

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 261

**LA LEPTOSPIROSE HUMAINE :
SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE AU MAROC**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Mohamed Alaa SOBHI

Né le 15 Mars 1992 à Settat

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Hémorragie – Ictère – Leptospira – Rats – Surveillance.

JURY

Mme. S. EL HAMZAOU

Professeur de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Mr. A. GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Mme. M. CHADLI

Professeur de Microbiologie

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

Mr. M. LAKRANBI

Médecin Epidémiologiste

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

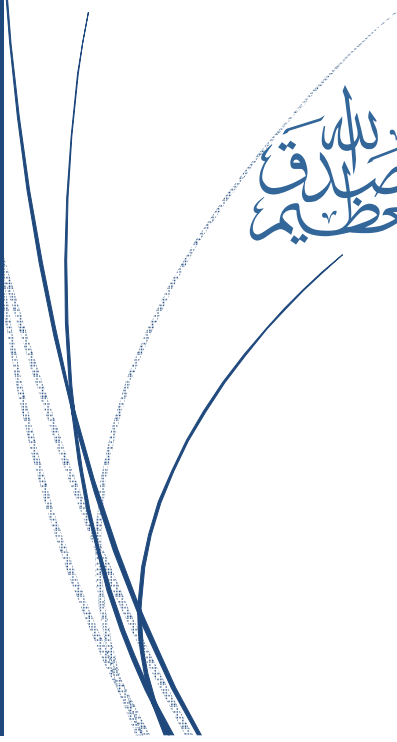
INVITE D'HONNEUR



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUY Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAFFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIK BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005 Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 O.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie biologique
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

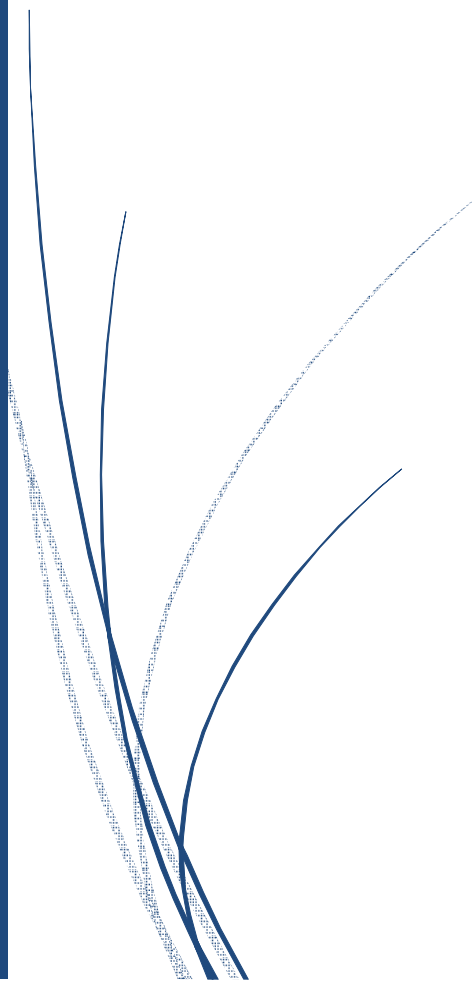
Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





DEDICACES



À ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

À
FEU SA MAJESTÉ LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.

À

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI

*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces Armées
Royales*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve son Royaume.

À
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HÉRITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde.

À

SON ALTESSE ROYALE

LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège.

À

TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Général

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect

et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major Abdelouahed BAITE

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Colonel ZEHNOUN

Commandant du groupement formation et instruction ERSSM

En témoignant de notre grand respect et notre profonde considération

Je dédie cette thèse à ... ✍

A ma très chère mère Jamila HERRADI

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours ce refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description. J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalisera à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et de mon respect les plus profonds.

Puisse ALLAH te préserver et faire de moi un médecin à la hauteur de ton espérance. Puisse ALLAH Tout Puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

Je t'aime énormément

A mon très cher père Mohamed SOBHI

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que tu trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

Je t'aime énormément

A ma chère sœur Sophia et sa petite famille

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège ainsi que vos deux filles Maroua et Safa et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

Je t'aime grande sœur

A ma sœur Rania et mon petit frère Anas

Je vous souhaite une bonne santé et un avenir plein de joie, de bonheur et de réussite dans votre vie personnelle et professionnelle. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

Je vous adore

A ma grand-mère maternelle Hajja Fatna

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection et tout l'amour
que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.

Je t'aime Mamiya

A ma chère fiancée Abir

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi.

*Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me
voulais toujours le meilleur.*

*Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Tu as partagé avec moi
les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie,
tu étais toujours à mes côtés, Je te remercie de ne m'avoir jamais déçu.*

Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect.

Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins.

Puisse le bon dieu nous procure santé et longue vie.

Je t'aime tant

A la mémoire de mes grands-parents paternels et mon grand-père maternel

*J'aurais tant aimé mieux vous connaître. Qu'ALLAH vous accueille en sa
sainte miséricorde.*

A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection la
plus sincère.*

A mes futures beaux-parents Egbal et Fouad Souissi

*Vous m'avez accueilli les bras ouverts. Je vous dédie ce travail en
témoignage de mon grand respect et mon estime envers vous.*

J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé

A tous les membres de la famille : Souissi et Semmar

A mes amis(es)

Mossab, Walid, Jamal, Amine, Mouad, Achraf, Hamza, Naoual et Hiba

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon
affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis
sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments
que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

*A tous mes collègues de la promotion 2010 de L'Ecole Royale de Service de
Santé Militaire*

*A tous mes collègues de la promotion 2010 de la Faculté de médecine et de
pharmacie de RABAT*

*Que Dieu tout puissant vous donne la force
d'exercer vos professions avec dignité.*

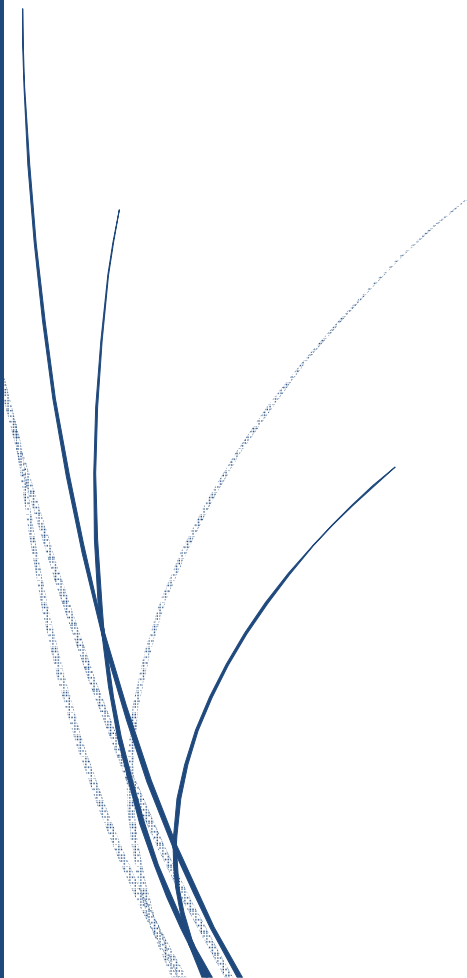
Je vous souhaite le succès et le bonheur dans votre vie.

A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer

*Je vous dédie ce travail et je
vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



REMERCIEMENTS





A mon maître et président de thèse

Mme le professeur Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

*Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de
cette thèse.*

*Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre.*

Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.



A mon maître et directeur de thèse

Mr le Professeur Yacine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité et disponibilité ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration.

Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines et vos qualités professionnelles ont fait de vous un exemple pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.



A mon maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger cette thèse.

*Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer nos
sincères remerciements et notre profond respect.*



A mon maître et juge de thèse

Mme le professeur Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

*Veuillez accepter, maître, l'expression de notre profond respect et de notre
reconnaissance.*



À mon maitre et juge de thèse

Mme le professeur Saida TELLAL

Professeur de biochimie

*Je vous remercie très sincèrement pour l'honneur que vous me faites en
siégeant parmi mon jury de thèse.*

Je suis particulièrement touché par votre accueil et votre sympathie.

Ayez l'assurance, cher Maître, de ma grande estime et mon admiration.



À mon cher Maître

Docteur Mohammed LAKRANBI

Médecin épidémiologiste

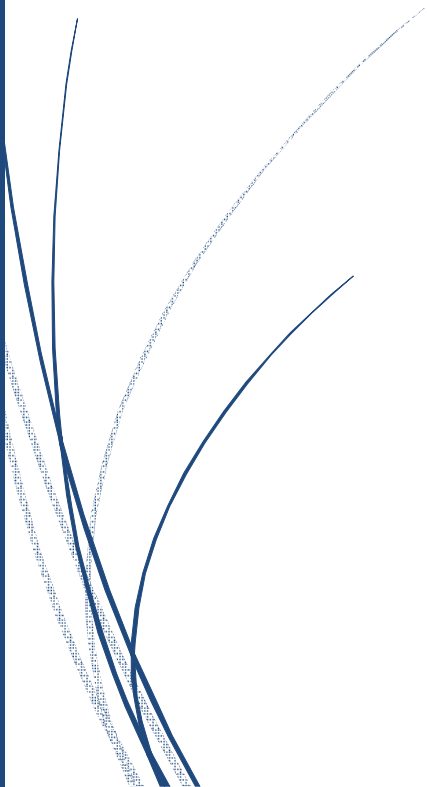
*Je suis particulièrement touché par votre sympathie et par la gentillesse
avec laquelle vous m'avez accueilli.*

Ayez l'assurance, cher Maître, de ma grande estime et mon admiration.

Je tiens à vous remercier pour le temps que vous m'avez consacré.



LISTE DES ABREVIATIONS

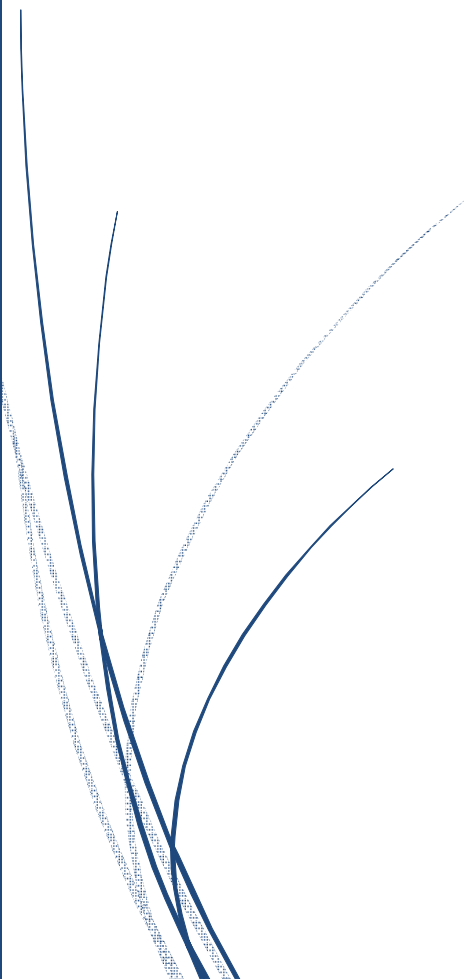


ABREVIATIONS

Ac	: Anticorps
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ALAT	: Alanine Aminotransferase
ARN	: Acide ribonucléique
ASAT	: Aspartate Aminotransferase
BAV	: Bloc Auriculo-ventriculaire
CDC	: Center for Disease Control
CIVD	: Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	: Cytomegalovirus
CRISPR	: Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats
DALYs	: Disability-Adjusted Life Years
DELM	: Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les Maladies
ECG	: Electrocardiogramme
EDTA	: Acide éthylène-diamine tétra-acétique
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMJH	: Ellinghausen – McCullough modifié par Johnsonet Harris
IgG	: Immunoglobuline G
IgM	: Immunoglobuline M

INH	: Institut National d'Hygiène
IPM	: Institut Pasteur du Maroc
ISTH	: International Society on Thrombosis and Haemostasis
kDa	: Kilo Dalton
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LERG	: Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group
LPS	: Lipopolysaccharide
MAT	: Microscopic agglutination test
OIE	: Office International des Epizooties
PAL	: Phosphatase alcaline
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PO	: Per os
RT-PCR	: Reverse transcription polymerase chain reaction
SDRA	: Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SNC	: Système nerveux central
TNF	: Tumor necrosis factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VM	: Virulence modifying
γGT	: Gamma-Glutamyl Transferase

LISTE DES ILLUSTRATIONS



LISTE DES FIGURES

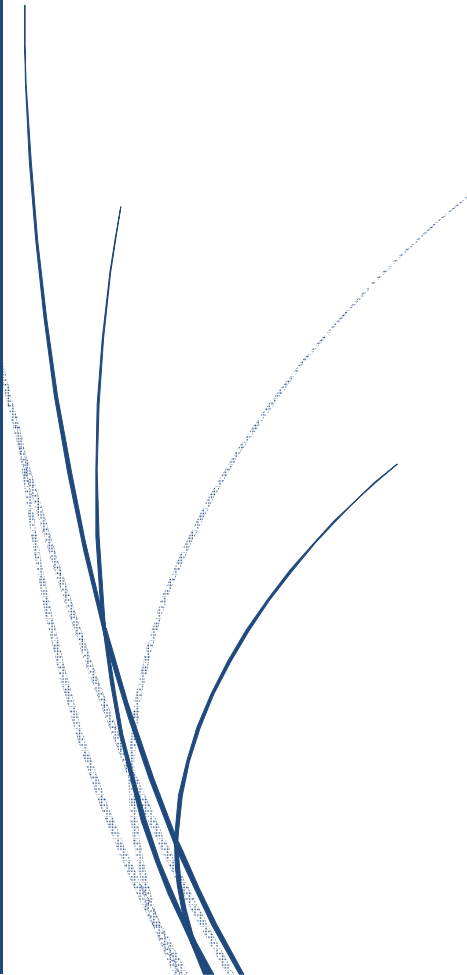
Figure 1 : Observation de leptospires en microscopie électronique	14
Figure 2 : Schéma montrant la morphologie interne des spirochètes	15
Figure 3 : Cycle d'infection de la leptospirose	23
Figure 4 : Incidence de la leptospirose dans le monde	27
Figure 5: Impact de la leptospirose en termes de nombre d'années de vie corrigé du facteur d'invalidité (DALYs) pour 100 000 habitants	28
Figure 6 : Aspect macroscopique d'une nécrose tubulaire hémorragique au cours de la leptospirose	40
Figure 7 : Ictère associé à une atteinte hémorragique (hématome orbitaire spontané).....	42
Figure 8 : Aspect macroscopique des lésions cardiaques humaines au cours de la leptospirose	43
Figure 9 : Paralysie faciale chez un patient porteur de leptospirose	44
Figure 10 : Détection des leptospires à partir de prélèvements sanguins par culture ou amplification génique	51
Figure 11 : Mise en évidence bactériologique des Spirochètes en microscope à fond noir dans les urines.....	53
Figure 12 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection.....	58
Figure 13 : Répartition annuelle de la leptospirose, Maroc 2005-2017	76
Figure 14 : Répartition du nombre de cas de leptospirose déclarés par région, Maroc 2005-2017	77

Figure 15 : Cartographie de la répartition des cas de leptospirose déclarés par région, Maroc 2005-2017	78
Figure 16 : Répartition des cas de leptospirose par milieu, Maroc 2005-2017 .	81
Figure 17: Répartition des cas de leptospirose par sexe, Maroc 2005-2017	82
Figure 18 : Répartition des cas de leptospirose par tranches d'âge, Maroc, 2005-2017	83
Figure 19 : Répartition saisonnière des cas de leptospirose, Maroc 2005-2017	84
Figure 20 : Répartition des cas de leptospirose selon la profession, Maroc, 2015-2017	86
Figure 21 : Répartition des cas de leptospirose selon la confirmation biologique, Maroc , 2005-2017	87
Figure 22 : Schéma du circuit de l'information épidémiologique sur la leptospirose	90

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification sérologique des espèces de <i>Leptospira</i>	9
Tableau II : Classification génomique des espèces de <i>Leptospira</i> reconnues en 2017	11
Tableau III : Animaux vecteurs de la leptospirose dans le monde	21
Tableau IV : Durée de vie des leptospires dans différents milieux de l'environnement	23
Tableau V : Répartition des cas de leptospirose en fonction de l'âge	24
Tableau VI : Incidence annuelle de la leptospirose dans le monde	30
Tableau VII : Score diagnostique proposé par l'OMS	47
Tableau VIII : Avantages et inconvénients du MAT et de l'ELISA dans le diagnostic sérologique de la leptospirose.....	59
Tableau IX : Avantages et inconvénients des différentes techniques diagnostiques de la leptospirose	60
Tableau X : Traitements antibiotiques et chimioprophylaxie au cours de la leptospirose	65
Tableau XI : Répartition des cas de leptospirose par province et préfecture	79

SOMMAIRE



PREMIERE PARTIE : LEPTOSPIROSE HUMAINE	1
INTRODUCTION	2
I. HISTORIQUE	5
II. EPIDEMIOLOGIE	7
1. Agent pathogène	7
1.1. Taxonomie et classifications	7
1.1.1. Classification sérologique	7
1.1.2. Classification génotypique	9
1.2. Caractères morphologiques et métaboliques	12
1.2.1. Morphologie.....	12
1.2.2. Métabolisme.....	13
1.3. Biochimie	16
1.4. Génomique bactérienne	16
1.5. Culture	17
1.6. Facteurs de virulence bactérienne	18
2. Réservoir	20
3. Modes de transmission	22
4. Réceptivité	24
5. Facteurs de risque d'exposition	25
6. Distribution géographique	26

6.1. Généralités	26
6.2. Situation sanitaire au monde	29
III. PHYSIOPATHOLOGIE	31
IV. ETUDE CLINIQUE	33
1. Forme commune (l'ictère fébrile à rechutes)	33
1.1. Incubation	33
1.2. Phase pré-ictérique	34
1.3. Phase ictérique (phase d'état ou phase immune)	35
1.4. Phase de rémission (entre le 10 ^{ème} et le 15 ^{ème} jour)	36
1.5. Phase de rechute (entre 15 ^{ème} et 20 ^{ème} jour)	36
2. Formes cliniques	37
2.1. Formes asymptomatiques : mises en évidence au cours des enquêtes épidémiologiques	37
2.2. Formes symptomatiques	37
2.2.1. Formes anictériques pseudo grippales :	37
2.2.2. Formes sévères	37
3. Formes selon le terrain	45
3.1. Leptospirose de l'enfant	45
3.2. Leptospirose de la femme enceinte.....	45
V. DIAGNOSTIC	46
1. Diagnostic clinique.....	46

2. Diagnostic microbiologique	48
2.1. Éléments non spécifiques	48
2.2. Diagnostic bactériologique direct	48
2.2.1. Prélèvements	49
2.2.2. Examen direct et colorations	52
2.2.3. Isolement par culture	53
2.2.4. Biologie moléculaire	54
2.3. Diagnostic bactériologique indirect : sérologie.....	54
2.3.1. Prélèvements	54
2.3.2. Test de micro-agglutination (MAT)	55
2.3.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	56
2.3.4. Test de macro agglutination sur lame avec antigène thermorésistant (TR)	57
2.3.5. Autres techniques	57
2.4. Identification des leptospires	61
2.4.1. Par sérotypage	61
2.4.2. Par biologie moléculaire	61
3. Diagnostic différentiel	62
3.1. Diagnostics urgents	62
3.2. Diagnostics moins urgents	63
3.2.1. Causes infectieuses	63

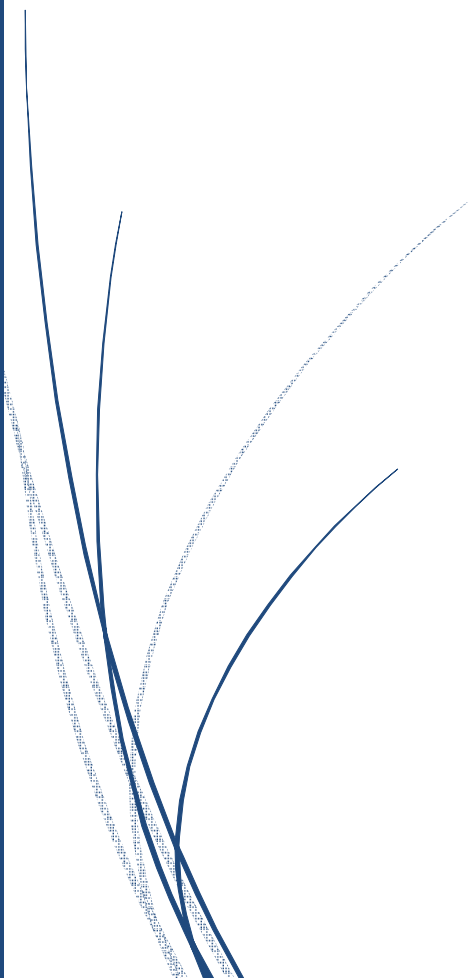
3.2.2. Causes non infectieuses	63
VI. TRAITEMENT	64
1. Traitement étiologique	64
1.1. Antibiothérapie	64
1.1.1. Formes non compliquées.....	65
1.1.2. Formes modérées et sévères	65
1.2. Traitement immunologique	66
2. Traitement symptomatique	67
2.1. Respiratoire.....	67
2.2. Rénale	68
2.3. Hématologique.....	68
2.4. Instabilité hémodynamique	68
2.5. Douleur	69
3. Surveillance	69
VII. PREVENTION	70
1. Protection des personnes exposées	70
2. Lutte contre les rongeurs, et contre la maladie chez les animaux domestiques.	70
3. Prophylaxie médicale	71
3.1. Prophylaxie vaccinale	71
3.2. Prophylaxie médicamenteuse	72

3.2.1. Chimio prophylaxie préexposition.....	72
3.2.2. Chimio prophylaxie post-exposition	72
4. Education sanitaire	73
DEUXIEME PARTIE : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ET	
SURVEILLANCE AU MAROC	75
I. Situation épidémiologique	76
1. Evolution de l'incidence annuelle de la leptospirose au Maroc de 2005 à 2017	76
2. Répartition géographique	77
3. Répartition par milieu	80
4. Répartition par sexe	81
5. Répartition par âge	82
6. Répartition saisonnière	83
7. Modes de contamination et profession	85
8. Confirmation	87
9. Evolution	87
II. Système actuel de la surveillance épidémiologique de la leptospirose au Maroc	88
III. Proposition des normes de surveillance épidémiologique de la leptospirose et de conduite à tenir devant un foyer épidémique	91
1. Normes de surveillance	91

1.1. Définition du cas	91
1.2. Classification du cas	93
2. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de leptospirose	93
CONCLUSION	96
RESUMES	98
ANNEXES	102
BIBLIOGRAPHIE	114



PREMIERE PARTIE : LEPTOSPIROSE HUMAINE



INTRODUCTION :

La leptospirose est une anthroponose bactérienne de répartition mondiale, ubiquitaire, qui est considérée, ces dernières années, comme l'une des principales maladies infectieuses re-émergentes. Selon les agences internationales, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et le Global Burden of Disease (GBD) on estime qu'il y a 1 million de cas de leptospirose par an, avec des taux de mortalité atteignant environ 60 000 individus dans le monde [1-4] .

