonction des pays, l'anticoagulant utilisé est différent. La DL50, soit la dose létale pour tuer 50% de la population des rongeurs, est différente en fonction du rodenticide utilisé. (Figure 34)

Anticoagulant	DL50 mg/kg Rat de Norvège	Conc. appât ppm.	DL50 g appât/250g rat
Brodifacoum	0,3	50	1,5
Flocoumafène	0,4	50	2,0
Bromadiolone	1,3	50	6,5
Difénacoum	1,6	50	9,03
Coumatétralyl	16,5	375	11,0
Diphacinone	3,0	50	15,0
Warfarine	58,0	250	58,0
Pival	50,0	250	50,00
Chlorophacinone	20,5	50	102,5

Figure 34: Efficacité relative, concentrations recommandées pour donner une DL50 de plusieurs rodenticides anticoagulants aux rats de Norvège [23]

Les rodenticides aigus sont regroupés en trois catégories selon le risque à l'utilisation :

- Les composés qui sont hautement toxiques et extrêmement dangereux pour l'Homme et les animaux.
- Les composés qui sont modérément toxiques et dangereux pour l'Homme et les animaux et qui exigent des précautions considérables lors de leur utilisation.
- Les composés dont la toxicité est faible, moins dangereux pour l'Homme et les animaux.

Chacun ayant un inconvénient que cela soit sur la toxicité, l'acceptabilité, la sécurité d'emploi ou le danger d'empoisonnement secondaire, ils ne sont plus recommandés aujourd'hui comme rodenticides. [23] (Tableau 35)

Composé	Dose létale mg/kg	% utilisé dans appâts	Efficacité espèce Rn	Rr	Mm	Danger pour l'homme	Recommandé ?
Trioxide d'arsenic	13–25	1,5	x	x	x	extrême	non
Brométhaline	2,5	0,005	x	x	x	modéré	
Cimidine	1–5	0,5	x	x		extrême	
Fluroacétamide	13–16	2,0	x	x	x	extrême	
Fluoracétate de sodium	5–10	0,25	x	x	x	extrême	
Strychnine	6–8	0,6	x			extrême	
Sulfate de thallium	25	1,5	x	x	x	extrême	non
Alpha-chloralose	300	4,0	x			modéré	
Alpha-chlorohydrine	165	1,0	x	x		modéré	
ANTU	6–8	1,5	x			extrême	non
Calciférol	40	0,1	x	x	x	modéré	
Phosphure de zinc	40	1,0	x	x	x	modéré	
Scille rouge	500	10,0	x			faible	

a. DL50 pour *R. norvegicus*
b. Rn=*R. norvegicus* Rr=*R.rattus* Mm=*M. musculus*
c. Recommandation du Comité d'experts OMS (19)

Figure 35: Caractéristiques des rodenticides aigus et subaigus [23]

5- 4)1.2. Mesures individuelles

En cas de peste humaine, les personnes doivent être isolées et traitées le plus rapidement possible. Pour les sujets en contact des malades, ils doivent être désinfectés et surveillés. Si on le juge nécessaire, un traitement prophylactique peut être mise en place. Le port d'un masque est obligatoire pour éviter la transmission du bacille pesteux lors de la peste pulmonaire.

Les patients pris en charge et suspectés de peste doivent recevoir des soins avec des précautions standards comme le lavage des mains, le port de gants de latex, de blouses, de matériel de protection des muqueuses de la bouche, de l'œil et du nez empêchant la pulvérisation de sang ou des projections. Dans le cas de la peste pulmonaire, une prise en charge individuelle est nécessaire avec restriction des mouvements du patient à l'extérieur de la chambre, le port d'un masque pour le patient et les personnes en contact. [3,15,21]

5 - 4)2. Prophylaxie médicamenteuse

5- 4)2.1. Vaccination

Il existe plusieurs vaccins contre la peste, atténués ou tués qui ont été utilisés par le passé. Mais l'absence de protection pour la peste pulmonaire, la faible durée de l'immunité et l'importance des effets secondaires ont conduit à l'arrêt de la vaccination.

En effet, en 1934, les premières vaccinations contre le bacille pesteux ont été entreprises par Otten à Java et par Girard et Robic en Madagascar avec l'utilisation de souches vivantes atténuées. La souche EV de Girard et Robic étant le vaccin le plus utilisé, obtenue par repiquages séquentiels jusqu'à obtention d'un clone de virulence atténuée, ayant perdu l'îlot de haute pathogénicité (HPI).
Ce vaccin a permis une diminution non négligeable de l'incidence de la peste en Madagascar, p ays très touché par l'épidémie. Mais ce vaccin est de courte durée, manque d'efficacité pour les formes pulmonaires et des effets secondaires parfois très sévères ont justifié son abandon.