Elle est provoquée par un groupe de bactéries appartenant de l'ordre Spirochètes, famille *Leptospiracea*. Le genre *Leptospira* est constitué d'espèces pathogènes et intermédiaires, responsables respectivement de la leptospirose grave et bénigne et d'espèces saprophytes non pathogènes. Il existe plus de 250 sérovars identifiés dans 24 sérogroupes différents. Les *Copenhageni* et *Icterohaemorrhagie* sont les sérovars les plus pathogènes et les plus répandus chez les humains dans les milieux urbains [4-6].

Les zones les plus touchées sont celles présentant des conditions climatiques de type tropicales ou subtropicales (Asie du Sud et du Sud-Est, Caraïbes, Amérique centrale, Océanie et Afrique sub-saharienne) où l'incidence varie de 13 à 150 cas pour 100 000 habitants par an [6]. L'infection se produit principalement par l'exposition au sol ou à l'eau contaminée par l'urine des mammifères infectés.

Chez l'homme, les symptômes sont très variables allant d'un état subclinique caractérisée par de la fièvre, des frissons, des maux de tête et des myalgies à des formes plus sévères, telles que le syndrome de Weil et le syndrome hémorragique pulmonaire sévère [1]. Les manifestations sévères de la

leptospirose atteignent environ 10 à 50% de mortalité chez les adultes âgés de 30 à 40 ans [7]. Le tropisme hépatosplénique (hépatonéphrite ou maladie de Weil) induit la leptospirose ictérohemorragique. D'autres organes peuvent être touchés : poumon, muscle, cœur, système nerveux central (SNC) ou œil, classant la leptospirose parmi les maladies systémiques. Ainsi, un score diagnostic établi par l'OMS a été proposé pour tenir compte de l'extrême polymorphisme clinique de la maladie.

Au Maroc, malgré que ce soit une maladie à déclaration obligatoire (MDO) selon l'arrêté du ministre de la Santé n°683-95 du 31 mars 1995 ; la déclaration des cas de leptospirose est sous-estimée. Les données de la Direction de l'Epidémiologie et de Lutte contre les Maladies (DELM), entre 2005 et 2017, rapporte 372 cas de leptospirose, avec une incidence moyenne estimée à 0.1/100000 habitants. Les régions Rabat-Salé, Tanger-Tétouan-Al Hoceima et Fès-Meknès représentent les zones les plus à risque avec 74% des cas enregistrés, quant au mode de contamination, il est principalement professionnel (42.4%), le taux de létalité était de 17.7%.

Son système de surveillance est essentiellement passif basé sur la déclaration obligatoire, ce qui lui donne un caractère subjectif en raison du grand polymorphisme clinique en l'absence d'une définition des cas bien établie, des critères épidémiologiques, cliniques et de laboratoire. Enfin l'absence d'une fiche de renseignements cliniques spécifique à cette maladie induit une déperdition des données cliniques et paracliniques permettant de mieux évaluer les particularités de la maladie dans notre pays.

Ainsi les objectifs de notre travail sont :

- Etudier les caractères bactériologiques, épidémiologiques et cliniques de la leptospirose et aussi mettre en exergue les différentes options thérapeutiques et préventives de cette maladie.
- Etudier la distribution géographique de la leptospirose au Maroc
- Analyser le système de surveillance actuel et connaître ses principales défaillances.
- Proposer un système de surveillance performant afin de limiter l'impact, de cette pathologie ré émergente, aussi bien sur la santé humaine que sur l'économie.

I. HISTORIQUE :

Sur le plan clinique, les premières individualisations de la maladie datent des années **1880**. **Adolf Weil** en Allemagne et **Mathieu** en France complètent indépendamment la description du tableau clinique en entité pathologique en 1886.

En **1907**, **Stimson** observe des Spirochètes *Interrogans* dans les reins d'un patient décédé d'un ictère fébrile [1, 8, 9] .

En **1915**, deux auteurs japonais, **Inada** et **Ido** isolent *Spirochaeta icterohaemorrhagiae* et leurs anticorps spécifiques dans le sang de mineurs présentant un ictère infectieux et montrent le rôle du rat comme source d'infection humaine [10].

Ce sera ensuite la 1^{ère} guerre mondiale de **1914-1918**, dont les tranchées sont creusées dans ce foyer de leptospirose que sont les Ardennes, qui fera émerger cette spirochètose. Des allemands isolent tout d'abord en région parisienne la souche RGA qui sera longtemps la souche de référence du séro groupe *ictérohémostatique* et de l'espèce *Interrogans* [11]. **Stokes** fera de même sur le front britannique en Belgique, puis **Martin et Pettit** dont l'une des premières souches « *Verdun* » entre aujourd'hui encore dans la composition du vaccin fait en France [12, 13]. En **1917**, **Nuguchi** crée le terme *Leptospira* pour remplacer celui plus général de *Spirochaeta* [1, 8, 9].

En **1918**, **Martin et Pettit** démontrent la présence d'anticorps agglutinants dans le sérum des malades et décrivent la réaction d'agglutination lyse restant la plus performante après avoir été rebaptisé « micro agglutination test », toujours méthode de référence pour le diagnostic sérologique de la maladie.

Enfin, au **Maroc**, la leptospirose a été évoquée pour la première fois par **Melnotte et Farjot** qui ont signalé 7 cas de *spirochètes* ictéro-hémorragique à Fès en **1927**, et c'est entre **1950** et **1962** que le maximum de travaux et de recherches sur la leptospirose ont été menés sous la direction du Docteur **Blanc** avec la participation de **Mailloux** et de **Kolochine Erber** [14].

Historiquement, la forme considérée comme la plus grave a été décrite par Weil en **1886** et associée ictère et insuffisance rénale aiguë (Weil 1886). Cette association assez évocatrice de leptospirose, à présent dénommée syndrome de Weil (Weil's disease pour les anglophones), serait associée à une mortalité supérieure à 50%. Néanmoins, le syndrome de Weil n'est pas l'apanage des formes graves de leptospirose : les patients peuvent décéder suite à une détresse respiratoire, un choc hémodynamique, une atteinte neurologique centrale, sans pour autant présenter un ictère ou une atteinte rénale avancée. Actuellement la dénomination de syndrome de Weil semble utilisée pour toutes les formes graves de leptospirose, dépassant la définition initiale de forme hépatorénale sévère.

II. EPIDEMIOLOGIE :

1. Agent pathogène :

1.1. Taxonomie et classifications :

La leptospirose est causée par des agents infectieux bactériens du genre *Leptospira*, famille des *Leptospiraceae*.

Ces bactéries sont de la famille des spirochètes (phylum Spirochaetes) au même titre que les agents de la maladie de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) et de la syphilis (*Treponema pallidum*).

Le genre *Leptospira* comporte trois catégories de bactéries : saprophytes, pathogènes et intermédiaires. Les premières ne sont pas responsables de pathologies humaines ou animales contrairement aux secondes, et les dernières n'ont pas été démontrées comme pathogènes expérimentalement.

Pour chacune de ces catégories plusieurs espèces ont été identifiées, que ce soit selon les méthodes historiques sérologiques avec des sérogroupes regroupant des sérovars, ou selon les méthodes plus récentes de génomiques. On peut citer pour les plus connues : *L. biflexa* pour le groupe saprophyte, *L. interrogans*, *L. kirschneri* et *L. borgpetersenii* pour le groupe pathogène. Ces deux méthodes de classification, sérologique et génomique, ne sont pas superposables comme détaillé ci-dessous.

1.1.1. Classification sérologique :

Qui distingue sur des critères phénotypiques, deux espèces dans le genre *Leptospira* ; *L.biflexa*, saprophyte, et *L.interrogans* pathogène. Au sein de

chaque espèce plusieurs sérovars sont identifiés sur des critères sérologiques définis par le test de micro agglutination (MAT) [1, 8, 9, 14-16].

La classification sérologique (Tableau I) repose sur l'identification phénotypique des antigènes bactériens à l'aide d'anticorps issus de sérums selon la technique de micro agglutination. Les antigènes reconnus sont donc sur la paroi bactérienne et principalement issus du lipopolysaccharide (LPS). Le sérogroupe le plus connu est *L.interrogans* sérovar *Icterohaemorrhagiae*, dont le nom illustre bien un tableau clinique répandu de la maladie associant alors ictère et saignements, notamment pulmonaires.

Cette classification est complexe car plus de 300 sérovars ont été décrits, et surtout plusieurs espèces peuvent correspondre à un même sérogroupe, tandis que certains sérovars correspondraient à une même espèce selon les données issues de la génomique [1, 17].

Cette taxonomie traditionnelle présente de nombreux inconvénients : l'identification en est coûteuse, lourde, lente et complexe, ce qui la réserve aux seuls laboratoires de référence, qui bien souvent exigent plusieurs mois pour parvenir à affirmer le sérovar. Elle reste cependant très utilisée car elle est étroitement liée à la méthode sérologique qui, actuellement encore, permet le plus le diagnostic.

Tableau I : Classification sérologique des espèces de *Leptospira* [17]

Species	Serogroup	Serovar	Strain
Pathogenic			
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Fiocruz LI-130
<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroe	Sejroe	M84
<i>L. weilii</i>	Celledoni	Celledoni	Celledoni
<i>L. santarosai</i>	Tarassovi	Atlantae	LT81
<i>L. alexanderi</i>	Manhao	Manhao 3	L 60
<i>L. alstonii</i>	ND	Sichuan	79,601
<i>L. kmetyi</i>	ND	ND	Bejo-Iso 9
Intermediate			
<i>L. wolffii</i>	ND	ND	Korat-H2
<i>L. licerasiae</i>	ND	Varillal	VAR010
<i>L. inadai</i>	Tarassovi	Kaup	LT64-68
<i>L. fainei</i>	Hurstbridge	Hurstbridge	BUT6
<i>L. broomii</i>	Undesignated	ND	5399
Saprophytes			
<i>L. wolbachii</i>	Codice	Codice	CDC
<i>L. meyeri</i>	Semaranga	Semaranga	Veldrat
<i>L. biflexa</i>	Semaranga	Patoc	Patoc 1
<i>L. vanthielii</i>	Holland	Holland	WaZ Holland
<i>L. terpstrae</i>	ND	ND	LT 11-33
<i>L. yanagawae</i>	Semaranga	Saopaulo	Sao Paulo

ND: not determined.

1.1.2. Classification génotypique :

Basée sur l'étude des séquences d'ADN, en particulier l'ARN ribosomal 16S (locus rrs2), définit douze nouvelles espèces divisées en trois groupes bien différenciés de leptospires [1, 8, 9, 16, 18-21]:

- Les leptospires saprophytes représentés par trois espèces : *L.biflexia*, *L.meyeri* et *L.wol* ;
- Les leptospires pathogènes et ;

-Un groupe de leptospires intermédiaires composé de deux espèces : *L. inadai* et *L. fainei* [9] (Tableau II)

Cette taxonomie moderne, scientifique, établie suivant les normes unanimement reconnues en bactériologie s'est difficilement imposée chez les leptospirologues. Elle identifie à l'heure actuelle 22 espèces (ou génomo-espèces) d'après la dernière mise à jour établie et les publications récentes décrivant une autre espèce pathogène identifiée chez l'homme sur l'île de Mayotte : *L. mayottensis* [22-25]. Elle a comme supports les sérovars, dont près de 300 ont été regroupés dans les espèces pathogènes ou « intermédiaires » [21, 26].

Enfin, elle a permis de donner un support moléculaire au concept de sérovar. Désormais, les sérovars peuvent être identifiés rapidement et à moindre coût par des méthodes objectives permettant reproductibilité et comparaison inter laboratoires, et détectant les hétérogénéités dans les collections [27-30]. En effet, il est possible à tout laboratoire de les pratiquer, car les réactifs sont commercialisés et la nécessité de posséder une collection complète de sérovars est remplacée par la comparaison à des bases de données [31]. Ces méthodes génomiques permettent d'identifier, selon les cas, espèces, sérovars ou une approche des deux [27, 29, 30]. Seul le séro groupe ne trouve pas sa place dans cette taxonomie : des sérovars appartenant au même séro groupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces, et une même espèce peut comporter de nombreux séro groupes.

Tableau II : Classification génomique des espèces de *Leptospira* reconnues en 2017 [32]

Espèces pathogènes (groupe I)	Espèces pathogènes intermédiaires (groupe II)	Espèces saprophytes (groupe III)
<i>L. interrogans</i>	<i>L. inadai</i>	<i>L. biflexa</i>
<i>L. kirschneri</i>	<i>L. broomii</i>	<i>L. wolbachii</i>
<i>L. borgpetersenii</i>	<i>L. fainei</i>	<i>L. meyeri</i>
<i>L. santarosai</i>	<i>L. wolffii</i>	<i>L. vanthielii</i>
<i>L. noguchii</i>	<i>L. licerasiae</i>	<i>L. terpstrae</i>
<i>L. weilii</i>		<i>L. idonii</i>
<i>L. alexanderi</i>		<i>L. yanagawae</i>
<i>L. kmetyi</i>		
<i>L. alstonii</i>		
<i>L. mayottensis</i>		

Il existe de nombreuses discordances entre les méthodes de classification génomiques et sérologiques. Certaines souches classifiées pathogènes selon la première méthode ont été historiquement identifiées comme saprophytes selon la seconde, et inversement [1].

La classification génomique devrait être utilisée à l'avenir afin de permettre de faciliter les comparaisons entre études, d'améliorer les connaissances sur l'épidémiologie et la physiopathologie de la maladie [24, 25]. En effet, au-delà de la classification, les connaissances issues de la génomique permettent à présent d'identifier les gènes qui sont associés à la pathogénicité des souches grâce à la génomique comparative.

1.2. Caractères morphologiques et métaboliques :

1.2.1. Morphologie

Les leptospires sont des bactéries allongées de 6 à 20 μm de long et fines de 0,1 à 0,15 μm de large. Elles ont un aspect hélicoïdal, ou spiralé, et peuvent avoir un aspect recourbé aux deux extrémités leur conférant un aspect de crochet ou de point d'interrogation ayant valu le nom de genre *L. interrogans* (Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

Tout comme les bactéries à Gram négatif, les leptospires ont deux membranes : interne (ou cytoplasmique) à laquelle est accolée le peptidoglycane, et externe qui comporte le LPS et les protéines de membrane. Entre ces deux membranes se trouvent 2 flagelles périplasmiques (ou endoflagelles) indépendants qui assurent la mobilité de la bactérie (Figure 2). Celle-ci est ainsi capable de se mouvoir dans des milieux visqueux, ou encore sur le sol en milieu humide par des mouvements de type reptation [33].

La composition de la membrane externe, les particularités des flagelles internes font des leptospires des bactéries uniques en comparaison aux bactéries à Gram négatif en général, mais aussi des autres spirochètes. Par exemple le LPS des leptospires a une composition particulière qui le distingue des LPS des autres genres bactériens [34, 35]. Cette singularité a possiblement des conséquences en termes de physiopathologie pour le pouvoir pathogène (virulence, fonction d'endotoxine) et la reconnaissance du microorganisme par l'hôte [36].

1.2.2. Métabolisme

La bactérie est aérobie obligatoire avec une croissance optimale à 28-30°C. Cette température est celle utilisée pour cultiver la bactérie in vitro sur milieux spéciaux à des fins de diagnostic ou de recherche, mais la bactérie peut survivre à des températures plus extrêmes : 37°C pour les pathogènes et 10-13°C pour les saprophytes de l'environnement [33]. Cette température optimale de pousse explique que la bactérie soit plus fréquemment responsable d'infections dans les milieux tropicaux. Certaines souches pathogènes peuvent de plus survivre plusieurs semaines ou mois dans l'environnement et ainsi maintenir des cycles de ré infestation d'hôtes plus facilement. Le génome bactérien code pour tous les gènes de synthèse des acides aminés, de la machinerie de synthèse des acides nucléiques, ainsi que différentes vitamines utiles au métabolisme protéique. Bien que la bactérie soit capable de réaliser un métabolisme complet des glucides, elle tire sa principale source d'énergie de la beta-oxydation des acides gras à longues chaînes issus de l'environnement.

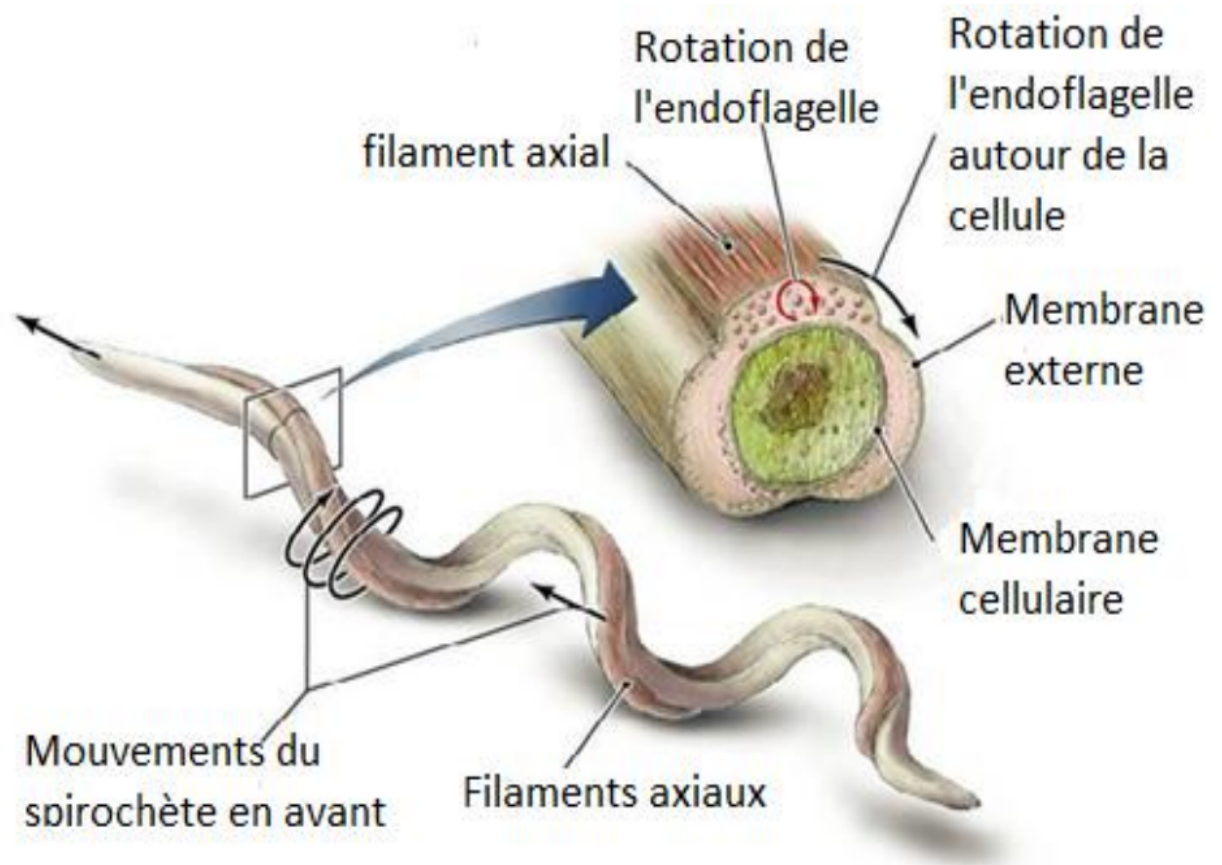


Figure 1 : Observation de leptospires en microscopie électronique [17]

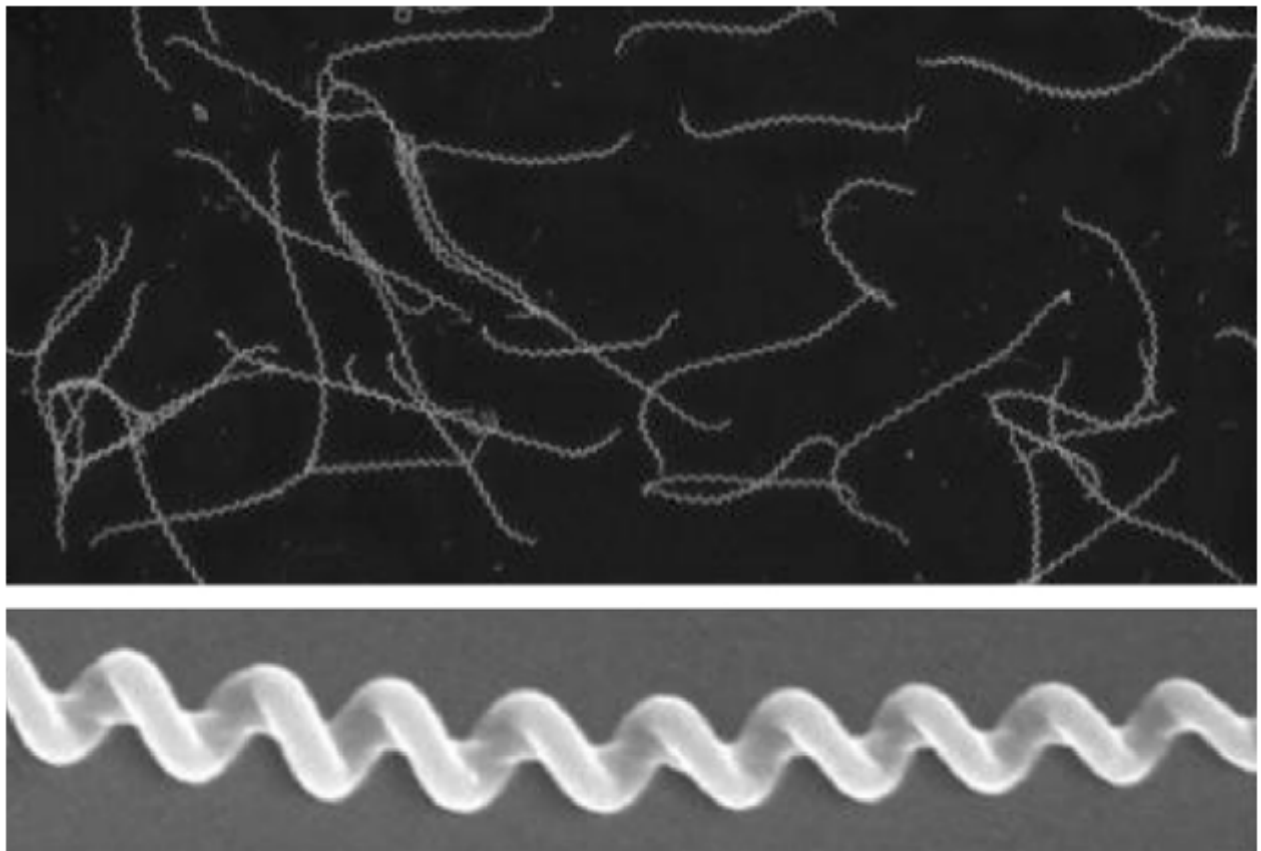


Figure 2 : Schéma montrant la morphologie interne des spirochètes [37]

1.3. Biochimie :

La membrane externe, fragile, est constituée de protéines, de lipides et du LPS, non toxique. Certaines protéines immunisantes de la membrane ont été caractérisées [38]. Sous l'espace périplasmique se trouve la paroi (en réalité souple) formée du peptidoglycane, comportant de l'acide muramique et du diaminopimélate comme acide aminé [39]. Les deux flagelles insérés dans le peptidoglycane comportent une partie axiale, une gaine et les éléments de l'insertion. Un gène *flaB* a été cloné, il code une protéine de 32 kDa formant le centre du flagelle, un gène *flaA* code la « gaine » [40] .