Des vaccins composés de bactéries inactivées au formamide ont été produits en Australie et aux Etats-Unis mais l'efficacité était limitée d'où leur utilisation récemment abandonnée.

Des vaccins acellulaires constitués de protéines recombinantes purifiées dont les cibles sont les antigènes F1 et LcrV, soit en association, soit sous forme de protéine de fusion, sont actuellement en cours de développement (phase II). L'antigène F1 est codé par le plasmide pFra et c'est l'antigène le plus abondant à la surface de la bactérie. La protéine LcrV est un facteur de virulence codé par le plasmide pYV. [15,21]

5- 4)2.2. Antibioprophylaxie

➢ *Pré-exposition*

Une prophylaxie soit l'administration d'un antibiotique en pré-exposition, peut être indiquée dans le cas de personnes devant effectuer un court séjour dans des zones d'activité pesteuse, lorsqu'il est difficile voire impossible d'éviter une exposition aux sources de la peste soit les puces et les cas de peste pulmonaire.

➢ *Post-exposition*

Après un contact récent d'un pestiféré ou se trouvant dans un lieu où sévit une épidémie de peste, une chimioprophylaxie doit être mise en place. Elle repose sur la prise en dose unique, par voie orale de sulfamides ou en prise quotidienne pendant une semaine de sulfathiazol ; le cotrimoxazole étant une alternative possible. Le traitement de choix est la doxycycline ou une tétracycline par voie orale pendant 6 jours. [15,21,38]

Conclusion

Aujourd'hui, le risque de contracter une zoonose est faible mais non négligeable si des mesures prophylactiques ne sont pas mis en places et respectées.

La leptospirose est bien connue avec la mise en place de mesures dans un milieu professionnel ; elle est alors méconnue par le grand public. Les activités aquatiques étant pratiquées fréquemment, il est essentiel d'informer les amateurs de loisirs en eau douce sur cette zoonose mais il parait excessif de déconseiller ces loisirs vu le faible nombre de cas de leptospirose en France. Dans un contexte d'exposition aux eaux douces, un syndrome grippal doit amener le patient à consulter un médecin, de plus si c'est en période estivale où on retrouve une recrudescence du nombre de cas liée à la pratique de loisirs en eau douce.

Le sodoku est une maladie encore rare en Europe et méconnue en Asie. Elle est sous-estimée et sous-déclarée car les premiers symptômes sont peu caractéristiques : fièvre brutale, frissons, polyalgies puis apparaît une éruption cutanée spécifique. Le manque de données sur la bactérie entraîne un diagnostic tardif malgré un taux de mortalité non négligeable de 6.5%.

La chorioméningite lymphocytaire, peu connue, représente une grave menace pour la femme enceinte et son fœtus. Le manque de données sur cette infection mais surtout l'absence totale de traitement doivent inciter le personnel médical à suspecter la présence du virus en cas d'hydrocéphalie, afin d'envisager une interruption thérapeutique de grossesse. La plupart des femmes enceintes ignorent le risque auquel elles s'exposent en cohabitant avec des rongeurs. C'est pourquoi le pharmacien d'officine, qui fait partie des premiers professionnels de santé à découvrir la grossesse d'une patiente, joue un rôle fondamental d'information concernant cette zoonose.

La peste compte parmi les maladies les plus mortifères de l'histoire de l'humanité mais pourtant, elle est devenue dans les esprits une maladie du passé. Elle n'a cependant pas disparu et persiste à bas bruit dans ses réservoirs naturels sur trois continents et peut ensuite réapparaître et frapper brutalement les populations humaines. Ainsi elle fait partie des maladies réémergentes. Par l'intermédiaire de voyageurs ou de transports de rongeurs ou puces infectés, des cas isolés peuvent apparaître. Enfin, *Yersinia pestis* fait partie des quelques bactéries considérées comme une arme biologique de choix pour une utilisation terroriste, de par son très haut pouvoir pathogène et sa transmission interhumaine directe par aérosols. La récente apparition de souches antibiorésistantes représenterait un réel danger si celles-ci se propageaient. La vigilance et la prophylaxie est donc de rigueur.

La prévention de ces maladies revêt donc un caractère fondamental. Composée parfois d'un dépistage systématique ou d'une surveillance, elle ne peut s'effectuer sans une information simple et complète.

Le pharmacien d'officine a un rôle prépondérant à jouer en matière de prophylaxie sanitaire. Il est l'un des premiers professionnels de santé en contact avec les patients. Ses qualités de conseil, d'informateur et d'écoute sont primordiales et permettent le développement d'un nouvel aspect de la profession pharmaceutique. Ses relations avec la population y sont de plus en plus sollicitées. Par son implication importante dans cette mission de santé publique, il doit connaître ce type de pathologie particulière afin de pouvoir renseigner et d'être capable d'apporter les réponses adéquates aux différents problèmes sanitaires.

Annexes

Annexe 1: Tableaux des maladies professionnelles

Régime général Tableau N°19
SPIROCHETOSES (A l'EXCEPTION DES TREPONEMATOSES)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A - Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par *Leptospira interrogans*. La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.	21 jours	**A - Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans les lieux humides, susceptibles d'être souillés par les déjections de ces animaux:** Travaux effectués dans les mines, carrières (travaux au fond), les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains ; travaux du génie ; Travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais; Travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage ; Travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques et stations d'épuration ; Travaux de drainage, de curage des fossés, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques Travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail ; Travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers d'équarrissage, travaux de récupération et exploitation du cinquième quartier des animaux de boucherie ; Travaux exécutés sur les bateaux, les péniches, les installations portuaires ; travaux des mariniers et dockers Travaux de dératisation ; Travaux de soins aux animaux vertébrés ; Travaux dans les laboratoires de bactériologie ou de parasitologie.

Régime agricole Tableau N°5
LEPTOSPIROSES

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Toute manifestation clinique de leptospirose provoquée par Leptospira *interrogans*. La maladie doit être confirmée par identification du germe ou à l'aide d'un sérodiagnostic d'agglutination, à un taux considéré comme significatif.	30 jours	**Travaux suivants exposant au contact d'animaux susceptibles d'être porteurs de germe et effectués notamment au contact d'eau ou dans des lieux humides susceptibles d'être souillés par leurs déjections :** -travaux effectués dans les tranchées, les tunnels, les galeries, les souterrains ; -travaux effectués dans les égouts, les caves, les chais ; -travaux d'entretien des cours d'eau, canaux, marais, étangs et lacs, bassins de réserve et de lagunage ; -travaux d'entretien et de surveillance des parcs aquatiques ; -travaux de drainage, de curage des fossés, de pose de canalisation d'eau ou d'égout, d'entretien et vidange des fosses et citernes de récupération de déchets organiques ; -travaux effectués dans les laiteries, les fromageries, les poissonneries, les cuisines, les fabriques de conserves alimentaires, les brasseries, les fabriques d'aliments du bétail ; -travaux effectués dans les abattoirs, les chantiers équarrissage, travaux de récupération et d'exploitation du 5e quartier des animaux de boucherie ; -travaux de dératisation ; -travaux de soins aux animaux vertébrés.

Annexe 2: Recommandations pour la prévention de la leptospirose en population générale

Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES

DIRECTION GENERALE DE LA SANTE

AVIS DU
Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

relatif aux

Recommandations pour la prévention de la leptospirose en population générale

(séance du 30 septembre 2005)

Considérant, d'une part :

- la faible incidence de la leptospirose en France métropolitaine, de l'ordre de 0,5 pour 100 000, stable depuis plusieurs années,
- l'absence de transmission inter humaine de la maladie,
- que la plupart des cas sont des cas sporadiques, liés à une activité spécifique favorisant l'exposition à un moment donné,
- qu'un certain nombre de mesures de prévention sont susceptibles de diminuer le risque d'exposition, en particulier:

  - chez les personnes régulièrement exposées de par certaines de leurs activités, les protections par bottes, cuissardes, gants, la désinfection précoce des plaies, égratignures ou érosions cutanées,
  - dans les zones exposées aux rongeurs, le contrôle de leur pullulation par la gestion correcte des ordures ménagères, l'aménagement des berges, etc. (lieux de baignades, embarcadères, campings, etc…).