Les protéines de leptospires sont observées mais peu ont été localisées ou même identifiées. Récemment, cependant, plusieurs ont été décrites et étudiées : une protéine de choc thermique de 64Kda homologue de GRoEL [41]. De même, Dnak, protéine de 72Kda, a été identifiée. L'endoflagelle comporte plusieurs protéines de 34 à 36 Kda, formant le core de la gaine, ainsi que d'autres pièces [42]. Les lipides sont importants en quantité (15–25 %) et parfois de nature inhabituelle, mais leur composition reflète en partie celle du milieu de culture.

La présence de lipoprotéines est notable. Les polysaccharides sont de constituants essentiels jouant probablement un rôle important dans l'immunité (LPS) et la virulence (peptidoglycane).

1.4. Génomique bactérienne :

La taille du génome varie entre 3,9 et 4,6 Mb selon les espèces. La bactérie comporte deux chromosomes circulaires, l'un de grande taille, l'autre nettement plus réduit : 4,3 Mb et 350 kb respectivement pour *L. interrogans*. Pour les souches saprophytes il existe un troisième réplicon circulaire supplémentaire de 74 kb [43].

Les génomes de plusieurs bactéries ont été séquencés, au sein des 3 classes de leptospires : pathogéniques (*L. borgpetersenii*, *L. interrogans*, *L. santarosai*) intermédiaires (*L. licerasiae*) et saprophytes (*L. biflexa*) [43].

L'analyse comparative permet de mettre en évidence les gènes communs aux 3 groupes, mais aussi ceux qui diffèrent et indiquent d'éventuels facteurs de virulence, de métabolisme entre autres. Ainsi *L. borgpetersenii* a un génome amputé de 700 kb par rapport à *L. interrogans* : les gènes concernés seraient ceux participant au métabolisme des nutriments pour l'aide à la survie prolongée dans l'environnement. Il en résulterait que la génomo-espèce *L. borgpetersenii* aurait un désavantage de maintien en dehors des hôtes habituels et nécessiterait un cycle de transmission hôte-hôte plus direct [44].

1.5. Culture :

La culture des leptospires est longue et difficile. Elle nécessite des acides gras à longues chaînes généralement fournis par des Tweens, des vitamines B1 et B12, du fer ferreux, et de l'ion ammonium comme source d'azote. Le milieu le plus souvent utilisé est le milieu Tween-albumine ou milieu EMJH (Ellinghausen – McCullough modifié par Johnson et Harris) qui est commercialisé. La croissance est appréciée par une observation des cultures au microscope à fond noir.

Les leptospires se développent préférentiellement à 30°C :

- Pour les sérovars pathogènes, la culture s'arrête au-dessous de 13°C et se poursuit jusqu'à 37°C ; le temps de génération est de 8 à 12 heures.
- Les sérovars saprophytes se cultivent à 13°C et leur temps de génération est de 4 à 5 heures.

La mobilité s'accroît avec la viscosité du milieu, mais l'hypertonie leur est défavorable. Le temps de doublement en condition optimale est de 6 à 8 heures et la densité atteint 10^9 /ml. La culture sur milieu solide est très lente (colonies en une vingtaine de jours au minimum).

Les leptospires n'incorporent pas les bases pyrimidiques et l'adjonction de 5-fluoro-uracile (100µg/ml) est mise à profit pour rendre partiellement sélectifs les milieux de culture.

1.6. Facteurs de virulence bactérienne :

L'approche génétique constitue un tournant dans la compréhension de la maladie. Les outils génétiques accessibles à présent ont permis de faire avancer rapidement les connaissances sur la physiologie des leptospires, leurs potentiels facteurs de virulence, ainsi que les mécanismes de phylogénie à l'échelle de larges territoires et d'adaptation à un ou plusieurs hôtes [25, 45].

Parmi les outils utilisés ces 2 dernières décennies, on peut citer ceux de la mutagenèse aléatoire et dirigée associés à l'étude de la virulence *in vitro* et sur des modèles animaux. La perte de fonction des gènes mutés est corrélée à la modification du phénotype au sens large, incluant les fonctions bactériennes telles que motilité, métabolisme, adhésion et infiltration au sein des tissus de l'hôte. Néanmoins ces travaux sont complexes et peu rentables sur le genre *Leptospira* contrairement aux bactéries plus « conventionnelles » notamment à cause des conditions de culture fastidieuses [43]. Du fait d'un nombre croissant de génomo-espèces séquencées et des capacités d'analyse actuelles de ces métadonnées, les chercheurs ont pu commencer à procéder à des analyses comparatives [45].

L'étude récente de Fouts et coll, illustre très bien cette mise à profit pour *Leptospira*. Dans ce travail de large ampleur, les auteurs ont repris les génomes des bactéries complètement ou partiellement séquencées et les ont analysés en catégorisant les gènes selon l'appartenance à des groupes pathogéniques ou saprophytes [25].

Les principaux enseignements issus de cette étude remarquable sont :

- Les *Leptospira* pathogènes possèdent une meilleure expression du système CRISPR/Cas (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats ou courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées), suggérant que ce système de réparation de l'ADN leur confère un atout pour la virulence et explique potentiellement les difficultés à générer des mutations dirigées.

- La confirmation de certains éléments associés à la pathogénicité des leptospires, tels que des systèmes de sécrétion protéiques, des molécules d'adhésion, des facteurs de mobilité et chimiotactisme. Le travail a aussi permis la découverte de nouveaux éléments prometteurs : nouveau gène de virulence VM (pour virulence modifying), mécanismes spécifiques de modifications et sécrétions de protéines et lipoprotéines.

- D'un point de vue phylogénique : d'après les prédictions basées sur les gènes concernant le métabolisme bactérien, les leptospires pathogènes ont pu s'adapter à certains hôtes mammifères et à l'environnement grâce à la présence de gènes concernant le métabolisme des porphyrines, de la vitamine B12 et de l'acide sialique. Ce travail vient renforcer la classification génomique des bactéries du genre *Leptospira* telle que décrite au Tableau **Tableau II** II.

2. Réservoir :

En tant que zoonose la leptospirose est transmise soit directement entre deux animaux, soit indirectement par le biais de l'environnement : eau ou sols contaminés.

Classiquement on distinguait 2 modèles d'infection :

- Certains animaux peuvent présenter une infestation chronique, avec portage de leptospires qui persistent au sein des tubules rénaux (hôtes réservoirs) ;
- D'autres sont considérés comme des hôtes accidentels et présentent généralement des signes d'infection aiguë sans portage chronique.

Les animaux porteurs sains sont d'excellents vecteurs de la bactérie car elle s'y réplique et elle est disséminée régulièrement dans l'environnement au travers des urines excrétées. Ceci est particulièrement vrai pour les rats qui sont l'hôte emblématique de la leptospirose, parfois appelée « **maladie des rats** ».

Néanmoins de nombreux autres réservoirs ont été démontrés parmi les animaux domestiques et sauvages : chiens, bétail, chauve-souris, rongeurs terrestres, etc. ceci explique la présence de la bactérie sur tous les continents et quasiment toutes les latitudes [6].

Néanmoins cette distinction d'hôtes accidentels et réservoirs asymptomatiques n'est pas toujours si claire et le paradigme a évolué. En effet certains modèles animaux classés comme réservoirs peuvent être infectés de manière bruyante et succomber à l'infection, tel les hamsters [46]. A contrario il a été retrouvé un portage rénal (excrétion urinaire en fait) chez l'être humain à distance de toute infection aiguë [47].

Tableau III : Animaux vecteurs de la leptospirose dans le monde [48]

PAYS/TERRITOIRE	ANIMAUX PORTEURS
Argentine	Rats, porcs, chiens
Australie	Bovins, rats, souris, porcs, rongeurs indigènes, cochons sauvages, marsupiaux, moutons
Barbade	Chiens, rats, souris
Belgique	Rats, porcs, bovins, chevaux, chiens
Bénin	Rats, porcs, souris, bovins, renards
Brésil	Rongeurs, chiens, porcs, souris
Bulgarie	Porcs, rats, bovins
Canada	Bovins, chiens, porcs, mouffettes, souris
China – Chine	Souris, porcs, rats, buffles, chiens, bovins
Costa Rica	Rats, porcs, chèvres, bovins
France	Rats, souris, buffles, porcs, chiens, chevaux, bovins
Allemagne	Bovins, chevaux, moutons, porcs, chiens
Grèce	Chiens
Hongrie	Rats, rongeurs, souris, porcs
Inde	Rats, bovins, rongeurs, rats géants, porcs, chiens, chats
Iran	Bovins, buffles, moutons, rats, chameaux
Irlande	Chiens
Italie	Souris, rats, bovins, porcs, sangliers, chiens
Japon	Rats, souris, porcs, chiens, chèvres
Malaisie	Rats, bovins, buffles, porcs
Pays-Bas	Rats, souris, bovins, musaraignes, chiens, renards, hérissons
	Rongeurs, bovins, chevaux, porcs
Nouvelle-Calédonie	Bovins, porcs, chiens, moutons, opossums, rats
Nouvelle-Zélande	Bovins, rongeurs, porcs
Nigéria	Chiens, porcs, rongeurs, bovins
Portugal	Rongeurs
République de Corée	Rats, souris, porcs, chevaux, ânes
Roumanie	Bovins, porcs, chiens, rats, rongeurs
Russie	Rats, chiens, ratons laveurs, cerfs
Seychelles	Porcs, souris, rongeurs, rats
Slovaquie	Rats, chiens, porcs, bovins
Suriname	Rats, porcs, lapins
Suisse	Rats, chiens
Thaïlande	Bovins, moutons, chiens, chèvres
Turquie	Bovins, rats
Royaume-Uni	Bovins, porcs, ratons laveurs, chiens, rats
USA	Porcs, chiens, rats, bovins
Viet Nam	Bovins
Zimbabwe	

3. Modes de transmission :

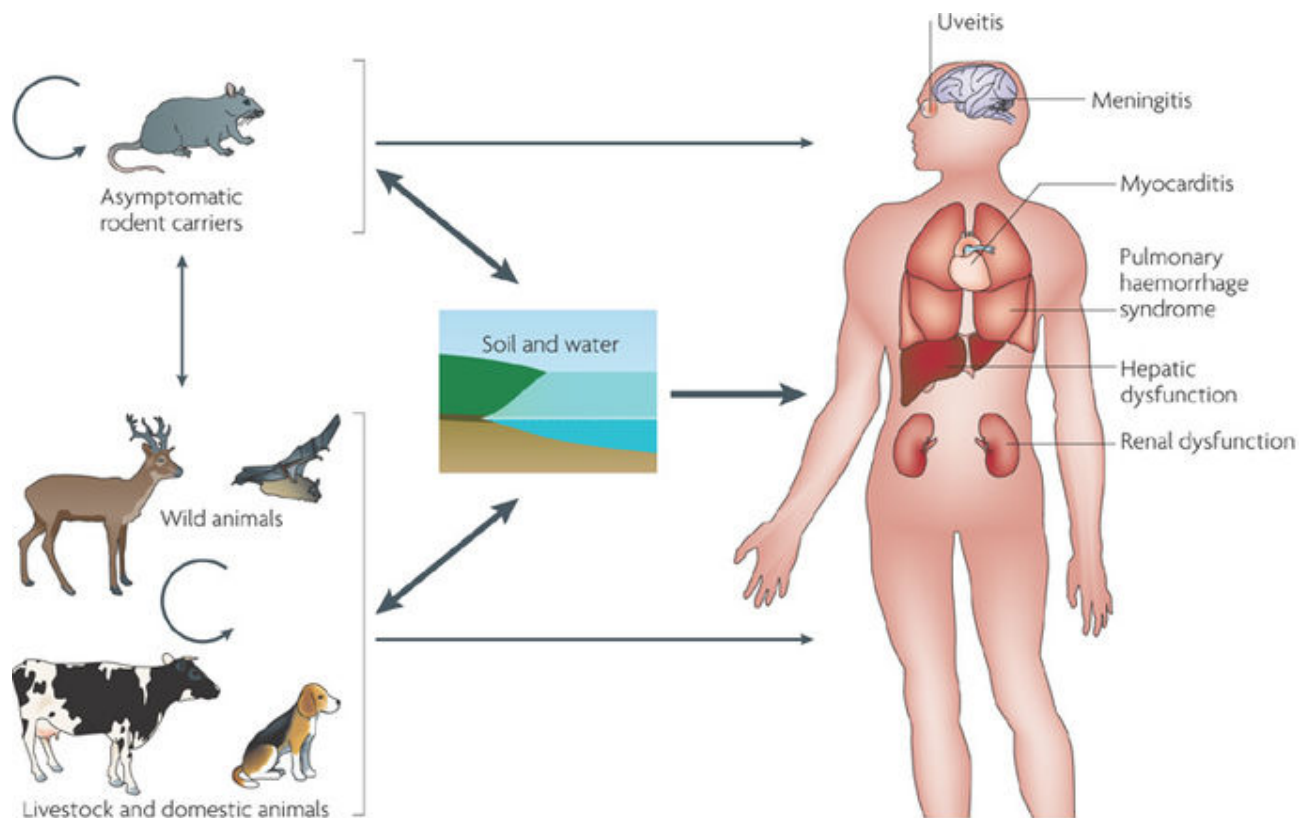
En zone tempérée, la transmission est maximale en été et en automne alors qu'en zone intertropicale, celle-ci est quasi continue.

Les animaux infectés disséminent les leptospires dans l'environnement par voie urinaire, exposant ainsi tout animal sensible à la maladie, à une contamination [8,14].

L'homme s'infecte soit par voie directe (morsure d'un rat ou contact direct avec les urines des rongeurs) mais surtout, par voie indirecte (Figure 3) dans un environnement souillé par les urines d'un animal infecté : L'eau, et les surfaces contaminées par les urines des animaux porteurs ; la bactérie étant résistante dans les milieux naturels, notamment humides et dont le pH est neutre ou légèrement alcalin [2, 49]. Ainsi, le taux de survie des leptospires varie d'un milieu à l'autre (Tableau IV). Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain par les muqueuses intactes telles la conjonctive, la muqueuse nasopharyngée, ou les poumons, en cas d'inhalation d'eau, et à la faveur de plaies ou d'excoriations même minimales de la peau (peau saine macérée ou ramollie par l'eau) [49]. Chez les animaux, les mêmes voies de contaminations sont fonctionnelles mais peut s'y ajouter, chez le bétail et notamment les porcs, une transmission vénérienne ou congénitale. La transmission interhumaine est exceptionnelle, que ce soit par voie urinaire, sexuelle ou via l'allaitement ou transplacentaire.

Tableau IV : Durée de vie des leptospires dans différents milieux de l'environnement

Eau de robinet, pH 5	2 jours
Eau de robinet, pH 7	28 jours
Eau de mer	18 à 24 heures
Ordures	10 jours
Sol mouillé	35 jours
Sol saturé d'urines	06 moi



Nature Reviews | Microbiology

Figure 3 : Cycle d'infection de la leptospirose [50]

4. Réceptivité :

Comme toute maladie bactérienne, la leptospirose n'offre pas d'immunité robuste. Ainsi, tout individu, qu'il soit jeune ou adulte peut être affecté par la leptospirose (*Tableau V*). Ceci est plutôt lié aux activités de loisir au contact de l'eau ou à la lisière des bois ou lié à certaines professions masculines telles que les agriculteurs et les égoutiers.

Mais, plusieurs études ont montré des taux de prévalences identiques chez les hommes et les femmes [48, 51]. Une des explications évoquées serait que les hommes et les femmes sont également exposés mais que les hommes développeraient une forme clinique de la maladie, alors que les femmes développeraient une forme asymptomatique [9, 15].

Tableau V : Répartition des cas de leptospirose en fonction de l'âge [16]

<i>Auteurs</i>	<i>Âges moyens et extrêmes</i>
A. Nardone et coll (2000)	42 ans (9 - 75)
Z.Mazzar et coll (2001)	37.5 ans (20 - 72)
Houpikian et coll (2002)	46ans (10 - 87)
Panaphut et coll (2002)	38 ans
P.D. Brown et coll (2003)	48.5 ans (21 et 76)
D. Laurent et coll (2003)	41 ans (17 - 69 ans)
A. Borel et coll (2004)	59 ans.
F. Agésilas et coll (2005)	14 ans (9 - 17)
M.L.Vieira et coll (2006)	49.5 ans (25 - 74)
Lampros Raptis et coll (2006)	46.2 ans (28 - 76)
Yanagihara et coll (2007)	45 ans (20 et 70)
Y. Sekkach (2007)	44 ans
Berlioz et coll (2007)	27ans (7 - 45)

5. Facteurs de risque d'exposition :

Deux types d'exposition sont définis : l'exposition professionnelle et l'exposition au cours d'activités de loisirs. Le risque professionnel concerne en particulier les éleveurs et agriculteurs, les égoutiers, les mineurs, le personnel des abattoirs et les vétérinaires.

L'exposition au cours d'activité de loisirs concerne tout individu ayant des contacts avec les animaux (chasse, animaux domestiques, ...) ou avec l'eau souillée par les urines contaminées à l'occasion de loisirs tels que la baignade en eau douce (lac, étang), la pêche ou le canotage [52].

Ceci est confirmé par plusieurs auteurs :

Selon **Sharma et coll**, la séroprévalence de la maladie était particulièrement augmentée parmi les agriculteurs (62%) suivis des égoutiers (39.4%), les dresseurs d'animaux (37.5%), les forestiers (27.3%) et les bouchers (30%) [51].

E.Taseva et coll, décrivent que 48.84% des patients avaient une contamination professionnelle, 30.24% étaient contaminés pendant des activités de loisir [53].

Yanagihara et coll, précisent que, 72.1% des cas étaient des sujets professionnellement exposés, il s'agissait, entre autres, de maçons, d'éboueurs, d'agriculteurs ou de poissonniers. Près de 80% de ces malades, rapportaient un contact antérieur avec une eau suspecte comme les eaux usées ou l'eau d'inondation [54].

La série d'**Agésilas et coll**, rapporte qu'un contact avec des eaux contaminées a été retrouvé dans 68 % des cas [55].

ML.Vieira et coll, ont étudié 880 patients, soit 86% des cas, avaient une relation significative avec certaines activités professionnelles, ainsi que le contact avec des rongeurs et des animaux domestiques [56].

La série de **Swapna et coll**, a montré que la prévalence la plus importante de la maladie a été observée chez des professionnels de santé (56.2%), poissonniers (52.8%), maçons (40%), agriculteurs (30%), égoutiers (28.2%), vétérinaires (13.3%), et personnel de laboratoire (3.3%) [57].

6. Distribution géographique :

6.1. Généralités :

La leptospirose constitue un enjeu de santé publique pour l'homme et les animaux [58]. La plus récente évaluation d'incidence mondiale d'après une revue de littérature de 80 études rapporte une estimation de 1,03 million de cas annuels, soit un taux d'incidence moyen de 14 cas pour 100 000 habitants et une mortalité de 7% [4].

Ces chiffres sont possiblement sous-évalués par manque d'information pour certaines zones du globe non pourvus en moyens diagnostiques. Cette incidence apparaît plus élevée dans les zones à faible niveau de vie, avec 2 catégories de groupe particulièrement à risque pour ces pays en voie de développement : les personnes du monde agricole, et les personnes vivant dans des conditions insalubres (bidonvilles, défaut d'évacuation des eaux usées). Les personnes atteintes sont dans 80% des cas des hommes et pour moitié dans la tranche d'âge des 20-50 ans.