Considérant d'autre part :

- la proportion de leptospiroses dues au sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*, de l'ordre de 30% depuis une dizaine d'années en métropole,
- la spécificité étroite qui existe entre la protection induite par le vaccin disponible, et la maladie due à ce sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*,
- la lourdeur du schéma vaccinal concernant la vaccination contre la leptospirose (3 injections initiales puis rappels tous les 2 ans),

- que dans ces conditions, la vaccination systématique dans des groupes à risque lié à des activités récréatives, par le vaccin contre la leptospirose en France, uniquement efficace contre le sérogroupe *Icterohemorrhagiae*, ne serait pas une mesure pertinente de prévention à elle seule,
- qu'au contraire, celle ci risquerait d'induire une fausse sécurité chez les personnes vaccinées,
- qu'un traitement antibiotique existe, efficace sur tous les sérogroupes et sur les formes graves de la maladie, à condition d'être pris précocement,

Le CSHPF recommande:

1°- une information spécifique, dans le cadre de certaines activités exposant à un contact régulier avec des urines de rongeurs, ou un environnement infesté de rongeurs, régulièrement renouvelée et ciblée sur la maladie, sur l'importance des mesures de protection individuelles et la nécessité de consulter rapidement un médecin (à qui il signalera son activité à risque) en cas d'apparition d'un syndrome grippal. Il est recommandé que cette information, **dont le document en annexe peut servir de support**, soit diffusée largement, notamment dans les secteurs médical et paramédical, sportifs et associatifs, en ciblant prioritairement les centres de vacances, de loisirs aquatiques et les campings. Cette information insistera

- sur la notion d'activités à risque de leptospirose, qui sont :

- lorsqu'il s'agit de contacts avec l'environnement contaminé : la baignade, la plongée ou la pêche en eau douce, le canoë-kayak, le rafting et autres sports de nature, notamment ceux qui font intervenir des contacts fréquents avec un environnement humide.
- lorsqu'il s'agit de contacts avec les animaux : celles en général pratiquées par des chasseurs et les propriétaires de nouveaux animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cobayes...).

- sur les mesures de prévention, rappelées dans le quatrième considérant.

2°- l'utilisation de mesures individuelles de protection, dès lors qu'une activité de loisir fait courir le risque d'un contact régulier avec des urines de rongeurs, ou un environnement infesté de rongeurs. Elles comportent,:

- dans certains cas, le port de gants, de bottes, de cuissardes, de vêtements protecteurs, voire de lunettes anti projections si nécessaire,
- dans tous les cas, la désinfection à l'eau potable et au savon ou à l'aide d'une solution antiseptique de toute plaie ou égratignure, ainsi que la protection ultérieure de cette plaie ou égratignure par un pansement imperméable.

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

- l'existence de cas documentés de la maladie pour des personnes soumises aux mêmes conditions ou ayant des activités identiques, notamment dans une zone géographique de haute endémicité connue à la leptospirose,
- la répétition ou la persistance de l'exposition au risque de leptospirose,
- la pratique régulière et durable d'une activité de loisir exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, notamment "Rattus norvegicus", telle que définie dans la recommandation précédente (cf.1°- notion d'activités à risque),
- une prédisposition individuelle tendant à majorer le risque d'exposition et/ ou sa sensibilité à la maladie.

Le médecin pourra proposer la vaccination après s'être assuré:

a) qu'ont été mises en œuvre sur le lieu du loisir, lorsque cela est possible, les mesures de protection générales et d'information individuelle (cf 2°)

b) que l'information sur la maladie, les comportements à risque, mais aussi sur l'efficacité relative du vaccin a bien été donnée et comprise (en aucun cas le vaccin ne doit être pris comme une "garantie" permettant de se passer des autres moyens de prévention).

4°- il n'y a pas lieu de proposer une antibiothérapie systématique en post exposition, sauf dans le cas d'une contamination accidentelle de laboratoire.

Bibliographie

1. ABADIA G., ANDRE-FONTAINE G., BARANTON G., BONNIER M., DANTOINE F., CAPEK I., ESTAVOYER J-M., LANGUILLE J., LERASLE S., MORER I., ROUSSEAU E., KNAUER A.
Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose
Rapport présenté et adopté lors de la séance du CSHPf du 18 mars 2005.

2. ABB J.
Acute leptospirosis in a triathlete
Wilderness Environ. Med., 2002, 13, 45-47.

3. ACHA P.N, SZYFRES B.
Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux, 2e édition.
Off. Int. des Epizooties, 1989, -1063p.

4. ACHA P.N., SZYFRES, B.
Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'Homme et aux Animaux, 3e édition, Vol. I Bactérioses et mycoses.
Off. Int. Des Epizooties, Paris, 2005, -382p.