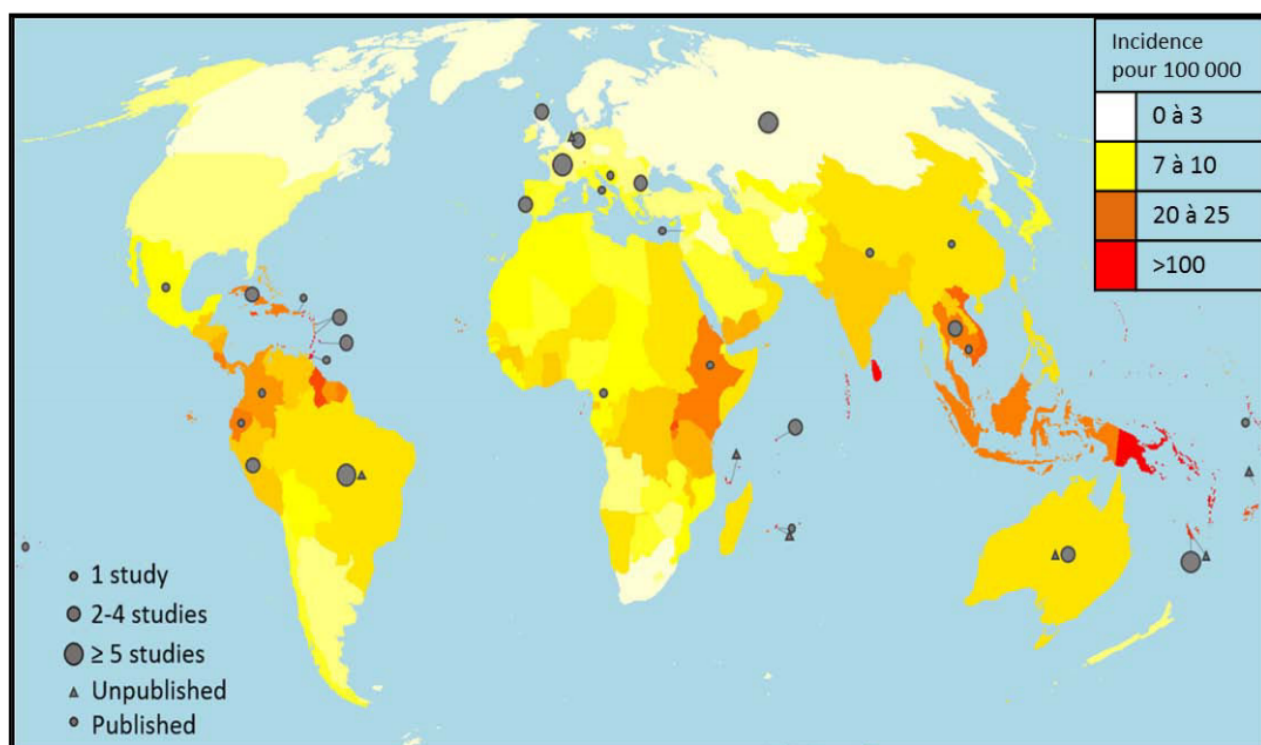


Figure 4 : Incidence de la leptospirose dans le monde [4]

A ce titre, l'OMS a engagé des travaux d'évaluation concernant l'impact de la leptospirose afin d'améliorer la recherche et les actions contre la maladie chez l'Homme. Ces travaux sont coordonnés par le groupe de référence de l'impact épidémiologique de la leptospirose (LERG : Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group) [59]. Suite à la revue des études permettant d'estimer l'incidence de la maladie, son impact a été évalué en termes de nombre d'années de vie corrigé du facteur d'invalidité (DALYs pour Disability-Adjusted Life Years) [4]. Ce critère de DALYs combine pour tous les patients affectés le nombre d'années de vie perdues en cas de décès et le nombre d'années perdues par invalidité consécutive à la maladie. Le taux de DALYs a été estimé à près de 3 millions pour la leptospirose [60].

Pour comparaison, ce taux de DALYs situe la leptospirose à un niveau proche des leishmanioses, bilharzioses et du choléra. Ces indicateurs rendent compte de l'importance mondiale de la leptospirose et justifient les efforts de recherche en termes d'épidémiologie, de physiopathologie et de traitement.

Les travaux du LERG ont aussi permis d'atteindre des points clés [61] :

- Les facteurs les plus significatifs sont : une exposition à l'eau douce, aux rongeurs, au bétail.
- Pour l'exposition à l'eau il s'agit essentiellement des mauvaises conditions sanitaires (défaut d'évacuation des eaux usées), des inondations et fortes précipitations dans les pays pauvres, et des activités récréatives en pays développés (pêche, canyoning).

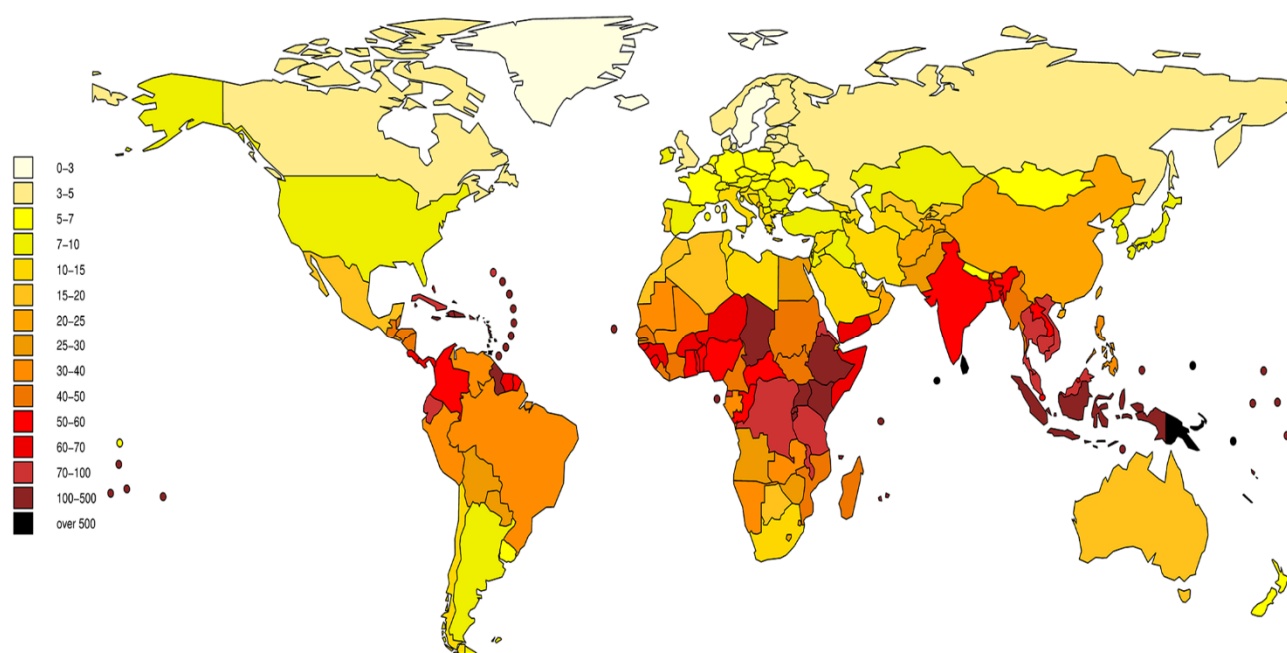


Figure 5: Impact de la leptospirose en termes de nombre d'années de vie corrigé du facteur d'invalidité (DALYs) pour 100 000 habitants [60]

6.2. Situation sanitaire au monde :

La leptospirose est une zoonose répartie dans le monde entier, le tableau ci-dessus résume les différentes incidences retrouvées dans les pays du monde selon les données des organisations mondiales : OMS, OIE ; ainsi que des données officielles des organisations gouvernementales.

Les zones les plus touchées sont celles présentant des conditions climatiques de type tropicales ou subtropicales (Asie du Sud et du Sud-Est, Caraïbes, Amérique centrale, Océanie et Afrique sub-saharienne) où l'incidence varie de 13 à 150 cas pour 100 000 habitants par an.

Tableau VI : Incidence annuelle de la leptospirose dans le monde [62]

Pays ayant la plus haute incidence			Pays probablement endémiques sans données disponibles	Autres pays	
Rang	Pays	Incidence annuelle par million habitant		Pays	Incidence annuelle par million habitant
1	Seychelles	432.1	India	Belarus	3.4
2	Trinidad and Tobago	120.4	Malaysia	Bulgaria	3.7
3	Barbados	100.3	Bangladesh	Chile	1.6
4	Jamaica	78	Vietnam	Colombia	1.6
5	Costa Rica	67.2	Laos	Czech Republic	1.8
6	Sri lanka	54	Nepal	France	3.9
7	Thailand	48.9	Cambodia	Germany	0.7
8	El Salvador	35.8	Indonesia	Greece	3
9	New Zealand	26	Myanmar	Honduras	3.1
10	Uruguay	25	China	Hungary	3.1
11	Cuba	24.7	Iran	Ireland	2.2
12	Nicaragua	23.3	Suriname	Italy	0.7
13	Croatia	17.3	Haiti	Lithuania	2.2
14	Russia	17.2	Peru	Mexico	1
15	Ukraine	15.3		Netherlands	1.9
16	Dominican Republic	13.8		Panama	1.3
17	Brazil	12.8		Paraguay	1.9
18	Ecuador	11.6		Serbia and Montenegro	1.5
19	Argentina	9.5		Singapore	2
20	Romania	9.4		South Korea	2.8
21	Australie	8.9		Spain	0.3
22	Portugal	6.8		UK	0.6
23	Danemark	6		USA	0.1
24	Latvie	5.6		Venezuela	3.8
25	Slovénie	5.4			
26	Philippines	4.8			
27	Slovaquie	4.4			
28	Taiwan	4.1			

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

La voie de pénétration des leptospires dans l'organisme hôte est constituée soit par les muqueuses soit par des effractions cutanées. Ceci suppose des mécanismes de chimiotaxie, d'adhésion et des passages transmembranaires. Les leptospires peuvent traverser la peau saine, et leur mobilité contribue à leur diffusion dans l'organisme hôte. Il n'y a pas d'afflux de cellules inflammatoires au point d'entrée. Leur multiplication s'effectue dans le sang et dans les organes cibles, avec un temps de génération de 8 heures environ. La réponse immunitaire humorale est détectée dès le huitième jour chez l'homme. Ces anticorps sont opsonisants et mettent en jeu la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires [48]. Les leptospires non virulents peuvent être lysés par le système anticorps/complément, les virulents pouvant y échapper [9].

Après pénétration et diffusion dans l'organisme, les leptospires pathogènes échappent à la phagocytose et se développent rapidement dans le sang et tous les sites de l'organisme, y compris le SNC et l'humeur aqueuse, leur mobilité étant favorisée par une paire de flagelles.

Les bactéries sont alors responsables de lésions de vascularite, par l'intercalation d'une toxine glycoprotéique, entraînant une rupture des cellules endothéliales des petits vaisseaux. Les lésions pétéchiâles qui s'ensuivent peuvent expliquer certaines complications graves comme les hémorragies alvéolaires, les lésions ischémiques du cortex rénal conduisant à la nécrose des cellules épithéliales des tubules rénaux ainsi que la destruction de l'architecture hépatique responsable de jaunisse.

L'induction d'une apoptose des macrophages a été démontrée in vitro. Le foie semble jouer un rôle fondamental dans la phase initiale de la maladie puisque, in vivo, les leptospires y induisent une apoptose des hépatocytes à même de favoriser leur multiplication [48]. La colonisation des autres organes

cibles (cœur, reins et méninges) semble s'effectuer via un second passage dans la circulation générale [63]. Enfin, des capacités invasives des leptospires pour les cellules eucaryotes, via l'endocytose médiée par récepteur, ont été montrées *in vitro* [48].

Par ailleurs, un certain nombre de facteurs de virulence putatifs ont été identifiés ; On peut citer de nombreuses hémolysines, aussi bien des hémolysines vraies que des phospholipases et sphingomyélinases, des protéases comme les collagénases, les métalloprotéases et les thermolysines ainsi que de très nombreuses lipoprotéines, des exopolysaccharides et une hémagglutinine. Plusieurs explications sont avancées dans les revues de la littérature pour comprendre les mécanismes physiopathologiques et la gravité de certains tableaux [64]. La taille de l'inoculum et la susceptibilité génétique de l'hôte constituent deux déterminants reliés au risque de contracter la leptospirose, mais ne semblent pas liés au risque de développer une forme grave [65].

Actuellement, la gravité de la leptospirose est essentiellement attribuée au développement d'une réaction virulente entre le spirochète et l'hôte. Une réaction humorale intense, matérialisée par la production de TNF α et d'interleukine, est générée, dont la particularité est la possibilité d'une réaction auto-immune variable (autoanticorps anticardiolipine, anticorps antiplaquettes, anticorps anticytoplasme des neutrophiles) [66] . Une vascularite spécifique se développe, particulièrement au niveau rénal, hépatique et pulmonaire [67]. Une relation proportionnelle a été mise en évidence entre l'intensité des lésions tissulaires et la production d'anticorps, dans des travaux expérimentaux [67], comme chez l'homme [64]; et entre l'intensité de la réponse immunologique et les dysfonctions d'organes [68]. Ainsi, pour Abdulkader et al , au cours de la leptospirose, « plus cette réponse est intense et précoce, plus la maladie est grave » [68].

IV. ETUDE CLINIQUE :

La présentation clinique de la leptospirose humaine est extrêmement polymorphe. S'il n'existe actuellement aucun syndrome spécifique de sérovar, certains profils épidémio-cliniques particuliers ont pu être localement rattachés à un sérogroupe préférentiel.

Les formes fréquentes sont bénignes, anictériques, évoluent classiquement en deux temps :

- Une phase initiale, septicémique, de 3 à 7 jours, suivie, après une brève rémission de 1 à 3 jours d'une phase d'état qui dure 4 à 30 jours. La phase septicémique se manifeste par un syndrome infectieux isolé, d'intensité variable.
- La phase d'état associe aux manifestations systémiques une pléiocytose du liquide céphalorachidien retrouvée dans 50 à 90 % des cas, mais qui passe parfois inaperçue.

Dans les formes sévères, qui sont moins fréquentes, l'évolution biphasique est moins marquée, mais les signes généraux s'accompagnent, après 3 à 7 jours, d'atteintes viscérales diverses, qui peuvent être associées et qui conditionnent le pronostic [9].

1. Forme commune (l'ictère fébrile à rechutes) :

1.1. Incubation :

La période d'incubation est silencieuse, dure 5 à 14 jours avec des extrêmes de 2 à plus de 30 jours, selon l'infestation et la voie de pénétration.

1.2. Phase pré-ictérique

Elle dure en moyenne 5 jours. Après un début brutal marqué par des frissons intenses et répétés, une ascension thermique à 40°C, des céphalées, apparaissent :

- Un syndrome infectieux d'allure septicémique associé à une **fièvre, tachycardie, hypotension** et parfois même une **prostration intense**.

- Un syndrome douloureux se manifestant par des **myalgies** violentes spontanées prédominantes au niveau des membres inférieurs, surtout les mollets, accompagnées souvent d'**arthralgies**.

- Un syndrome méningé, plus ou moins net à ce stade, composé de **céphalées** frontales rétro orbitaires, parfois occipitales ou bitemporales associés à des **nausées, vomissements, photophobie, raideur de la nuque** discrète, **signe de Kernig et de Brudzinski**. Le LCR comporte :

- Une hyperleucocytorachie avec formule panachée.
- Une hyperalbuminorachie modérée.
- Une glycorachie et une chlorurorachie normales ou modérément abaissées.

- Un syndrome rénal discret avec **oligurie, protéinurie, cylindrurie**, urée et créatininémie sanguines augmentées.

- Des signes évocateurs à type d'**herpès labial** et **suffusion conjonctivale** due à une vasodilatation cutanée et muqueuse, une **éruption érythémato-papuleuse** respectant le visage.

1.3. Phase ictérique (phase d'état ou phase immune) :

Elle correspond à la fixation du parasite aux viscères (foie, rein, myocarde et surrénale). Après 4 à 7 jours, en moyenne 5 jours, il y a apparition de l'ictère.

- L'ictère rapidement généralisé, intense jaune safran, orangé, flamboyant, fait de l'association de l'ictère et la vasodilatation cutanée. Les urines sont foncées, rares contenant des sels et des pigments biliaires, les selles ne sont pas décolorées, il n'existe ni prurit ni bradycardie. L'hépatomégalie est modérée mais souvent sensible.

- Le syndrome infectieux persiste à cette phase mais tend à régresser avec le retour progressif de la température à la normale vers le 5^{ème} jour mais il existe une asthénie, des myalgies, des arthralgies et la recrudescence fébrile n'est presque jamais signalée.

- Le syndrome méningé est net et fait de céphalées, rachialgies, vomissements, photophobies, raideur de la nuque, signe de Kerning et hyperesthésie cutanée. Dans le LCR on trouve :

- Une hypercytose à prédominance lymphocytaire.
- Une hyperalbuminorachie modeste.
- Une glycorachie normale ou discrètement abaissée.

- Le syndrome rénal comporte :

Une oligurie aux alentours de 500 ml voire moins de 50 ml/24h.

Une hyperazotémie souvent intense augmente progressivement pour atteindre des taux supérieurs à 2g/l avec hyperazoturie, cylindrurie et protéinurie à plusieurs grammes, il s'y associe également une hématurie microscopique.

Cette augmentation de l'urée sanguine et urinaire témoigne à la fois de l'atteinte rénale et de la désintégration cellulaire.

- Le syndrome hémorragique composé d'épistaxis, de gingivorragie, d'ecchymose, de purpura, est en général discret dans la forme de leptospirose ictérohémorragique et il est lié la thrombopénie.

La phase ictérique dure en moyenne 5 jours pendant lesquels la température diminue progressivement pour atteindre la normale au 10^{ème} jour.

1.4. Phase de rémission (entre le 10^{ème} et le 15^{ème} jour) :

Elle commence vers le 10^{ème} jour, la diurèse reprend discrètement, le syndrome méningé régresse, les douleurs et les signes nerveux ont disparu, l'ictère régresse.

L'asthénie, l'augmentation de l'urée sanguine sont fréquemment observés.

A ce stade, le sérodiagnostic de Martin et Pettit est positif et il peut exister un retard à l'apparition des anticorps.

1.5. Phase de rechute (entre 15^{ème} et 20^{ème} jour) :

Le 15^{ème} jour sera marqué par une recrudescence fébrile qui durera 3 à 5 jours mais moins que celle de la période d'invasion, la température monte par paliers pour arriver à 38-39°C puis oscille quelques jours avant de diminuer progressivement.

A ce stade, il y a possibilité de réapparition des signes méningés. L'insuffisance rénale continue de se corriger et il est rare que se produise une rechute rénale.

La convalescence est longue, mais généralement sans séquelles. Des complications oculaires (uvéïte, kératite) tardives peuvent survenir.

2. Formes cliniques :

2.1. Formes asymptomatiques : mises en évidence au cours des enquêtes épidémiologiques.

2.2. Formes symptomatiques :

2.2.1. Formes anictériques pseudo grippales : représentent 80 % des cas :

• **Syndrome infectieux isolé**, d'intensité variable (suffusions conjonctivales, myalgies surales) durant 3-7 jours, brève rémission (1-3 jours), puis survient :

• **Phase d'état** (4-30 jours) associant fièvre modérée, asthénie marquée et pléiocytose du liquide céphalo-rachidien.

À tout moment, ces formes peuvent évoluer vers une forme sévère avec atteinte viscérale isolée (foie, reins) ou défaillance poly viscérale.

2.2.2. Formes sévères :

Ce sont des Formes ictériques multiviscérales mettant en jeu le pronostic vital. Leur fréquence est d'autant plus élevée que le traitement antibiotique est retardé et/ou que le malade est porteur d'une tare viscérale, en particulier l'alcoolisme.

➤ Atteinte hépatique :

Un ictère est retrouvé dans 92% des cas [69]. Il est classiquement décrit sous la forme de « flamboyant », et prédomine sur la bilirubine conjuguée.

L'ictère peut être considéré comme un élément de gravité car, si la mort est exceptionnellement liée à l'insuffisance hépatique, la majeure partie des complications rénales, pulmonaires, cardiaques et hémorragiques graves surviennent chez les malades ictériques. L'élévation le plus souvent très marquée de la bilirubine, comparée aux ASAT, ALAT, PAL et γ GT est un argument en faveur du diagnostic.

➤ **Atteinte rénale :**

Une insuffisance rénale aiguë est fréquente, retrouvée jusque dans 84% des cas selon les définitions les plus récentes [70]. La cause la plus fréquente de cette insuffisance rénale est une néphrite tubulo-interstitielle (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**), qui se manifeste principalement par une polyurie, une hyponatrémie et une hypokaliémie [71]. Une protéinurie ou une leucocyturie qui sont des signes fréquents et parfois isolés. Il est intéressant de noter qu'une colonisation rénale asymptomatique a récemment été mise en évidence dans la population humaine [47]. L'association de l'atteinte hépatorénale avec des manifestations hémorragiques définit le syndrome de Weil, de pronostic défavorable.

➤ **Atteinte cardiaque :**

Son incidence exacte est difficile à déterminer du fait de l'hétérogénéité des définitions données à l'atteinte cardiaque. Elle peut se manifester par des douleurs thoraciques, des palpitations, une tachycardie, un œdème pulmonaire cardiogénique, des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire.

Sa manifestation la plus grave est constituée par le choc cardiogénique parfois réfractaire. Bien que peu spécifiques, des anomalies électriques sont

fréquentes, retrouvées jusque dans 58% des cas. Il peut s'agir d'un trouble de la repolarisation, de la conduction (BAV 1, bloc de branche), d'extrasystoles supra ventriculaires ou ventriculaires, d'une fibrillation auriculaire [72].

Une série autopsique de 24 patients décédés de leptospirose, dans 79% des cas mis sur le compte d'une hémorragie intra alvéolaire. Une myocardite est notée dans 96% des cas, une inflammation péricardique dans 29% des cas, des hémorragies péricardiques dans 12% des cas et des foyers de nécrose myocardique dans 25% des cas [73].

➤ **Syndrome hémorragique diffus :**

Très fréquent, il se produit le plus souvent au niveau du tractus respiratoire, rénal, génital mais surtout digestif engageant le pronostic vital, Au niveau cutané, il est exprimé par un purpura ou des hématomes orbitaires spontanés (Figure 7). Les saignements dans l'espace sous arachnoïdien et au niveau des glandes surrénales sont possibles, mais rares [1].

Une thrombopénie est fréquente, parfois profonde au cours de la leptospirose puisqu'elle est retrouvée jusque dans 80,7% des cas [74]. L'étude de Chierakul et coll, ont retrouvé une CIVD décompensée dans 46% des cas suivant les critères de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) [75]. La mise en évidence d'un syndrome d'activation macrophagique est possible avec présence d'une hémophagocytose au myélogramme [23, 76].



Figure 6 : Aspect macroscopique d'une nécrose tubulaire hémorragique au cours de la leptospirose [77]

➤ **Atteinte pulmonaire :**

Elle est retrouvée dans 6 à 85% des cas selon les caractéristiques choisies par les différents auteurs pour définir l'atteinte pulmonaire [78, 79]. Les symptômes sont variés : toux, dyspnée, hémoptysies, douleur thoracique, cyanose. Elle peut être également infraclinique avec de seules anomalies radiographiques.

Le SDRA réfractaire en est la forme la plus grave. Elle est liée d'une part à un œdème lésionnel avec altération de la membrane alvéolo capillaire et d'autre part à une hémorragie intra-alvéolaire parfois massive [80, 81].

➤ **Manifestations neurologiques :**

-Méningite aseptique compliquée de méningo-encéphalite dans 25% des cas dont les signes sont très variés comme obnubilation, syndrome pyramidal, troubles psychiques (confusion mentale, délire, hallucination, état d'agitation, voire état psychotique).

-Syndrome cérébelleux avec convulsions (élément de pronostic défavorable).

-Troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma.

-Les atteintes périphériques sont rares, cependant, plusieurs études récentes mettent à nu l'importance de ces atteintes entre autres la paralysie faciale périphérique (Figure 9) [79].

➤ **Atteinte musculaire :** se manifestant par des myalgies, est parfois responsable de rhabdomyolyses sévères.

➤ **Atteinte oculaire :**

A type d'uvéite (2 à 10% des cas) uni ou bilatérale, d'apparition retardée. Le pronostic visuel est bon, même en cas d'inflammation initiale sévère[52]. Cependant, des complications à type de cataracte, hypopion, entraînant une perte importante de l'acuité visuelle sont possibles. La pan uvéite s'accompagne parfois d'une chorioretinite, d'hémorragies rétinienne, de nodules cotonneux et de papillite [9].



Figure 7 : Ictère associé à une atteinte hémorragique (hématome orbitaire spontané) [77]

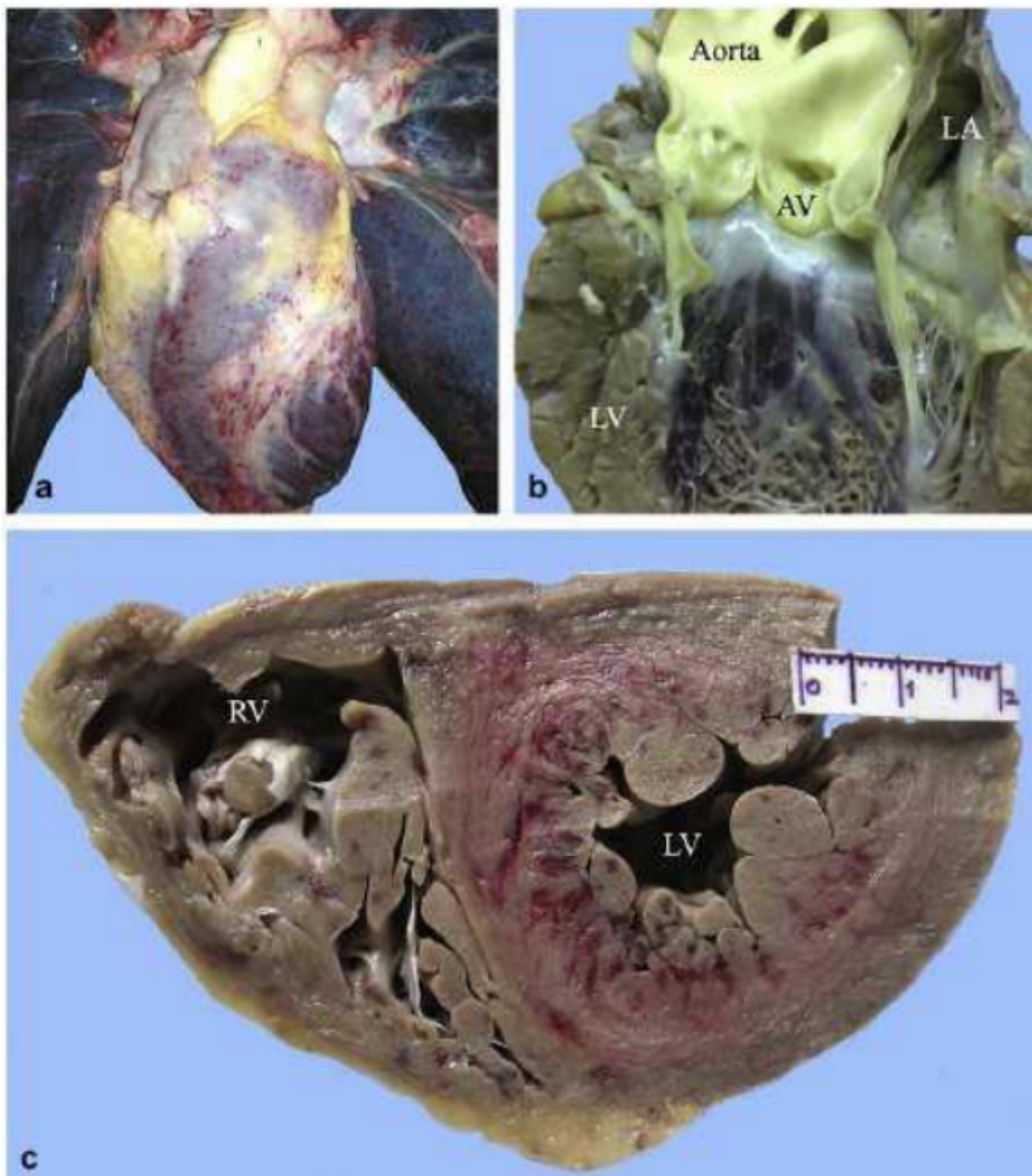


Figure 8 : Aspect macroscopique des lésions cardiaques humaines au cours de la leptospirose [82]



Figure 9 : Paralysie faciale chez un patient porteur de leptospirose [83]

3. Formes selon le terrain :

3.1. Leptospirose de l'enfant

La leptospirose de l'enfant est relativement rare. Certaines manifestations concernent plus particulièrement l'enfant : la survenue d'une hypertension artérielle, d'une cholécystite non lithiasique, d'une pancréatite, de douleurs abdominales, d'un rash suivi de desquamation cutanée, et d'un choc cardiogénique [8].

3.2. Leptospirose de la femme enceinte

Pendant la grossesse, la leptospirose peut provoquer une infection intra-utérine avec mort fœtale suivie d'avortement, mortinatalité, accouchement prématuré et signes de leptospirose congénitale dans les semaines qui suivent l'accouchement. Le risque d'infection fœtale semble corrélé à la gravité de la maladie maternelle. Néanmoins, L'infection congénitale est rare et ne semble pas induire de malformation. Par ailleurs, les mères allaitantes doivent être considérées comme potentiellement contagieuses pour leur nourrisson durant la période septicémique de la maladie, au cours de laquelle les bactéries peuvent être excrétées dans le lait [8].

V. DIAGNOSTIC:

1. Diagnostic clinique:

Vu l'extrême polymorphisme, de la fièvre pseudo palustre à l'hépatonéphrite, de nombreuses affections peuvent réaliser des tableaux cliniques proches. En zone d'endémie palustre, il faut toujours craindre une forme grave de paludisme à *P. falciparum* (manifestations encéphaliques, insuffisance rénale, purpura, SDRA...) ; dans les zones où coexistent leptospirose, dengue, infection à virus Chikungunya ou une autre arbovirose, c'est le retard au diagnostic plus que la coexistence de deux infections qui est préjudiciable.

Face à un tel polymorphisme sémiologique, l'établissement du diagnostic de leptospirose repose sur la conjonction d'arguments cliniques, biologiques, mais aussi épidémiologiques. Le score diagnostique proposé par l'OMS a donc été établi à partir de ces trois types de données, en considérant celles qui possèdent la plus forte valeur prédictive (voir Tableau VII).

Tableau VII : Score diagnostique proposé par l'OMS [84]

Questions	Réponse	Points
A. Le malade présente - t-il ?		
Des maux de tête ayant débuté brutalement	Oui	2
	Non	0
De la fièvre	Oui	2
	Non	0
Dans l'affirmative, la température est-elle égale ou inférieure à 39°C ?	Oui	2
	Non	0
Une suffusion conjonctivale (bilatérale)	Oui	4
	Non	0
Des signes méningés	Oui	4
	Non	0
Des myalgies (en particulier du mollet) ?	Oui	4
	Non	0
Les trois derniers signes (suffusion conjonctivale, myalgies et signes méningés) coexistent-ils ?	Oui	10
	Non	0
Un ictère ?	Oui	1
	Non	0
Une albuminurie ou une rétention azotée	Oui	4
	Non	0
Total pour la partie A		
B. Facteurs épidémiologiques		
Le malade a-t-il eu des contacts avec des animaux chez lui, pendant son travail, ses loisirs ou en voyage, ou bien a-t-il été en contact avec une eau contaminée ou susceptible de l'être ?	Oui	10
	Non	0
C. Résultats des examens bactériologique		
Isolement des leptospires sur cultures : - diagnostic de certitude		
Sérologie positive - leptospirose endémique :		
- Prélèvement unique, réaction positive, titre faible	Oui	2
	Non	0
- Prélèvement unique, réaction positive, titre élevé	Oui	10
	Non	0
- Sérums appariés, titre en augmentation	Oui	25
	Non	0
Sérologie positive - leptospirose non endémique :		
- Prélèvement unique, réaction positive, titre faible	Oui	5
	Non	0
- Prélèvement unique, réaction positive, titre élevé	Oui	15
	Non	0
- Sérums appariés, titre en augmentation	Oui	25
	Non	0
Total		
Un diagnostic de présomption de leptospirose peut être porté si :		
- Partie A ou partie A et B égalisent 26 ou plus		
- Partie A, B et C totalisent 25 ou plus		
- Un total compris entre 20 et 25 donne à penser que le diagnostic de leptospirose est peut-être exact sans être confirmé		

2. Diagnostic microbiologique :

2.1. Éléments non spécifiques :

- Augmentation de la bilirubine conjuguée, des transaminases (ASAT et ALAT excédant rarement les 200 UI/L), des PAL, de l'urée, de la créatinine, de l'amylase, de la vitesse de sédimentation.

- Thrombopénie ($< 100\,000/\mu\text{l}$) dans plus de 50 % des cas.

- Hyperleucocytose à polynucléaires [85].

- Syndrome inflammatoire biologique.

- L'examen du liquide céphalorachidien peut montrer un aspect de méningite aseptique avec une élévation des leucocytes généralement inférieure à $500\text{ éléments}/\text{mm}^3$ et principalement constituée de lymphocytes, une protéinorachie comprise entre 50 et 100 mg/ml, la glycorachie est habituellement normale, l'aspect peut être xanthochromique en cas d'ictère intense.

- L'examen des urines peut révéler une protéinurie, une pyurie, des cylindres hyalins et fréquemment une hématurie microscopique.

2.2. Diagnostic bactériologique direct :

Le diagnostic direct repose sur la mise en évidence de la bactérie ou de son génome.

La concentration des leptospires est faible dans les liquides biologiques ($<10^4/\text{ml}$), ce qui constitue un réel défi diagnostique.

2.2.1. Prélèvements :

Au cours de la phase aigüe, les leptospires sont retrouvés dans le sang en nombre décroissant jusqu'à 15 jours après l'apparition des symptômes [6, 86]. Pour détecter les leptospires par PCR, les échantillons doivent être collectés jusqu'à deux jours après le début de l'antibiothérapie.

Les prélèvements doivent être réalisés avant l'antibiothérapie et conservés à température ambiante. Classiquement les leptospires peuvent être isolés du [87]:

- Sang circulant durant les 10 premiers jours, mais la durée de la bactériémie peut être plus longue [88]. Les prélèvements doivent être réalisés sur tubes EDTA ou tubes héparinés, les tubes citratés sont à proscrire car pouvant être inhibiteurs ;
- Liquide céphalorachidien entre J5 et J15 ;
- Urines entre J15 et J25, le prélèvement doit être réalisé dans des conditions aseptiques pour éviter toute contamination et ensemencé dans les 2 heures car les leptospires sont fragiles en milieu acide. La filtration des urines à 0,45 puis 0,22 μm est recommandée pour éviter les contaminations.

L'absence de détection d'ADN de leptospires dans le sang chez un cas de leptospirose peut être dû à :

- Une faible ou courte leptospirémie durant la phase aiguë ;
- Un prélèvement trop tardif ;

- L'administration d'antibiotiques qui éliminent rapidement les leptospires du sang.

En fonction de l'analyse à effectuer, on prélève du sang coagulé (qui contient du sérum et du caillot sanguin) ou non coagulé (qui contient le plasma, les globules rouges et blancs et les plaquettes). Plusieurs études ont montré que le plasma EDTA (acide éthylène-diamine tétra-acétique) donne des résultats optimaux pour l'amplification génique (Figure 10); au contraire, le sérum ou le plasma hépariné se révèle moins sensible que sur les autres fractions sanguines [89-93]. Les leptospires peuvent aussi être détectés dans les urines ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) une dizaine de jours après l'apparition des symptômes [1].

Sang de patients avec syndrome fébrile
(dans la première semaine après l'apparition des symptômes)

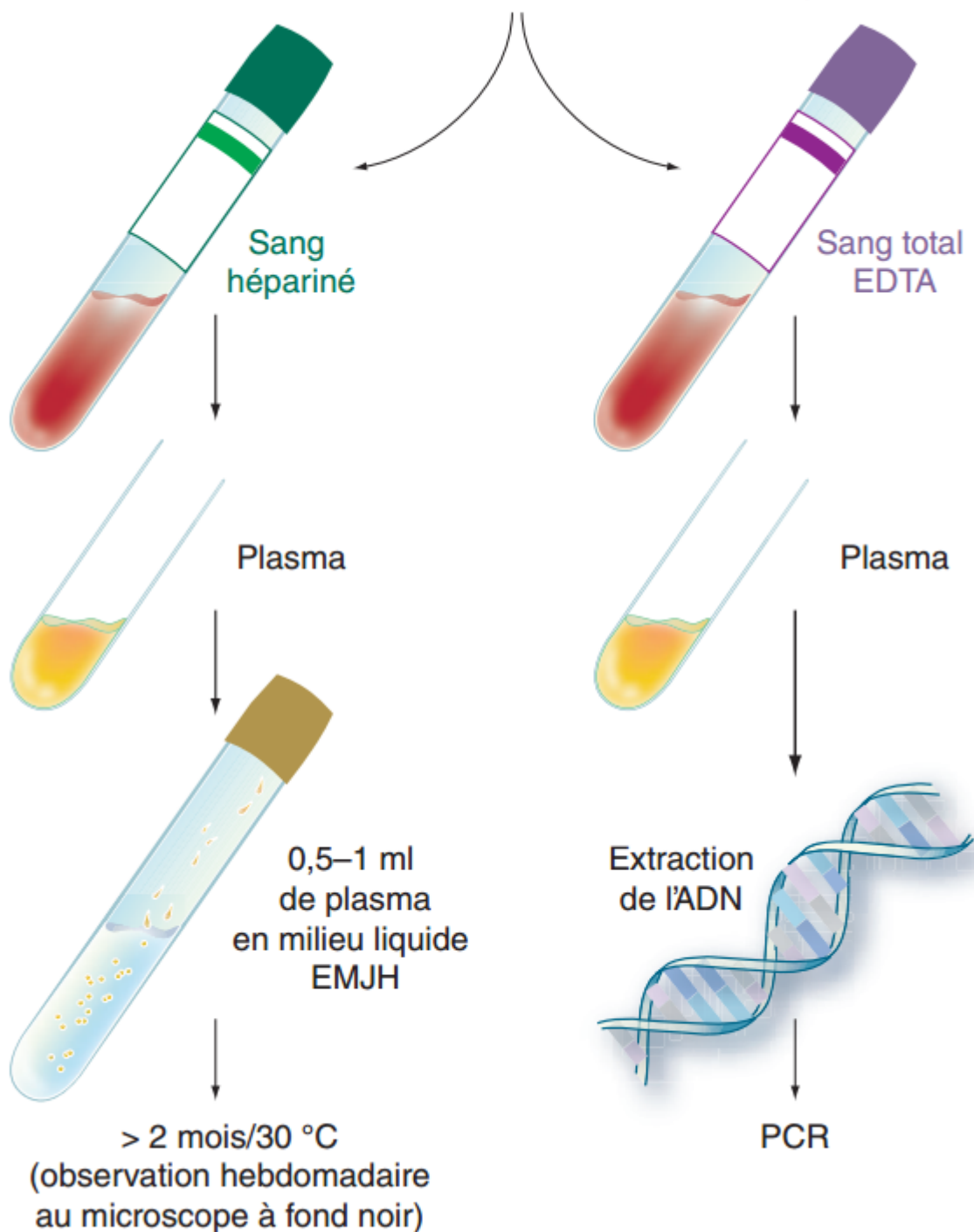


Figure 10 : Détection des leptospires à partir de prélèvements sanguins par culture ou amplification génique [94]

2.2.2. Examen direct et colorations :

Les leptospires sont des bactéries très fines, spiralées et mobiles. Elles ne sont pas visibles en microscopie classique, leur observation nécessite un microscope à fond noir (Figure 11). L'examen direct est peu sensible et les leptospires sont exceptionnellement visibles lors de ce dernier (réalisable sur sang et liquide céphalorachidien la première semaine et sur les urines à partir de la deuxième ou la troisième). Cet examen nécessite une grande habitude. Des résultats faussement positifs sont fréquents, principalement dus à une confusion avec des filaments de fibrine ou des débris cellulaires. Ce n'est pas une technique diagnostique recommandée, l'examen direct ne permet ni de poser ni d'exclure le diagnostic de leptospirose. Les leptospires ne sont pas colorables par la coloration classique de Gram. Ils peuvent être mis en évidence par certaines colorations non utilisée en diagnostic courant telle que la coloration à l'argent ou après marquage (immunofluorescence directe, immunopéroxydase).

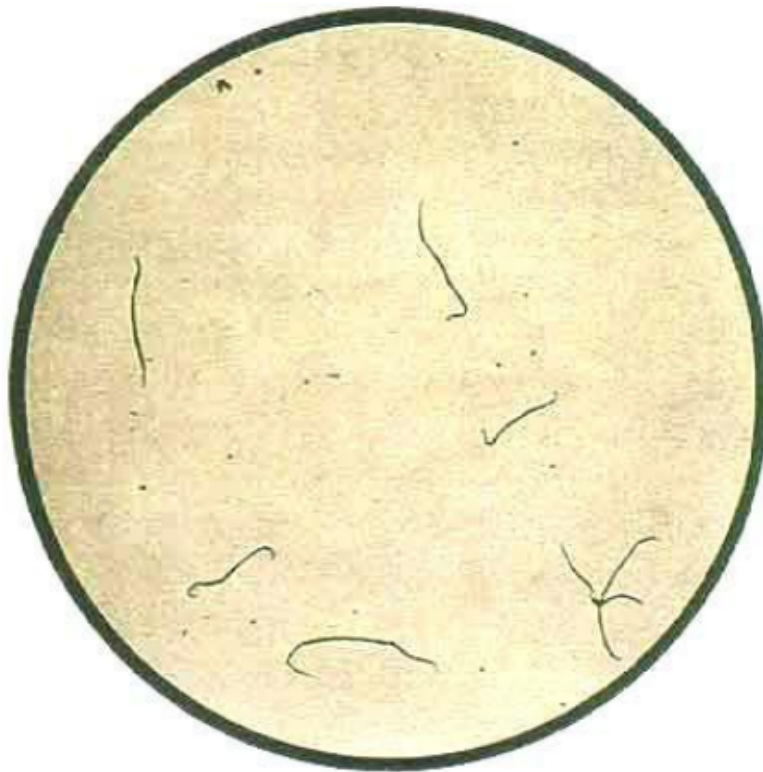


Figure 11 : Mise en évidence bactériologique des Spirochètes en microscope à fond noir dans les urines [76]

2.2.3. Isolement par culture :

Les leptospires ne poussent pas sur les milieux de culture usuels mais uniquement sur des milieux spécifiques tels que les milieux de Fletcher, Korthoff, Noguchi, Stuart ou EMJH qui est le plus utilisé (DifcoTM), incubés à 28/30 °C à l'obscurité. Il n'y a pas de milieux de culture sélectifs. Les milieux peuvent être solides, semi-liquides ou liquides.

La culture est longue et fastidieuse, le temps de doublement des bactéries est de 6 à 8 heures, sa sensibilité est faible. Les milieux doivent être régulièrement repiqués, examinés en microscopie toutes les semaines et les

résultats ne doivent pas être rendus négatifs avant 4 mois. Étant donné les délais de croissance, le résultat des cultures est obtenu après le délai d'apparition des anticorps.

2.2.4. Biologie moléculaire :

C'est la principale technique diagnostique de la leptospirose à la phase aiguë mais elle nécessite une infrastructure, des équipements, et un savoir-faire spécifique.

Les techniques de biologie moléculaire reposent sur la détection du génome bactérien, par PCR ou RT-PCR. Différents gènes spécifiques de leptospires pathogènes ont été ciblés pour cette méthode : ARN16S, ARN 23S, LipL32 pour citer les principaux. La PCR permet de détecter de faibles quantités de bactéries dans le sang ou les urines (plus rarement LCR, humeur aqueuse) : dès 10^1 à 10^2 leptospires/ml [2, 92, 93]. Cette technique est de plus en plus répandue car elle est très spécifique, sensible et permet un diagnostic rapide, dès les premiers jours de la maladie. Le principal inconvénient est le coût de mise en œuvre qui en limite l'emploi dans les zones les plus pauvres, où l'incidence est pourtant plus élevée.

2.3. Diagnostic bactériologique indirect : sérologie

2.3.1. Prélèvements :

Au cours de la phase immune, l'augmentation du titre des anticorps est corrélée avec l'élimination des leptospires de la circulation sanguine [1] (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Pour la sérologie, l'utilisation de sérum ou de plasma donne des résultats équivalents mais on privilégie le sérum [95].

La confirmation d'un cas de leptospirose par le MAT nécessite deux prélèvements à deux semaines d'intervalle, avec une séroconversion ou une augmentation significative des titres d'anticorps.

2.3.2. Test de micro-agglutination (MAT) :

C'est la technique sérologique de référence mise au point par Martin et Pettit en 1918 puis modifiée par la suite [12]. Le MAT est une technique d'agglutination de souches de leptospires de référence par le sérum du patient, il détecte à la fois les Anticorps de nature IgM et IgG. À ce titre, il peut être le témoin d'une infection active, récente ou ancienne.

La technique demande de maintenir en culture de très nombreuses souches de leptospires, ce qui la réserve aux laboratoires de référence. De plus, le sérum ne pourra être testé que contre les souches du panel qui ne peut être exhaustif (amenant à des résultats faussement négatifs) et qui ne correspond pas forcément à l'écologie de la leptospirose dans la région considérée.