5. ACHTMAN M., ZURTH K., MORELLI C.
Yersinia pestis, the cause of plague, is a recently emerged clone of Yersinia pseudotuberculosis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96, 14043-14048.

6. ACKERMANN R., KROVER G., TURSS R.
Prenatal infection with the virus of lymphocytic choriomeningitis: report of two cases.
Dtsch. Med. Wochenschr, 1976, 13, 629-632.

7. ANDRE-FONTAINE G.
La Leptospirose.
Maquette DGFAR – MAG – Communication interne, Ministère de l'agriculture et de la pêche, Direction générale de la forêt et des affaires rurales, Direction générale de l'alimentation, 2005, -2p.

8. ANONYME
Leptospiroses
In: PILLY E. Maladies infectieuses et tropicales. 20e éd. Paris : Vivactis, 2006, 418-420.

9. ANONYMES
Peste : la bête n'est pas morte
Revue Francophone des Laboratoires, Mai 2005, 373, -8p.

10. 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 anim., 2004, 45, 55-60p.

11. BAUM S., LEWIS A., ROWE W.
Epidemic non meningitic lymphatic choriomeningitis infection: an out-break in a population of laboratory personnel.
N. Engl J. Med., 1974, 291, 610-612p.

12. BIGGAR R., WOODALL J., WALTER P.
Lymphocytic choriomeningitis out-break associated with pet hamster: fifty-seven cases from New-York State.
Jama, 1975, 232 (5), 494-500p.

13. BOLIN, C.A.
Diagnosis of Leptospirosis: a reemerging disease of companion animals.
Semin. Vet. Med. Surg. Small Anim., 1996, 11 (3), 166-171p.

14. BUI C.
La chorioméningite lymphocytaire congénitale : une fœtopathie méconnue.
Th.: Med., Tours, 2001, -104p.

15. CARNIEL E.
La peste.
Académie des sciences/Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, C.R. Biologies, 2002, 325, 851-853.

16. CHAPPUIS F., LOUTAN L.
Risques infectieux du rafting, et autres sports nautiques, sous les tropiques.
Med. Hyg., 2002, 60, 949-952.

17. CHATILLON C.
Le virus de la chorioméningite lymphocytaire : à propos d'un cas de méningo-encéphalite.
Th.: Med: LYON I, 2002, -143p.

18. COUDERT C., BEAU F., BERLIOZ-ARTHAUD A., MELIX G., DEVAUD F., BOYEAU E., JAOMEAU C., LABLEE P., JARNO P.
La Leptospirose humaine en Polynésie Française : Aspects épidémiologiques, cliniques et bactériologiques
Med Trop 2007 ; 67 : 137-144p.

19. 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.

20. DEDET J.-P.
Les épidémies : de la peste à la grippe A/H1N1.
Dunod, Universciences, 2010, -225p.

21. DEMEURE C., CARNIEL E.
Yersinia pestis
Revue Francophone des Laboratoires, Septembre-Octobre 2009, 415, 33-40.

22. DENIS F.
Les virus transmissibles de la mère à l'enfant.
Paris : John Libbey Eurotext, 1999, -462p.

23. DENNIS T. D. et Al.
Manuel de la Peste : Epidémiologie, répartition, surveillance et lutte
World Health Organization, 1999, -102p.

24. DENNIS T.D.
Plague in Conn's current therapy
RE Rakel edition, Philadelphia, WB Saunders, 1996, -124p.

25. DESACHY F.
Les zoonoses : transmission des maladies des animaux à l'homme.
Paris : De Vecchi, 2005, -180p.

26. DROULLE M.
La leptospirose en France métropolitaine et Outre-Mer.
Th: Pharm: NANCY I : 2007, -105p.

27. 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.

28. ELOIT M., BENET J.J., BOURDEAU P.
Animaux de compagnie et risques de zoonoses infectieuse ou parasitaire, journal de pédiatrie et de puériculture.
Paris : Elsevier SAS, 1995, 5, 293-304.

29. ESTAVOYER JM, TRANTA., HOEN B.
Leptospiroses
Rev Prat., 2001, 51 : 2086-2090.

30. EUZEBY J.
Les parasitoses humaines d'origine animale : caractères épidémiologiques.
Paris : Flammarion, 1984, -VII-324p.

31. EUZEBY J.
La spécificité parasitaire et ses incidences sur l'étiologie et l'épidémiologie des parasitoses humaines d'origine zoonosique
Lyon : Fondation Marcel Mérieux, 1997, -153p.

32. EUZEBY J.
Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire
Tec & Doc Lavoisier, 2008, -818p.

33. FAINE S.
Guide pour la lutte contre la leptospirose
World Health Organization, 1987, -100p.

34. FROTTIER J.
Infections par morsure de rat.
Paris Encycl Med Chir. Maladies infectieuses, 08-039-N10. Elsevier: 1972; -4p.

35. GAASTRA W., BOOT R., HO T.K. H., LIPMAN LEN J.A.
Veterinary Microbiology
Volume 133, numéro 3, 13 Janvier 2009, 211-228.

36. GANIERE J-P.
La Chorioméningite lymphocytaire.
Maquette Bureau des moyens logistiques, Ministère de l'agriculture et de la pêche, Secrétariat général et Service des affaires financières, sociales et logistiques, 2009, -2p.

37. GAUDELUS J.
La leptospirose
Journées nationales d'infectiologie Nice 2005.

38. GONCALVES DA CRUZ I.
Contribution à l'étude du portage zoonotique chez des rats de terrain.
Th: Vétérinaire: Lyon I : 2007, -94p.

39. GONZALES J-P., LECHUGA M., YOKSAN S.
Les arénavirus du nouveau monde: virus en évolution et maladies émergentes.
Med. Trop., 2000, 60, 428-498.

40. GREGG J.
Recent outbreaks of lymphatic choriomeningitis in the United States of America.
Bull. World Health Organ., 1975, 52 (4-6), 549-553p.

41. GUIDUGLI F., CASTRO AA., ATALLAH AN.
Antibiotics for preventing Leptospirosis
Cochrane Database Syst Rev., 2000, CD001305.

42. HANNACHI N., FREYMUTH F., HERLICOVIEZ M., OURY J-F., BOUKADIDA J., LEBON P.
Infection par le virus de la chorioméningite lymphocytaire et foetopathies.
Pathol Biol, Paris, 2009, doi:10.1016/j.patbio.2009.06.001

43. HATTENBERGER A-M., GAUCHARD F.
RAPPORT DU CES SANTE ANIMALE « Maladies animales réputées contagieuses, maladies animales à déclaration obligatoire »
Comité d'experts spécialisé « Santé animale » le 7 septembre 2004, -37p.

44. HAUSFATER P., BOSSI P.
Risques bactériologiques
Elsevier Masson SAS, Paris, Médecine d'urgence, 25-030-H-20, 2007.

45. HIRSCH M.S., MOELLERING R.C., POPE H.G.
Lymphocytic choriomeningitis virus infection traced to a pet hamster.
Wgl J. Med., 1974, 291, 610-612p.

46. HOUPIKIAN P., BROUQUI P., PEROLATP., BARANTON G., 2002
Leptospiroses
Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses ; 8-039-Q-10, -14p.

47. HUGOT J-P.
L'évolution des Arenaviridae et de leurs hôtes muridés résulte-t-elle d'évènements de capture ou de processus de coévolution ?
Bull. Acad. Vét. France, 2003, 156, 37-44.

48. INGLESBY TV et Al.
Plague as a biological weapon: medical and public health management.
Working Group on Civilian Biodefense. JAMA, 2000, 283, 2281-2290.

49. JACQUES C.
Les maladies infectieuses transmissibles de l'animal à la femme enceinte : conseils à l'officine.
Th: Pharm: NANCY I : 2005, -98p.

50. JANIN C., ALSIBAI
Etude de l'incidence de la leptospirose dans le département des Ardennes 1996-2005
Cellule interrégionale d'épidémiologie Est, 2007, -21p.

51. JOHNSON K.
Arenavirus: viral infection of humans. Epidemiology and control.
Plenum medical book company, 1991.

52. KOLOCHINE B., MAILLOUX M., TREFOUEL J., MOLLARET P.
Physiologie et métabolisme des leptospires
Paris : Masson et Cie, 1962, -193p.

53. LABALME MJ, CHIROUZE C., GALOISY AC., LION C., MAY T., RABAUD C.
Hémorragie intra-alvéolaire fébrile isolée révélant une leptospirose.
Rev. Mal. Respir., 1996, 13, 310-312.

54. LAURENT D., CHIROUZE C., GALOISY AC., LION C., MAY T., RABAUD C.
La leptospirose : étude clinique et microbiologique à propos de 11cas
Med Mal infect., 2004, 34, 42-47.

55. Le Petit Larousse illustré 1987
Paris : Larousse, 1986, -1799

56. LOUNICI M., LAZRI M., RAHAL K.
La peste en Algérie : à propos de cinq souches de Yersinia pestis isolées lors de l'épidémie de juin 2003.
Pathologie Biologie, 2005, 53, 15-18.