Le résultat est donné en titre, la détermination de la valeur seuil sur un seul sérum doit être calculée pour une population donnée et peut varier de 1/100 (seuil fixé par la plupart des laboratoires) à 1/800. Si le seuil de 1/100 est retenu, un second sérum prélevé à 10 jours du premier est nécessaire et doit montrer une augmentation du titre d'au moins 2 dilutions. Pour le Center for Disease Control (CDC), le seuil de 1/200 est retenu pour définir un cas probable avec un tableau clinique évocateur. En cas d'infection secondaire, il peut y avoir une réponse anamnétique avec augmentation d'Ac dirigés contre un sérotype résultant d'une exposition antérieure.

2.3.3. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA):

Les méthodes sérologiques traditionnelles telles que l'Elisa sont largement utilisées pour le diagnostic de la leptospirose. De nombreux tests Elisa/IgM sont commercialisés et ceux-ci sont basés sur la détection d'anticorps dirigés contre un extrait total de leptospires ; généralement, la souche saprophyte *L. biflexa* qui partage de nombreux antigènes de surface avec les souches pathogènes.

Des Elisa/IgM « maison » contenant un extrait cellulaire total d'une souche épidémique locale ou des protéines recombinantes de leptospires sont aussi utilisés [1, 96].

La spécificité et la sensibilité de ces tests Elisa est très variable : respectivement, une sensibilité et une spécificité de 76 % et 82 % en Thaïlande, 35 % et 98 % à Hawaï , et 61 % et 66 % au Laos [97-99]. Les variations ainsi rapportées peuvent être dues aux différences au sein de la population étudiée (exposition ancienne aux leptospires pathogènes ou environnementaux). Cela peut aussi être dû à la définition des cas confirmés ; le MAT est généralement utilisé comme test de référence[100]. Plusieurs études ont montré que les anticorps anti leptospires pouvaient être détectés de manière plus précoce par Elisa/IgM que par MAT [1, 101-104]. Les IgM anti leptospires peuvent être détectés quatre à cinq jours après l'apparition des symptômes, avant l'apparition des IgG et des anticorps agglutinants, et persistent jusqu'à au moins cinq mois chez les patients [105]. Un résultat Elisa positif ne donne aucune indication sur le sérovar/sérogroupe infectant et il est recommandé de confirmer le résultat par MAT (cf. supra) ou PCR.

2.3.4. Test de macro agglutination sur lame avec antigène thermorésistant (TR) :

Il consiste à l'agglutination d'un antigène préparé à partir de la souche saprophyte *L. biflexa sérovar Patoc* en présence du sérum du sujet (antigène commun au genre *Leptospira* et non spécifique de sérovar) [106]. Il détecte des anticorps totaux à partir de la deuxième semaine de la maladie. Les Ac de nature IgM peuvent persister des mois et parfois des années. La détection des Ac de nature IgG est variable : ils peuvent ne pas apparaître, être détectables durant une période courte ou persister durant des années. Une sérologie négative ne permet en aucun cas d'exclure le diagnostic. Dans les zones d'endémie dépourvues de laboratoire, le diagnostic repose fréquemment sur les tests de diagnostic rapide, tant pour la leptospirose que pour la dengue, principal diagnostic différentiel. Hors ces tests manquent de sensibilité à la phase aiguë entraînant des erreurs diagnostiques : sensibilité de 13 à 22 % pour la leptospirose [107].

2.3.5. Autres techniques :

- Fixation du complément ;
- Test unitaire à lecture visuelle sur bandelettes (dipstickassay) : fixation sur bandelette d'un antigène de *L. biflexa* permettant la capture d'IgM spécifiques, ils détectent des IgM à partir de la deuxième semaine ;
- Immunofluorescence indirecte ;
- Test de lyse érythrocytaire sensibilisée ;
- Hémagglutination indirecte ;

- Test d'agglutination de particules de latex ;
- Microcapsule agglutination test ;

Les avantages et inconvénients respectifs du MAT et de l'ELISA figurent dans le *Tableau VIII*, ceux des différentes techniques diagnostiques dans le *Tableau IX*.

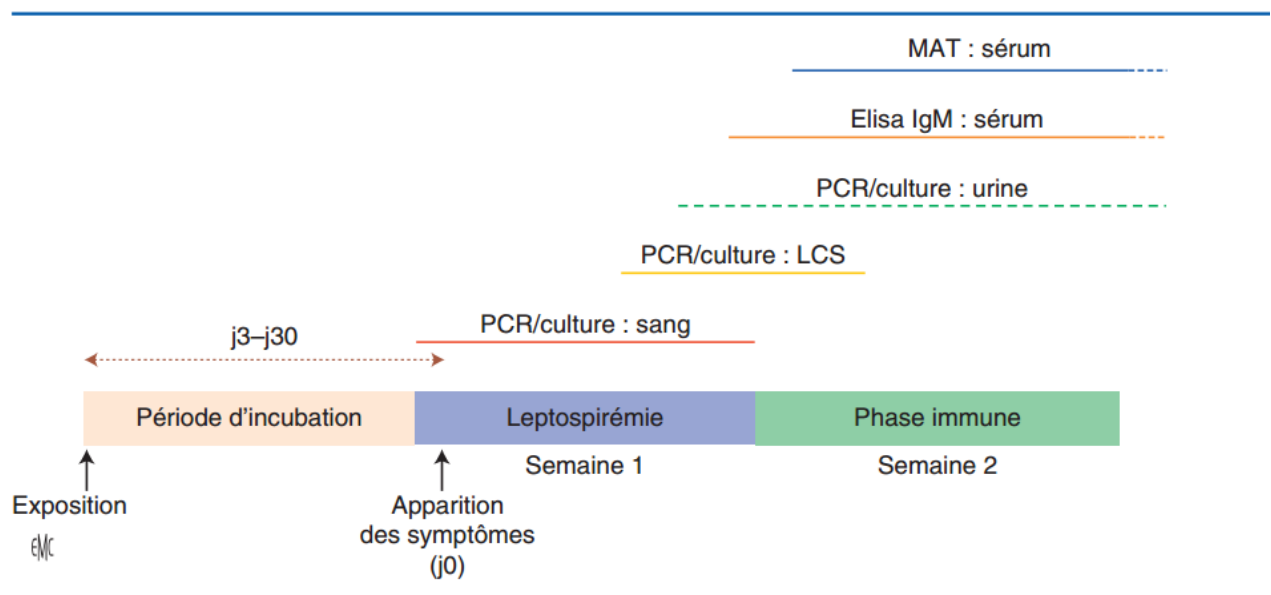


Figure 12 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection [94]

Tableau VIII : Avantages et inconvénients du MAT et de l'ELISA dans le diagnostic sérologique de la leptospirose [108]

	MAT	ELISA
Avantages	• Technique de référence. • Quantitatif (titrage). • Spécificité. • Identification	• Accessible à tout laboratoire - Standardisation (trousses commerciales) • Détection séparée des IgM
Inconvénients	• Réservé aux laboratoires de référence • Très complexe • Non standardisé • Interprétation difficile • Détection conjointe des IgM et IgG • Variations inter laboratoires	• Pas d'identification • Qualitatif • Faux négatifs • Réactions croisées avec d'autres pathogènes • À confirmer par MAT

Tableau IX : Avantages et inconvénients des différentes techniques diagnostiques de la leptospirose [108]

	Examen direct	Culture	Biologie moléculaire	Sérologie MAT-ELISA
Délai de rendu en pratique contenant de laboratoire	1 jour	De 15 jours à 4 mois	1 jour	- ELISA : 1 jour. - MAT plusieurs semaines
Diagnostic en phase aigue	Non	Oui (diagnostic rétrospectif technique longue)	Oui	Non
Diagnostic après la phase aigue	Non	Non	Non	- ELISA à partir de J6/J8 - MAT à partir de J10/J12
Possibilité de typage	Non	Oui	Oui	Oui (MAT)
Période de positivité moyenne		J0 a J10 dans le sang	J0 a J10 dans le sang	Après la phase aigue
Diagnostic de certitude	Non	Oui	Oui	Oui (si séroconversion uniquement)
Disponibilité des tests	Nécessite un microscope à fond noir	Laboratoires de références	Laboratoire de référence Centre hospitalier universitaire	- ELISA réalisable techniquement dans tout laboratoire - MAT : centre de référence
Faux positifs	Oui+++	Non	Non (contamination de laboratoire avec les anciennes techniques)	Oui (surtout en ELISA)
Faux négatifs	Oui+++	Oui (faible sensibilité)	Oui (dus à la faible charge bactérienne)	Oui (surtout en ELISA)

2.4. Identification des leptospires :

L'identification des leptospires a un intérêt épidémiologique mais n'a pas d'intérêt à titre diagnostique ni pour la prise en charge individuelle des patients dans la mesure où tous les sérotypes sont susceptibles de donner des formes graves. Il est possible à partir de souches isolées, d'une PCR positive et sur sérum tardif par MAT.

2.4.1. Par sérotypage :

À partir des souches :

- Par techniques d'absorption croisée avec des antigènes hétérologues suivant le principe du MAT ;
- Par utilisation d'anticorps monoclonaux reconnaissant des épitopes spécifiques à certains sérovars ou communs à plusieurs sérovars. Cette technique est plus simple que la précédente.

À partir de sérums positifs en MAT : Par agglutination de sérovars connus de leptospires par le sérum du patient.

2.4.2. Par biologie moléculaire :

Différentes techniques ont été utilisées :

- Hybridation DNA/DNA qui fut à la base de la classification génotypique, cette technique n'est pas utilisable en routine ;
- Restriction Fragment Length Polymorphisms (RFLP) avec révélation en gel d'agarose, le degré de résolution est élevé ;
- Électrophorèse en champ pulsé (PFGE) ;

- Ribotyping : combinaison d'une RFLP avec une hybridation avec des sondes spécifiques (Southern blot) ;
- Typage après amplification par PCR : utilisation d'amorces spécifiques d'espèces, RFLP sur produit de PCR, SingleStrand Conformation Polymorphism (SSCP), arbitrarily primed PCR, Random Amplification of Polymorphic DNA (RAPD) ;

Actuellement, l'identification repose sur les techniques de séquençage. Habituellement l'identification bactérienne est basée sur le séquençage partiel du gène *rrs* codant pour la sous-unité 16S de l'ARN ribosomal (gène universel présent chez toutes les espèces bactériennes), et dont la séquence est spécifique d'espèce. Ce gène s'avère parfois peu discriminant (même son séquençage complet) et d'autres gènes peuvent être utilisés pour l'identification des leptospires tels que le gène codant pour la sous unité bêta de l'ARN polymérase bactérienne (*rpoB*) [109].

3. Diagnostic différentiel :

En fonction de l'origine géographique du patient et de l'histoire clinique et épidémiologique, diverses étiologies infectieuses peuvent être considérées comme des diagnostics différentiels de la leptospirose.

3.1. Diagnostics urgents :

- Angiocholite lithiasique
- Insuffisance hépatocellulaire hépatite fulminante
- Insuffisance rénale aigue
- Paludisme

- Fièvre jaune ou arbovirose
- Endocardite infectieuse
- Septicémie.

3.2. Diagnostics moins urgents :

3.2.1. Causes infectieuses :

Les causes virales	Les causes bactériennes	Les causes parasitaires
• Hépatites A, B, C, D, E • Infection à CMV • Mononucléose infectieuse • Rubéole congénitale • Infection à VIH • Fièvre virale hémorragique	• Septicémie • Fièvre typhoïde et paratyphoïde compliquée • Abscès de foie a pyogène • Syphilis secondaire • Rickettsiose • Fièvre Q	• Paludisme • Bilharziose hépatosplénique • Kyste hydatique du foie • Amibiase hépatique

3.2.2. Causes non infectieuses :

Cholestase extra hépatique	Cholestase intrahépatique
• Lithiase de la voie biliaire principale • Cancer de la tête du pancréas • Pancréatite chronique • Compression extrinsèque	• Cirrhose hépatique • Hépatite alcoolique ou médicamenteuse • Cancer du foie • Foie cardiaque

VI. TRAITEMENT :

Quel que soit le sérovar en cause, les modalités de traitement sont les mêmes et comportent deux volets : le traitement étiologique et le traitement symptomatique.

1. Traitement étiologique :

1.1. Antibiothérapie :

Depuis plusieurs décennies, une controverse demeure au sujet du traitement des leptospiroses par antibiotiques du fait du peu d'études de cas disponibles [2]. Cependant plusieurs études montrent que la pénicilline est l'antibiotique majeur utilisé dans le traitement de la leptospirose à sa phase tardive [110].

Les deux classes d'antibiotiques prescrites dans le traitement de la leptospirose sont les β -lactamines et les cyclines.

L'antibiotique doit être idéalement prescrit le plus précocement possible, avant que les leptospires ne disséminent dans les tissus [1]. À ce jour, aucune résistance clinique à ces antibiotiques n'a été rapportée.

Les indications des différents traitements sont rappelées dans le Tableau X [111].

**Tableau X : Traitements antibiotiques et chimioprophylaxie au cours
de la leptospirose [111]**

Indication	Antibiotique	Dosage
Chimioprophylaxie	Doxycycline	200 mg PO une fois par semaine
Traitement des formes non sévères	Amoxicilline ou ampicilline	1 g PO deux fois par jour
	Doxycycline	100 mg deux fois par jour
Traitement des formes modérées a sévères	Ceftriaxone	1 g IV /24 h
	Pénicilline G	1,5 MU IV quatre fois par jour
	Amoxicilline ou ampicilline	1 g IV trois fois par jour

1.1.1. Formes non compliquées

Dans les formes non compliquées, les traitements recommandés sont l'amoxicilline, l'ampicilline ou la doxycycline par voie orale pendant 7 jours. L'efficacité de la doxycycline a été rapportée en administration orale pendant 7 jours pour raccourcir la durée des principaux symptômes (fièvre, céphalées, myalgies) et prévenir la leptospiurie [112].

1.1.2. Formes modérées et sévères

Les bénéfices de la pénicilline G intraveineuse (6 MU/j), dans le traitement de la leptospirose sévère, ont été rapportés [113]. Son efficacité a été prouvée en termes de disparition plus rapide de la fièvre, une amélioration plus rapide de la fonction rénale, une disparition de la leptospiurie et un raccourcissement de la durée d'hospitalisation. Cependant, aucune réduction de la mortalité n'a été rapportée.

Comparée à la pénicilline G (6 MU/j), la ceftriaxone (1 g/j) prescrite pendant 7 jours semble aussi efficace pour le traitement des formes sévères. Ses avantages sont l'administration en une seule fois par jour et un spectre d'activité antibactérien plus large, ce qui permet de prendre en compte une éventuelle infection à bacilles à Gram négatif parfois difficile à différencier en début de prise en charge [114]. Une autre étude réalisée en Thaïlande a comparé l'efficacité de la pénicilline G (6 MU/j), le céfotaxime (4 g/j) et la doxycycline (200 mg/j) parentérale pour le traitement des leptospiroses sévères [115]. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence concernant le taux de mortalité, la durée de la fièvre ou des défaillances d'organes entre les trois traitements.

En traitement empirique, les auteurs recommandent la doxycycline (surtout en région à forte prévalence de rickettsioses) ou le céfotaxime et suggèrent l'intérêt de leur association en cas de doute diagnostique.

En pratique, il est actuellement recommandé de privilégier les céphalosporines de 3^e génération en cas de doute diagnostique avec un sepsis à bacilles à Gram négatif. Le relais oral peut ensuite se faire par l'amoxicilline. Dans les formes sévères, la durée du traitement est de 7 à 10 jours.

1.2. Traitement immunologique :

Dans les leptospiroses sévères, notamment lorsqu'il existe une atteinte pulmonaire et rénale, le recours à des thérapeutiques immunologiques a pu être proposé, en raison du rôle important que semblent jouer les médiateurs du système immunitaire (cytokines) dans la physiopathologie de ces manifestations. Ainsi les corticostéroïdes, les plasmaphérèses, ont été utilisés [9].

En ce qui concerne la corticothérapie, son efficacité au cours de leptospiroses graves n'avait été rapportée jusqu'à récemment que ponctuellement. Les posologies utilisées sont élevées, immunosuppressives, allant de 500 mg (en bolus unique) à 1 g de méthylprednisolone pendant quatre jours [66].

2. Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est fonction des différentes complications (respiratoire, rénale, hématologique, etc...).

2.1. Respiratoire

La détresse respiratoire nécessitera une oxygénothérapie voire le cas échéant une assistance respiratoire. La ventilation mécanique précoce améliorera le pronostic vital [116].

Pour l'hémorragie pulmonaire, complication assez fréquente, plusieurs thérapies ont été proposées, la desmopressine, les corticostéroïdes en bolus et l'inhalation de N²O (oxyde nitrique) [110]. La desmopressine permettra de :

- Potentialiser les facteurs hémostatiques de l'endothélium,
- Diminuer le temps de saignement,
- Augmenter l'adhérence des plaquettes aux vaisseaux endommagés.
- Favoriser la sécrétion du facteur de Von Willebrand par l'activation des facteurs récepteurs des cellules endothéliales V2.

Ses effets secondaires sont la rétention hydrosodée et l'hyponatrémie si la posologie n'est pas respectée [84].

Courtin et coll, ont souligné l'importance de la corticothérapie administrée en bolus unique de 500 mg de méthylprednisolone intra veineux en cas d'hémorragie intra alvéolaire diffuse [116].

2.2. Rénale

L'insuffisance rénale régresse le plus souvent spontanément mais pourrait parfois avoir recours à l'hémodialyse ou à la dialyse péritonéale. La filtration extra-rénale améliora le pronostic en cas de rhabdomyolyse sévère [117]. La filtration glomérulaire se normalise au bout de deux mois, cependant un dysfonctionnement tubulaire avec défaut de concentration des urines peut persister.

2.3. Hématologique

Le tableau clinique d'une leptospirose ictérohémorragique peut se compliquer d'hémorragie de gravité variable associée à des troubles de crase : thrombopénie, temps de prothrombine allongé nécessitant une prise en charge en unité de soins intensifs.

Les thérapies proposées sont l'administration de la vitamine K qui pourrait faire améliorer le TP, les transfusions plaquettaires, l'administration de veinoglobulines à forte dose et l'administration de corticostéroïdes [118-121].

2.4. Instabilité hémodynamique

A côté du remplissage vasculaire et les amines vasoactives, le recours à la plasmaphérèse et l'hémofiltration veino-veineuse continue d'améliorer l'hémodynamique systémique et normalise la pression artérielle et favorisera la disparition des symptômes pulmonaires [122].

2.5. Douleur

Le traitement de la douleur peut parfois nécessiter le recours aux antalgiques majeurs.

3. Surveillance

La surveillance du traitement étiologique est avant tout clinique.

L'efficacité du traitement antibiotique sera jugée sur :

- La courbe de température, qui chute habituellement en 24 à 36 heures,
- L'état général du patient
- sur la négativation des hémocultures et des urocultures [123].

Une réaction de type Jarisch-Herxheimer, liée à la lyse des leptospires, peut survenir classiquement après 4 à 6 heures de traitement par pénicilline G et entraîner une détérioration clinique, notamment une aggravation des signes respiratoires, pouvant conduire au décès [124]. La fréquence de la réaction de Jarisch-Herxheimer au cours du traitement de la leptospirose est variable selon les séries, et semble inférieure à celle observée dans d'autres infections à spirochètes [125, 126]. Elle justifie cependant une surveillance attentive de la survenue de signes de choc chez les patients recevant l'antibiothérapie [116] .

La survenue d'une complication hémorragique digestive, rénale, pulmonaire, ou cérébrale, d'une complication oculaire, devra être recherchée. Une baisse rapide de la tension artérielle, ou simplement une modification de l'électrocardiogramme (ECG), pourront dans ce contexte témoigner d'une myocardite.

La surveillance sera aussi biologique, à la recherche d'une CIVD, d'une thrombopénie majeure avec risque hémorragique, de signes d'insuffisance rénale ou de rhabdomyolyse [123].

VII. PREVENTION :

La prophylaxie sanitaire repose sur :

1. Protection des personnes exposées :

Les méthodes d'hygiène comme l'évitement du contact direct et indirect avec l'urine animale sont recommandées en tant que mesures préventives. Les travailleurs des champs marécageux, les éboueurs ou autres doivent être mis en garde contre tout contact direct avec de l'eau contaminée ou de la boue.

Ils doivent être conseillés à :

- Porter des vêtements de protection imperméables à l'eau tels que des bottes de caoutchouc et des gants.
- Couvrir les lésions cutanées avec des pansements étanches.
- Laver avec de l'eau propre immédiatement après l'exposition.

2. Lutte contre les rongeurs, et contre la maladie chez les animaux domestiques.

Il est actuellement bien établi que les rongeurs sont les principaux réservoirs de la bactérie, par conséquent contrôler ces espèces réservoirs est indispensable pour réduire l'incidence de la maladie et ce par des mesures visant l'amélioration de l'environnement. Ces mesures comprennent :

- La réduction des populations réservoirs certains animaux, par exemple les rats.
- La séparation des réservoirs animaux des habitations humaines par la construction de clôtures.

- L'élimination contrôlée des déchets pour maintenir les alentours des habitations humaines propres.
- Promouvoir la propreté dans les zones de loisirs, les établissements alimentaires ainsi que des logements où les rats peuvent être présents.
- Améliorer la salubrité du milieu par l'amélioration de l'élimination des égouts, réhabilitation des décharges publiques et la construction de nouvelles décharges répondant aux normes environnementales et sanitaires requises.
- Promouvoir la collaboration intersectorielle (les autorités locales, les élus ...) dans toutes les actions de lutte.
- Prendre en compte de la composante environnementale dans toute politique de développement.

3. Prophylaxie médicale

3.1. Prophylaxie vaccinale

Jusqu'à maintenant, aucun vaccin efficace pour prévenir la leptospirose chez l'humain n'est offert à grande échelle. Cette situation est due à la complexité de concevoir un vaccin efficace contre un micro-organisme qui compte plus de 200 Sérovars présents dans différentes aires géographiques et dont l'humain est un hôte accidentel.

Il existe cependant des vaccins inactivés contre certains Sérovars en Chine et au Japon. Un vaccin monovalent est utilisé en France dans des situations présentant un risque professionnel élevé. Ce vaccin contient 1 ml d'une suspension, dont la concentration est de 2×10^8 , de *Leptospira*

Icterohaemorrhagiae inactivés par le formaldéhyde ; elle consiste en deux injections à 15 jours d'intervalle avec une troisième injection six mois plus tard et rappel tous les deux ans.