57. MAKARAWIEZ C., ANDRE M., DELEVAUX I., GUETTROT-IMBERT G., AUMAITRE O.
Attention ça mord !
La Revue de médecine interne 30, 2009, S77-S151, CA170.

58. MERIEN F., BERLIOZ-ARTHAUD A.
La leptospirose, une zoonose sous surveillance en Nouvelle-Calédonie et dans le Pacifique
Revue Française des Laboratoires, 2005, 374, 1-6.

59. MINISTERE DE L'AGRICULTURE ET DE LA PECHE, DIRECTION GENERALE DE LA FORET ET DES AFFAIRES RURALES, DIRECTION GENERALE DE L'ALIMENTATION
Leptospirose
Document, 2005, -2p.

60. MORAND J.-J.
Envenimations et morsures animales.
Elsevier Masson SAS, Paris, Dermatologie, 2010, 98-400-A-10.

61. NARDONE A, CAMPESE C, CAPEK I.
Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine. Une étude cas-témoin, juillet 1999-février 2000.
Institut National de Médecine Agricole, Institut de Veille Sanitaire, novembre 2002.

62. OBERTIN S.
Étude clinique et microbiologique à propos de onze cas de Leptospirose observé au C.H.U. de Nancy entre 1996 et 2003.
Th.: Médecine: NANCY I, 2006, -113p.

63. OCP
La leptospirose : une maladie toujours d'actualité
InfoFlash, Edition spéciale Mai 2010

64. 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.

65. PILLOT J, DAGUET G, PELOUX Y, DCIPOUEY P, BERCHE P,
Spirochètes, Bactériologie Médicale, 2e édition, 1990, chap 49, 1021-1054p.

66. POSTIC D., MERIEN F., PEROLAT P., BARANTON G.
Diagnostic biologique de la leptospirose
2e éd. Paris: Institut Pasteur, 2000, 17-76.

67. REISS R.J., SERIE Ch., ANDRAL L.
Etude de souches virales présentant les caractéristiques de chorioméningite lymphocytaire isolée en Ethiopie.
Ann.I.P., 1961, 101, 427-442.

68. RISTOW P.
La Leptospirose : les défis actuels d'une ancienne maladie
Bull. Acad. Vét. France 2007, 160, 267-278p.

69. SEAN P.
Rat Bite Fever et moniliformis Streptobacillus.
Elliott Clin Microbiol Rev Janvier, 2007, 20(1), 13-22.

70. SEHGAL SC., SUGUNAN AP., MURHEKAR MV., SHARMA S., VIJAYACHARI P.
Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against Leptospirosis in an endemic
Int. J. Antimicrob. Agents, 2000, 13, 249-255.

71. SERSTE T., VALLA DC.
La leptospirose : situation actuelle d'une maladie infectieuse rare.
Hépato-Gastro., 2006, 13 ; 353-356.

72. SIMON M.
Eradication des puces: de la biologie au traitement
Th.: Pharmacie: NANCY I, 2009, -181p.

73. STEHLE P., DUBUIS O., SO A., DUDLER J.
Rat bite fever without fever.
Ann Rheum Dis, 2003, 62, 894–897.

74. SUPUTTAMONGKOL Y., NIWATTAYAKUL K., SUTTINONT C., LOSUWANALUK K., LIMPAIBOON R., CHIERAKUL W.
An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis.
Clin Infect Dis 2004, 39 : 1417-1424.

75. THOMAS G.
Les infections à Campylobacter. S'agit-il d'une nouvelle zoonose ?
Th: Pharm: NANCY I : 2009, -96p.

76. TOMA B.
Les zoonoses infectieuses.
Polycopié des unités de maladies contagieuses des Ecoles vétérinaires françaises.
Merial (Lyon), 2008, -183p.

77. VALENCIANO M., DESHAYES F., ANDRE-FONTAINE G. et Al.
Définition des priorités dans le domaine des zoonoses non alimentaires 2000-2001.
Institut de Veille Sanitaire - Département des maladies infectieuses, janvier 2002.

78. VIATOUX C.
Etudes des trois nématodoses canines et leur incidence pathologique chez l'Homme
Th: Pharm: NANCY I : 2007, -112p.

79. VIDAL, 2007
Le dictionnaire 83e éd. Issy-les Moulineaux : Vidal, 2750p.

80. WEN D. et Al.
Genome sequence of Yersinia pestis KIM
Journal of bacteriology, 08/2002, 4601-4611.

81. WORLD HEALTH ORGANIZATION
Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, surveillance and control
World Health Organization, 2003, -122p.

82. ZHAO et Al.
The complete genome sequence and proteomics of Yersinia pestis phage Yep-phi
J Gen Virol., 2010; 0: vir.0.026328-0v1-vir.0.026328-0

Sites consultés

83. CASTOR C, CAPEK I, SERVAS V, VAILLANT V.
Étude descriptive et prospective de l'incidence de la leptospirose en Aquitaine.
Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, février 2008, -21p. [en ligne] Disponible sur http:// www.invs.sante.fr consulté le 20/10/2010.

84. EUZEBY JP.
Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire. Leptospira, [en ligne]. Disponible sur http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/ll/tleptospira.html Consulté le 28/09/2010.

85. GLOBAL INVASIVE SPECIES DATABASE
Mus musculus, [en ligne]. Disponible sur : http://www.issg.org/database/species/ecology.asp?si=97 consulté le 25/10/2010.

86. INSTITUT FEDERATIF DE RECHERCHE 48 MARSEILLE
La peste – Yersinia pestis (2006) [en ligne] Disponible sur http://ifr48.timone.univ-mrs.fr/Fiches/Peste.html consulté le 29/11/2010.

87. INSTITUT PASTEUR
Rapport CNRL 2008, [en ligne]. Disponible sur : http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/RAweb_CNRL_08.pdf consulté le 04/10/2010.

88. MEYER C.
Dictionnaire des Sciences Animales, ed. sc., 2009, [en ligne]. Disponible sur http://dico-sciences-animales.cirad.fr/?url=http://dico-sciences-animales.cirad.fr/mots.php?nummot=15708 Consulté le 29/09/2010.

89. SAINT GIRONS I.
Génome de Leptospira interrogans Serovar icterohaemorrhagiae, [en ligne]. Disponible sur http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/Maps.html Consulté le 28/09/2010.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 8 Avril 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Marylène JUIF

Sujet :
Les zoonoses transmissibles du rat à l'Homme, conseils en officine.

Jury :
Président : **M. Pierre LABRUDE**
Docteur en Pharmacie, Professeur.
Directeur : **M. Jean-Marie BARADEL**
Docteur ès Sciences Pharmaceutiques.
Juges : **M. Jacques BARRAT**
Vétérinaire.
Mme Evelyne DUFRENOY
Docteur en Pharmacie.

Vu,

Nancy, le 1er mars 2011

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

M. Pierre LABRUDE — **M. Jean-Marie BARADEL**

Vu et approuvé,

Nancy, le 1er mars 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 10. 03. 2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3561.

N° d'identification :

TITRE

LES ZOONOSES TRANSMISSIBLES DU RAT A L'HOMME : CONSEILS EN OFFICINE.

Thèse soutenue le 8 Avril 2011

Par Marylène JUIF

RESUME :

Les rats sont pour les hommes des propagateurs de nombreuses maladies, notamment parmi les plus graves : la leptospirose, la choriomeningite lymphocytaire, le sodoku et la peste. Avec un nombre estimé de 10 milliards, les rats constituent un tiers de la population de mammifères du monde.

La leptospirose est une infection potentiellement mortelle due à une bactérie du genre *Leptospira* ; zooanthroponose ubiquitaire dont les rongeurs sont le principal réservoir et transmise accidentellement à l'homme.

Le sodoku est une infection du rat due à *Spirillum minus*, transmissible à l'Homme, le plus souvent par morsure. On la rencontre surtout au Japon et exceptionnellement en France.

La chorioméningite lymphocytaire est une maladie virale transmise par un arénavirus véhiculé par les rongeurs ; virus souvent méconnu d'infection congénitale sévère dont l'incidence de l'infection durant la grossesse reste imprécise.

La peste dont la bactérie responsable est *Yersinia pestis* ; a été l'une des maladies les plus mortifères de l'histoire de l'Humanité et elle n'a jamais pu être éradiquée.

Le pharmacien d'officine doit intervenir pour faire l'objet d'une large éducation sanitaire.

MOTS CLES : Zoonoses, Leptospirose, Chorioméningite lymphocytaire, Sodoku, Peste.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
M. Jean-Marie BARADEL	Laboratoire de Parasitologie et Mycologie, CHU Brabois	**Expérimentale**	□
		Bibliographique	×
		Thème	**2 - 6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**