3.2. Prophylaxie médicamenteuse

3.2.1. Chimioprophylaxie préexposition

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la chimioprophylaxie préexposition sur les symptômes cliniques et la mortalité attribuables à la leptospirose, en utilisant doxycycline par voie orale à 200 mg une fois par semaine (95% d'efficacité). Peuvent bénéficier de la chimioprophylaxie préexposition les personnes à risque élevé d'exposition (soldats exerçant en terrain marécageux, les équipes de sauvetage, les personnes exerçant des sports d'aventure au niveau des zones à risque...).

L'azithromycine peut être utilisée avec une dose de 500 mg chaque semaine pendant tout le séjour (pour les femmes enceintes et ceux qui sont allergiques à la Doxycycline)

Cependant, le bénéfice de la prophylaxie préexposition reste controversée où les avantages possibles doivent être confrontés aux effets secondaires potentiels du médicament (photosensibilité induite, nausées, etc.).

3.2.2. Chimioprophylaxie post-exposition :

Ce traitement peut être envisagé lors des épidémies surtout pour les sujets exposés à une source commune que le cas index.

Cette chimioprophylaxie est à base de :

- Doxycycline 200 mg comme dose de charge suivie de 100 mg par jour pendant 5-7 jours pour dès l'apparition des premiers symptômes.

OÙ

- L'azithromycine 1g le 1^{er} jour, suivie de la dose de 500 mg par jour pendant 2 jours (Pour les femmes enceintes et ceux qui sont allergiques à la Doxycycline)

NB : Le rôle de la prophylaxie chez les enfants n'a pas été suffisamment étudié.

4. Education sanitaire :

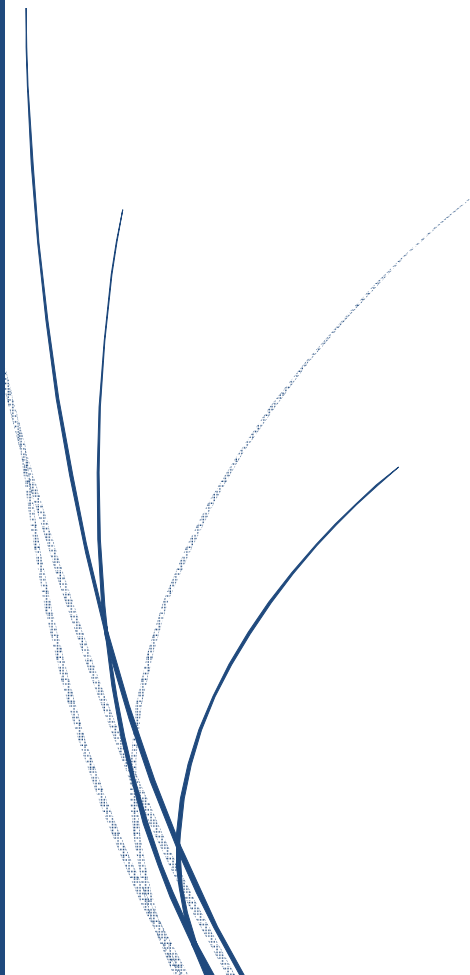
L'éducation sanitaire est la pierre angulaire de toute stratégie de lutte, elle consiste à sensibiliser le public sur la maladie et le motiver à prendre les mesures préventives nécessaires. Ceci nécessite la mise en place de stratégie de communication destinées aux groupes cibles spécifiques en utilisant tous les moyens de communication disponibles (affiches, dépliants, roll up, mass média, communication interpersonnelle...). Les messages livrés doivent être pertinents, simples et culturellement acceptables pour les groupes cibles. Ils consistent à :

- Eduquer la population sur le mode de transmission de la maladie et sur l'importance de la propreté de la nourriture et la nécessité de l'élimination des déchets.
- Minimiser le contact avec l'eau ou les végétaux qui peuvent être contaminés avec les urines d'animaux infectés surtout lorsqu'on est porteur de plaies.

- Initier les personnes à risque sur les mesures de protection individuelles (port des gants, vêtements appropriés, des bottes, des lunettes de natation).
- Prendre une douche après la participation à une activité nautique ;
- Se laver les mains après avoir touché des objets potentiellement souillés avec les urines des animaux infectés.
- Utiliser un désinfectant ou de l'eau de javel pour nettoyer les endroits contaminés par les urines.



DEUXIEME PARTIE : SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE ET SURVEILLANCE AU MAROC



Les données de la leptospirose proviennent du Service des Maladies Epidémiques de la Direction de l'Epidémiologie et de lutte contre les Maladies (DELM) (Figure 22).

Il faut savoir que cette maladie reste manifestement sous-déclarée au Maroc comme dans d'autres pays du monde.

I. Situation épidémiologique :

1. Evolution de l'incidence annuelle de la leptospirose au Maroc de 2005 à 2017 :

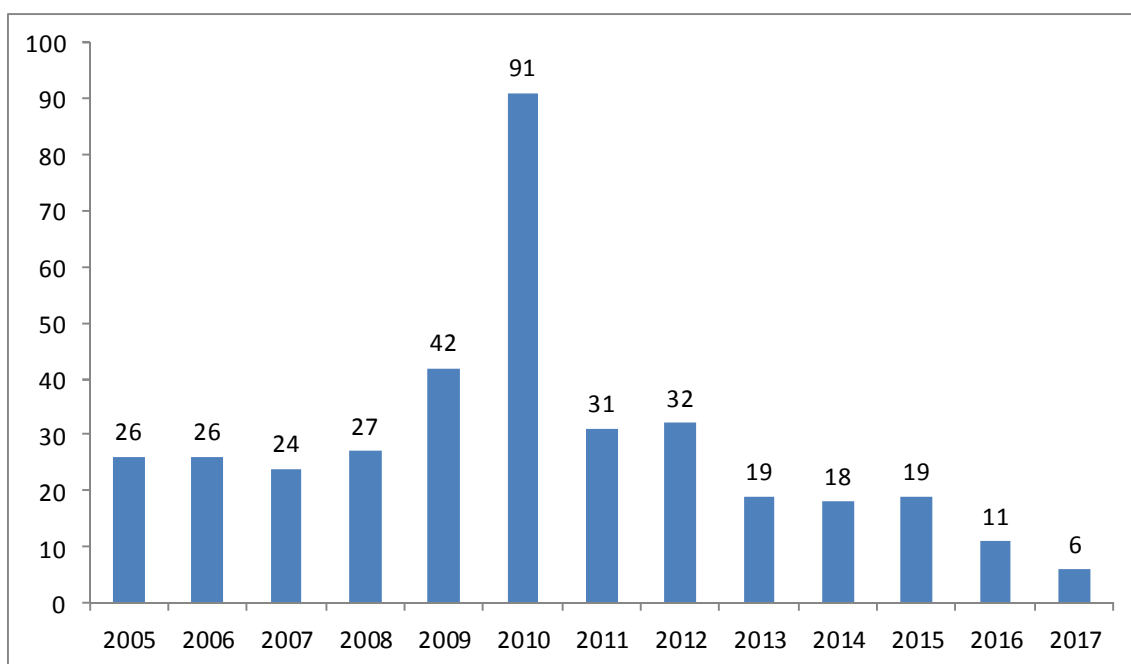


Figure 13 : Répartition annuelle de la leptospirose, Maroc 2005-2017

La Figure 13 montre que la leptospirose existe au Maroc à l'état endémo-épidémique. Plusieurs épisodes épidémiques ont été enregistrés surtout le pic épidémique de l'année 2010 avec 91 cas dû à l'épidémie enregistrée au niveau de la préfecture de Fès (26 cas) surtout au niveau des quartiers urbains défavorisés de Aouinat El Hajjaj, Bensouda Dhar Lkhmis et Sahrij Gnaoua.

2. Répartition géographique :

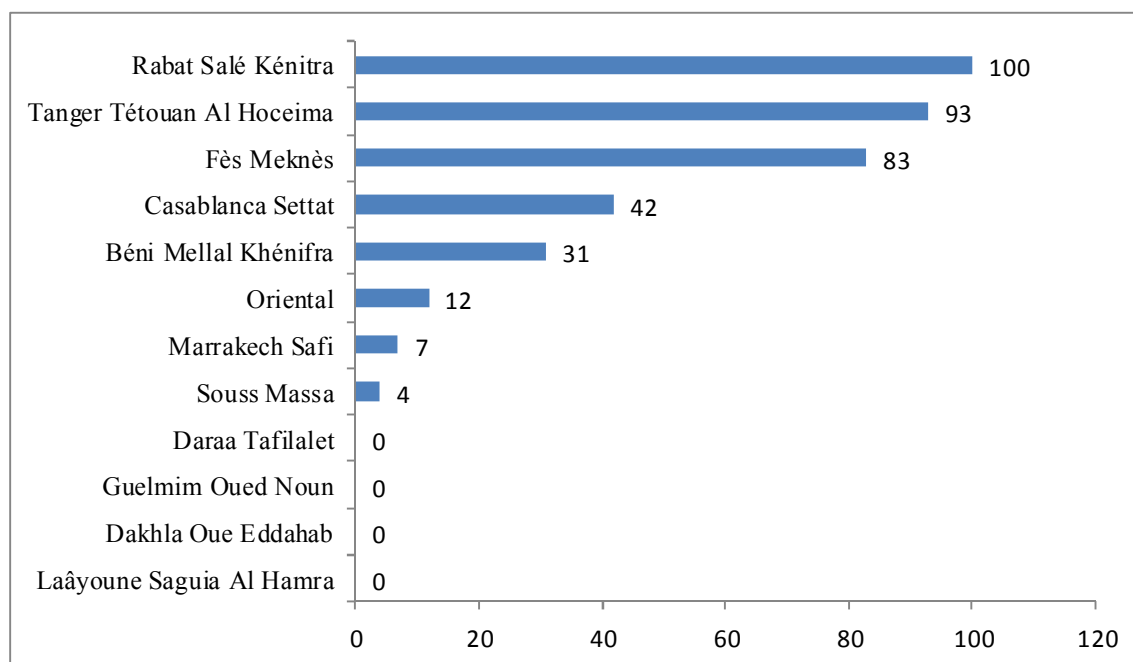


Figure 14 : Répartition du nombre de cas de leptospirose déclarés par région, Maroc 2005-2017

La répartition géographique des cas déclarés montre que huit régions ont enregistrés des cas, cependant 3 régions en l'occurrence Rabat Salé Kénitra, Tanger Tétouan Al Hoceima et Fès Meknès ont enregistrés 74,2% des cas.

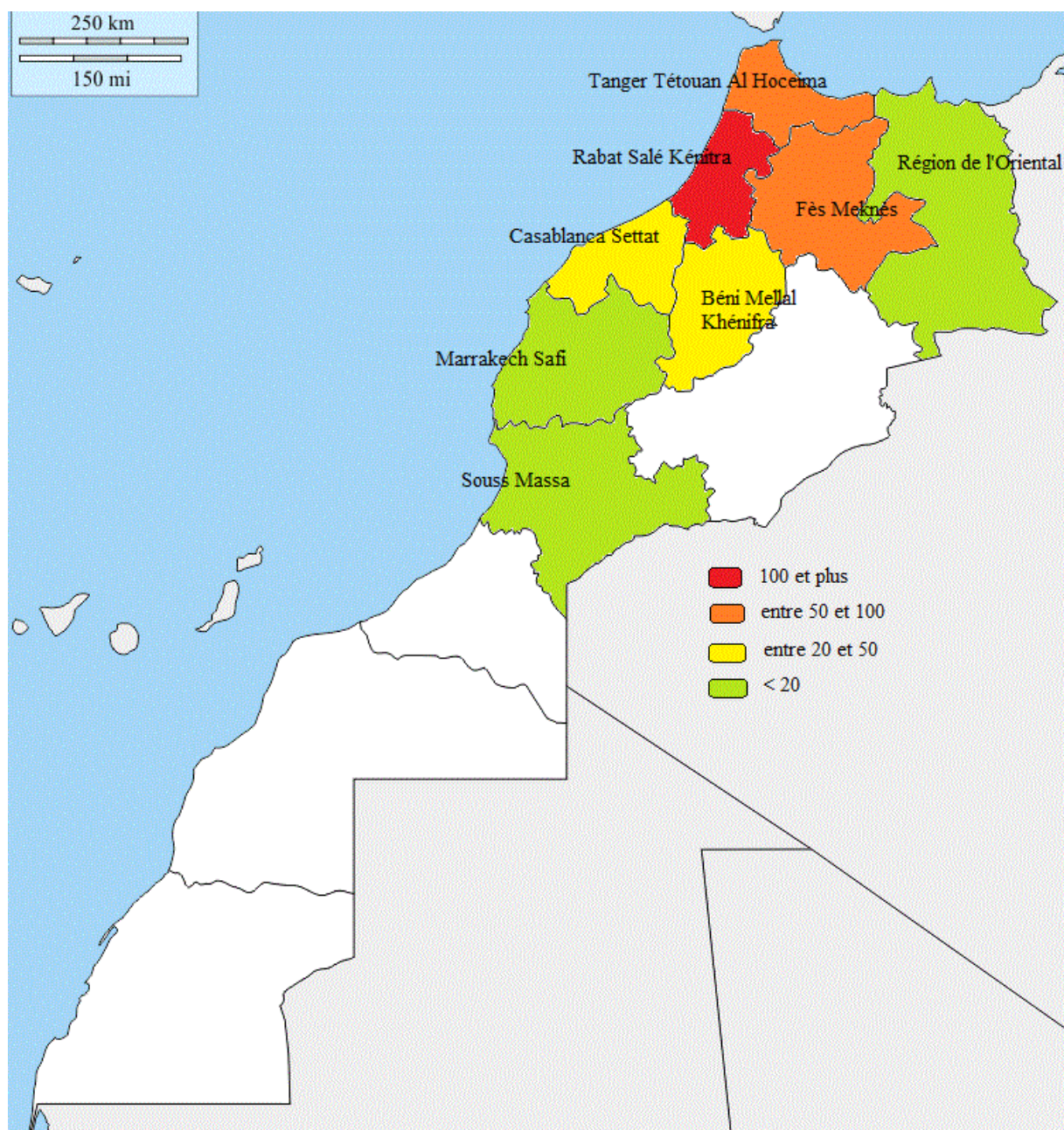


Figure 15 : Cartographie de la répartition des cas de leptospirose déclarés par région, Maroc 2005-2017

Tableau XI : Répartition des cas de leptospirose par province et préfecture

Kénitra	1	1	5	2	8	8	4	4	6	3		1	1	44
Tétouan		4	4	3	1	11	7		2	1	1	3	2	39
Sidi Kacem		1				13	7	1	1	3	9	3		38
Fès						26		8	1	1		1		37
Béni Mellal	3	10	3	5	3	3				1				28
El jadida	1				23									24
Tanger Assilah		1	1	5	1	4	2	2		3	2			21
Sefrou	2					5		5		1				13
El Hajeb	2					4	1	1	1	1				10
Oujda Angad	1	2	5			1								9
Larache				1	3	1	2	1						8
Chefchaouen	1		1				1	2	1				1	7
M'diq Fnideq				1		2					2	1	1	7
Al Hoceima			1				1	3		1				6
Salé		1	1	2	1						1			6
Sidi Bennour							1		5					6
Taounate						6								6
Taza	4					2								6
Moulay Yacoub	3							2						5
Ouezzane							2			1	1	1		5
Rabat	1	2		2										5
Settat		1		2	2									5
Casa Anfa	3					1								4
Meknès	2					1			1					4
Safi		2	2											4
Sidi Slimane						1				1	1			3
El Kelâa Des Sraghna				1				1						2
Figuig							2							2
Skhirat Temara	1					1								2
Taroudannt											2			2
Agadir Ida Outanane													1	1
Ain Sebaa Hay Mohammadi									1					1
Berkane			1											1
Berrechid							1							1
Boulemane						1								1
Fahs Anjra												1		1
Fquih Bensaleh										1				1
Ifrane								1						1
Inezgane Ait Melloul	1													1
Khemisset		1												1
Khénifra								1						1
Khouribga				1										1
Marrakech				1										1
Sidi Bernoussi				1										1
Total	26	26	24	27	42	91	31	32	19	18	19	11	6	372

L'analyse des données par province et préfecture montre que 7 provinces ont déclaré 62,1% des cas enregistrés au niveau national.

3. Répartition par milieu :

Bien que pour certains auteurs l'urbanisation croissante dans les pays développés a contribué à la diminution de la prévalence de la leptospirose en réduisant les risques d'exposition liés au milieu rural (notamment les activités d'agriculture et d'élevage), le rôle important dans la dissémination de la maladie du niveau socio-économique, du manque d'hygiène, de l'absence d'eau potable, ainsi que la pression démographique et l'absence de lutte contre les rongeurs a été souvent soulignée dans les pays en voie de développement. En effet, le codage géographique des cas de leptospirose réalisé lors de plusieurs études notamment au Brésil, mais aussi au Portugal et au Pérou a montré une plus forte concentration des cas de leptospirose en zones urbaines. La répartition géographique des cas de leptospirose dans notre série rejoint celle des pays en voie de développement. En effet, 52,2 % de nos malades (N=194/372) étaient issus d'un milieu urbain.

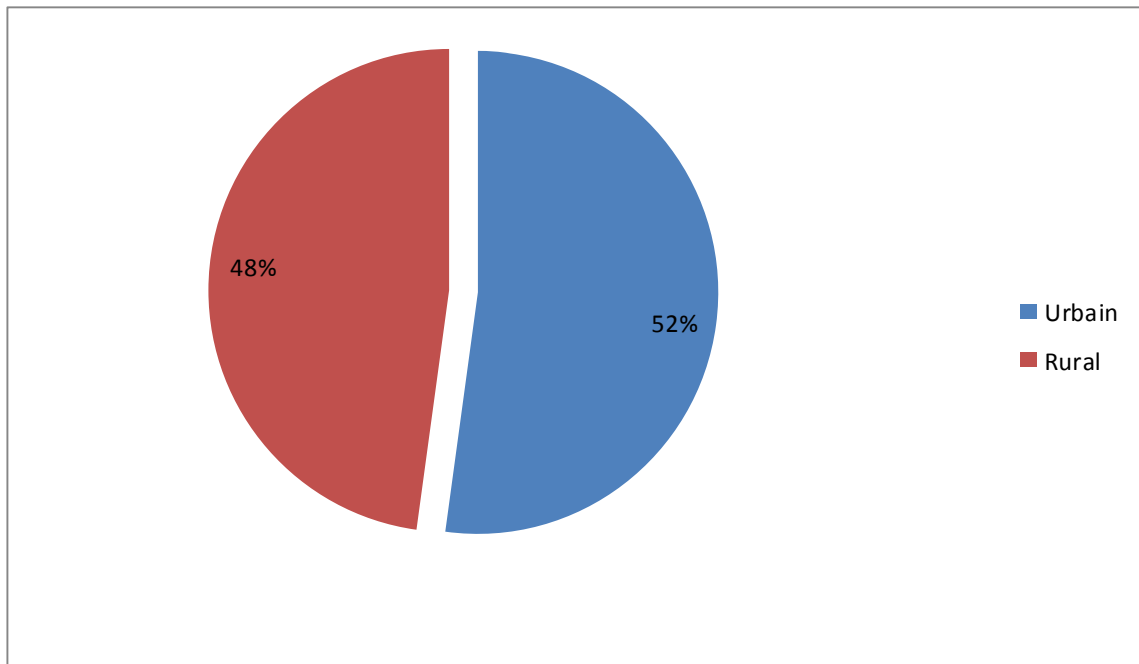


Figure 16 : Répartition des cas de leptospirose par milieu, Maroc 2005-2017

4. Répartition par sexe :

Si les individus de tous les âges et sexes sont susceptibles d'être contaminés, les hommes adultes, plus souvent engagés dans des activités à risque, sont plus souvent atteints.

Ainsi, 89% de nos malades sont de sexe masculin. Cette prédominance masculine est souvent attribuée aux facteurs professionnels et comportementaux, notamment le contact avec les animaux susceptibles de transmettre la maladie et les activités de loisir. Cette dernière tend à disparaître si les deux sexes sont soumis à la même exposition.

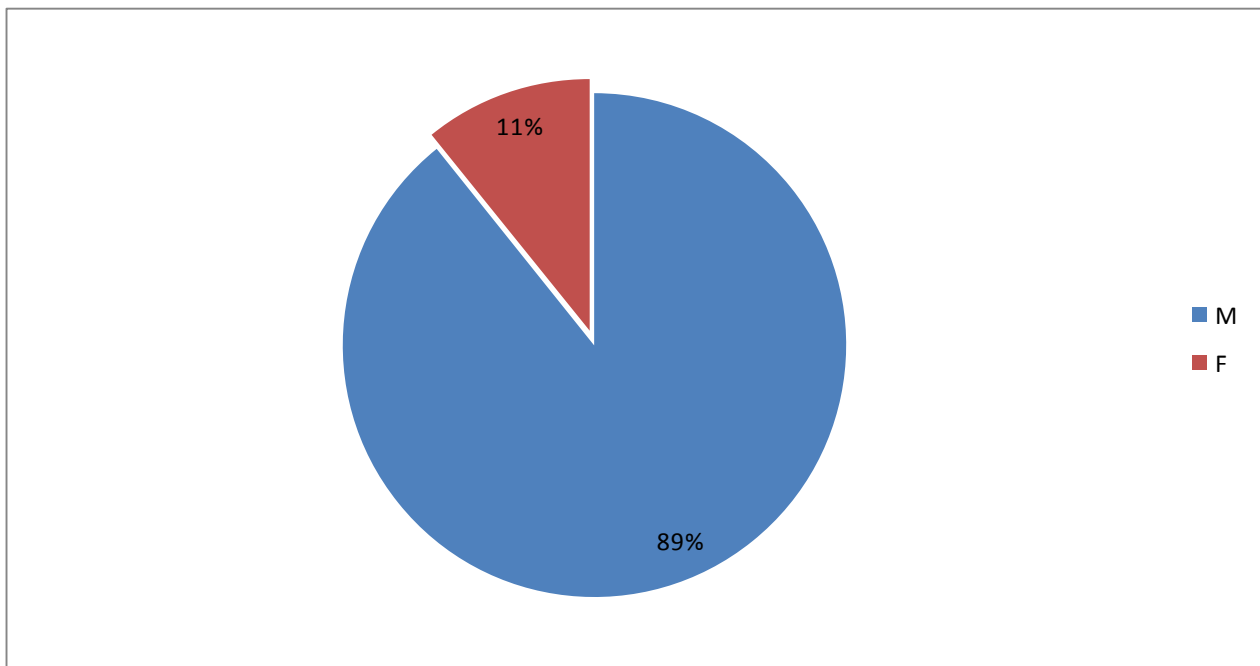


Figure 17: Répartition des cas de leptospirose par sexe, Maroc 2005-2017

5. Répartition par âge :

La leptospirose est une maladie de l'adulte jeune. Dans notre série, la tranche d'âge la plus intéressée par la maladie se situe entre 21 et 25 ans suivie de la tranche entre 31 et 35 ans.

- La moyenne d'âge est de 39 ans avec des extrêmes de 4 et 94 ans (+- 16,5)
- La médiane est de 37 ans
- Le premier quartile est de 25 ans, le 3^{ème} quartile est de 52 ans
- Le mode est de 24 ans

Aucune évidence ne suggère que la leptospirose affecte des personnes de divers races, âges, ou sexes différemment.

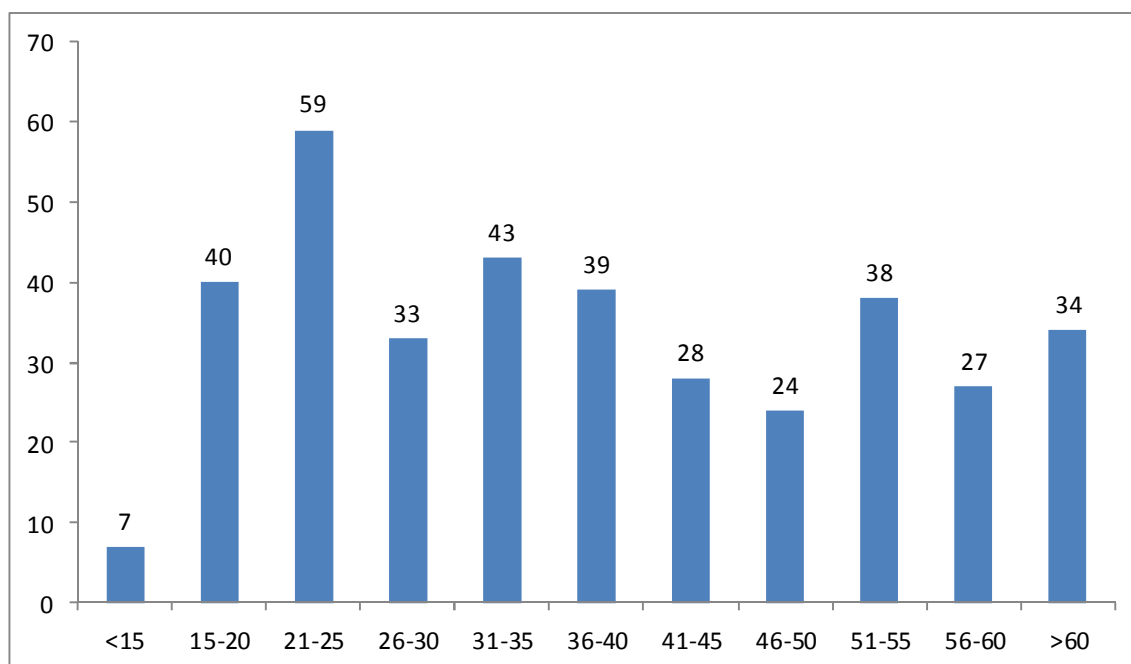


Figure 18 : Répartition des cas de leptospirose par tranches d'âge, Maroc, 2005-2017

6. Répartition saisonnière :

La répartition de la maladie dans le temps semble être étroitement liée aux variations climatiques. En zone tempérée, une recrudescence des cas est observée surtout pendant l'été et l'automne, alors que dans la zone intertropicale s'ajoutent, à une transmission quasi continue (bruit de fond de la contamination), des variations saisonnières liées au régime des pluies ou à des événements climatiques irréguliers (périodes cycloniques).

Dans notre série, l'incidence de la leptospirose dans notre contexte est plus importante en saison chaude essentiellement entre juillet et octobre, période où les eaux stagnantes et les eaux usées offrent les meilleures conditions pour la survie des leptospires (température entre 25°C et 38°C, et pH alcalin).

En effet, à l'étude de la répartition des cas de notre série, nous avons constaté une recrudescence des cas pendant l'été (37,9% des malades), et pendant l'automne (24.2% des malades).

Cette variation saisonnière, caractéristique constante de l'épidémiologie de la leptospirose, est décrite par une série d'études ; soulignant ainsi la relation entre l'incidence de la maladie et l'existence de facteurs climatiques et écologiques.

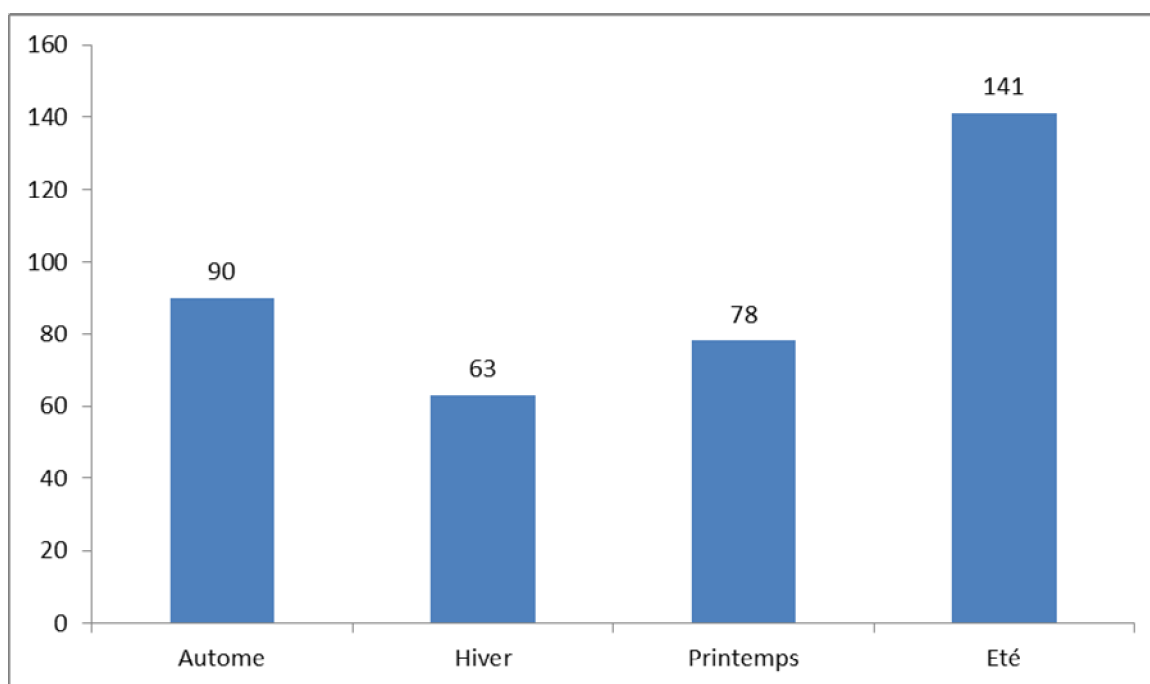


Figure 19 : Répartition saisonnière des cas de leptospirose, Maroc 2005-2017

7. Modes de contamination et profession :

Deux modes de contamination sont souvent évoqués, directe et indirecte ; le premier (contact avec les urines) étant le moins fréquent et rendant compte de l'existence de maladies professionnelles. La contamination indirecte de l'Homme qui est au premier plan se fait lors de ses activités professionnelles ou de loisirs dans un environnement infecté. En fait, ses dénominations de «maladie des égoutiers, de fièvre des rizières, de maladie des porchers, fièvre des coupeurs de Canes »... etc. rappellent que l'Homme se contamine soit directement au contact des animaux, soit à partir de l'environnement.

Dans notre étude, 158/243 malades avaient des professions à risque, soit 65% des cas. La plupart des patients étaient des agriculteurs avec un pourcentage de 38% (N=60/158). 19.6% sont des ouvriers (31/158), 16.5% sont des poulaillers (26/158), 10,1% sont des poissonniers (16/158), 8,2 % sont des commerçants (13/158), 4,4% sont employés des abattoirs (7/158), 1,9% sont des éboueurs (3/158), 1 cas de vendeur de bétail et un cas de potier.

D'autre part, 85 cas sont dus à des professions non à risque. Pour 23% des cas, la profession n'a pas été rapportée.

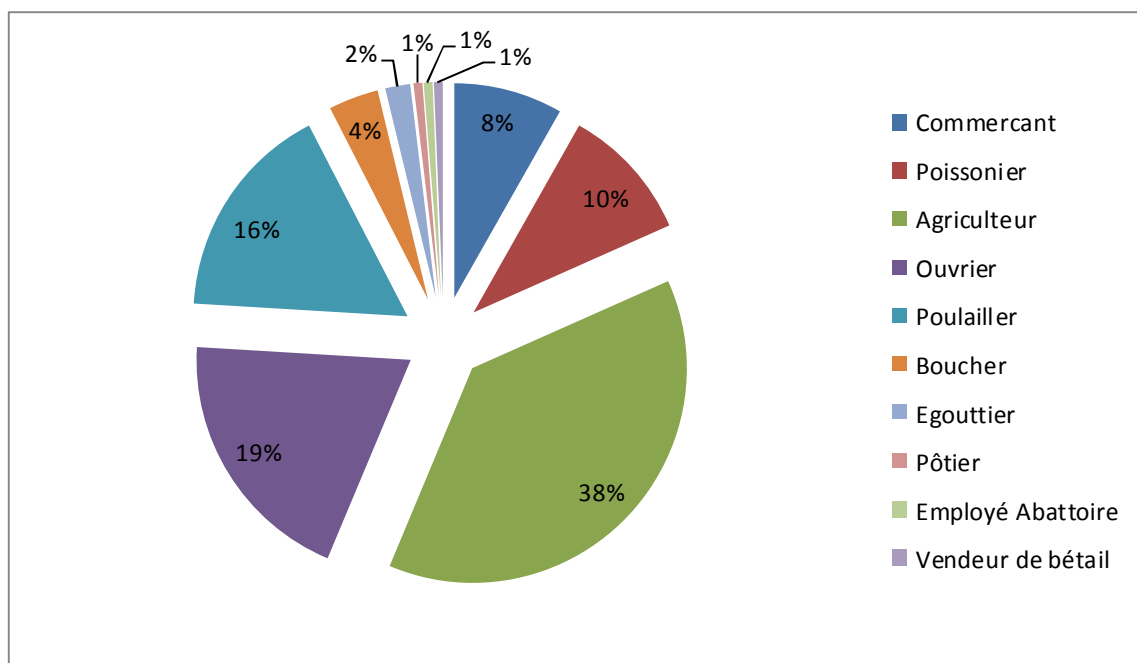


Figure 20 : Répartition des cas de leptospirose selon la profession, Maroc, 2015-2017

8. Confirmation :

Sur les 372 cas de leptospirose, 265 cas ont été classés des cas suspects, 22 probables, seuls 85 cas ont été confirmés biologiquement.

Sur les 85 cas confirmés, 65 ont été confirmés par test ELISA et 20 par test de micro-agglutination de Martin et Pettit.

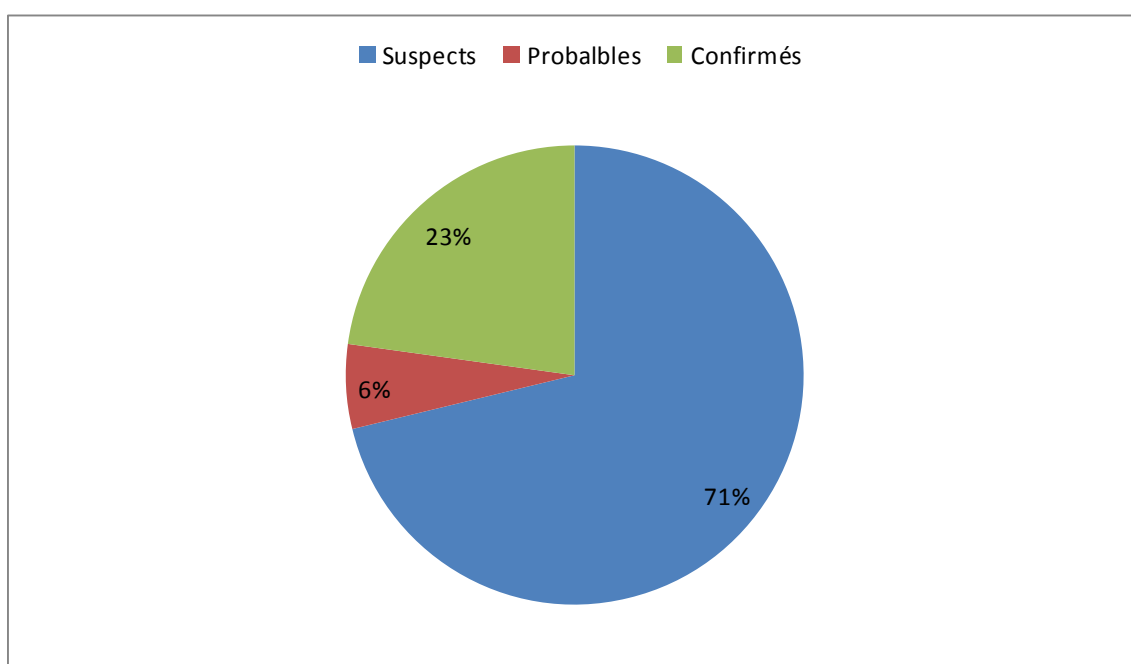


Figure 21 : Répartition des cas de leptospirose selon la confirmation biologique, Maroc , 2005-2017

9. Evolution :

Dans la majorité des cas, l'évolution de la leptospirose était favorable. Cependant, des formes sévères, conduisant au décès, sont rapportées dans la littérature [8, 127, 128]. Le taux de mortalité varie de moins 5% à 40% des cas. Dans notre série, 66 malades sont décédés avec un taux de létalité de 17,7%.

II. Système actuel de la surveillance épidémiologique de la leptospirose au Maroc :

La leptospirose représente un véritable problème de santé publique, de par sa gravité et sa fréquence, et est de ce fait incluse parmi les maladies transmissibles à déclaration obligatoire.

La déclaration obligatoire et circuit de l'information épidémiologique de la leptospirose :

Conformément au Décret Royal n° 554-65 du **26 juin 1967** (Annexe 1) portant loi rendant obligatoire la déclaration de certaines maladies et à l'arrêté du Ministre de la Santé n°683-95 du 31 mars 1995 (Annexe 2) fixant les modalités d'application dudit décret, tout cas de leptospirose doit faire l'objet d'une déclaration immédiate par les professionnels de santé qui ont constaté l'existence, à l'autorité médicale préfectorale ou provinciale.

Ces derniers relaient l'information aux services de santé publique au niveau régional qui transmettent à leurs tours l'information à la DELM.

Lorsqu'un foyer de leptospirose se déclare, c'est une urgence clinique et épidémiologique, qui consiste à :

- Prendre en charge urgente les personnes touchées.
- Mener une investigation épidémiologique immédiate du foyer.
- Renforcer les mesures de prévention en collaboration avec les autorités locales.

Cependant, malgré que la leptospirose fait partie des maladies à déclaration obligatoire. Cette maladie souffre d'une sous notification manifeste.

Les cas déclarés sont notifiés dans la fiche de déclaration obligatoire de maladie standard non spécifique à la maladie (voir annexe 3) entraînant une perte de l'information surtout en matière de symptomatologie clinique et paraclinique.

La surveillance de cette maladie reste subjective devant l'absence de normes de surveillance incluant des :

- Critères cliniques qui comprennent les signes et les symptômes courants et pertinents de la maladie ;
- Critères de laboratoire comprenant les méthodes de laboratoire utilisées pour confirmer un cas de leptospirose ;
- Critères épidémiologiques surtout le mode de transmission, l'exposition à une source ;
- Classification du cas : Les cas sont classés en fonction des critères cliniques, de laboratoire et épidémiologiques en cas « suspect », « probable » et « confirmé ».

Un cas suspect est généralement un cas avec les critères cliniques tels que décrits dans la définition du cas sans preuve épidémiologique ou de laboratoire de la maladie en question. La définition d'un cas suspect a une grande sensibilité et une faible spécificité. Elle permet la détection de la plupart des cas, avec un risque de faux positifs qui seront inclus dans cette catégorie.

Un cas probable est généralement un cas avec des critères cliniques et un lien épidémiologique comme décrit dans la définition de cas. Les tests de laboratoire pour les cas probables sont spécifiés seulement pour certaines maladies.

Un cas confirmé est un cas suspect ou probable confirmé en laboratoire.

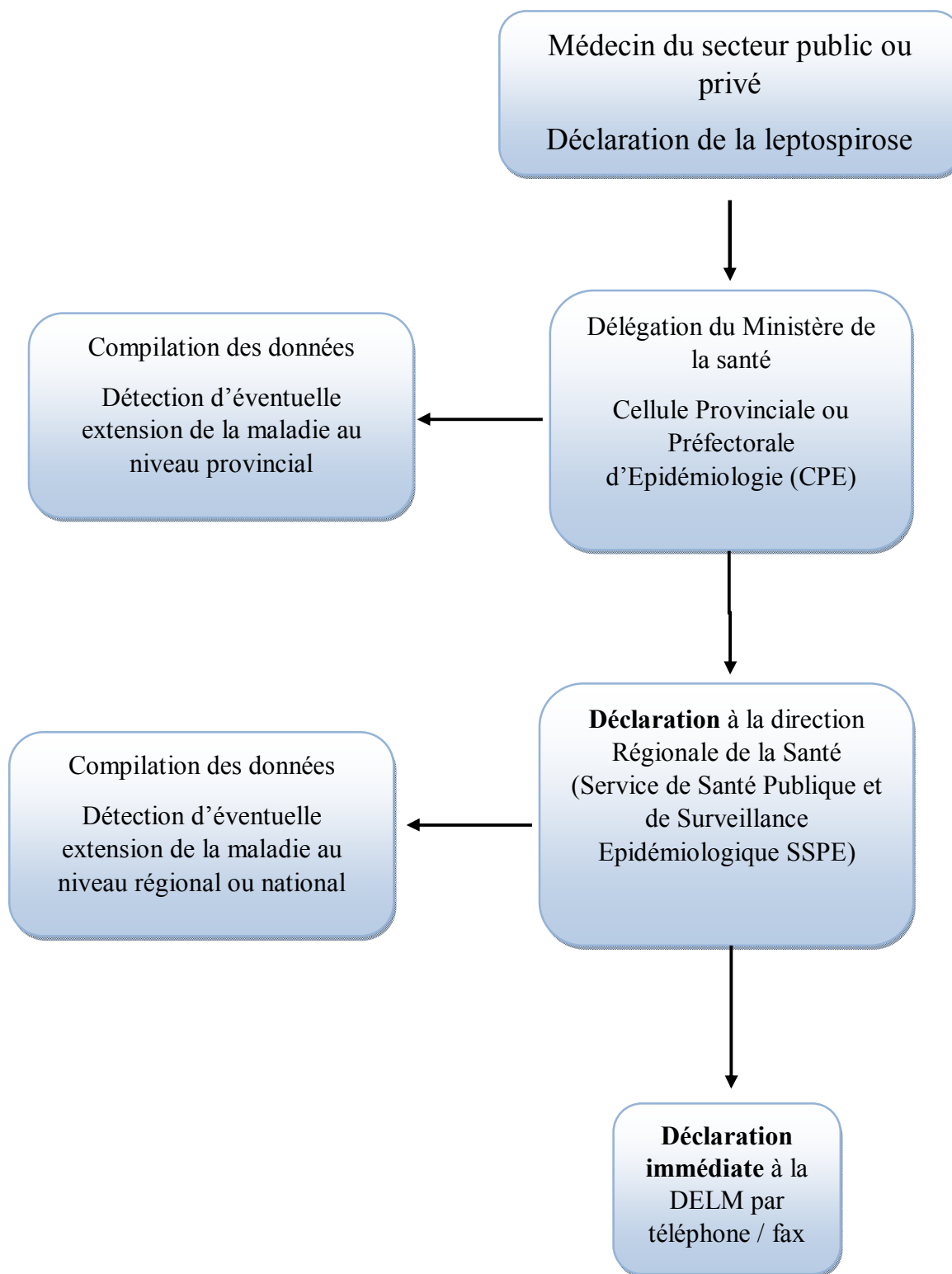


Figure 22 : Schéma du circuit de l'information épidémiologique sur la leptospirose

III. Proposition des normes de surveillance épidémiologique de la leptospirose et de conduite à tenir devant un foyer épidémique :

1. Normes de surveillance

Au Maroc, la surveillance de la leptospirose est réalisée par la DELM, le laboratoire collaborateur central est représenté par le laboratoire de bactériologie de l'Institut National d'Hygiène (INH) qui est le principal laboratoire à pratiquer le diagnostic de la leptospirose avec celui de l'Institut Pasteur du Maroc (IPM) et collabore avec les autres laboratoires surtout régionaux assurant le diagnostic.

Cependant cette surveillance souvent passive doit être renforcée dans le but de :

- Mieux évaluer l'ampleur de la maladie dans les différentes régions et entre les différents groupes à risque.
- Identifier les foyers le plus tôt possible.
- Identifier les sources d'infection des animaux.
- Concevoir des méthodes de contrôle et de prévention les plus efficaces.

1.1. Définition du cas

Elle consiste en un ensemble de critères uniformément appliqués pour déterminer si une personne devrait être identifiée comme souffrant d'une maladie ou d'un autre problème de santé particulier. Elle permet de classer avec précision les personnes malades et aider à la comparaison entre différentes régions géographiques ou périodes.

- Description du cas de leptospirose :

Pour faciliter la surveillance de la leptospirose, il y a lieu de définir des critères cliniques les plus courants pour une définition épidémiologique d'un cas participant ainsi sa classification. Ainsi, on propose la définition suivante, un cas de leptospirose se définit comme toute fièvre aiguë avec des antécédents d'exposition (à l'eau et/ou à un environnement éventuellement contaminé par l'urine animale infectée) avec au moins deux des symptômes suivants :

1. Céphalées
2. Myalgies
3. Arthralgies
4. Suffusion conjonctivale
5. Méningite
6. Ictère
7. Hémorragie (dans les intestins et les poumons)
8. Éruption cutanée
9. Insuffisance rénale.

- Critères de laboratoire :

- Test d'agglutination microscopique (MAT)
- Test ELISA par technique immuno- enzymatique de détection des IgM
- Examen direct
- Culture
- PCR

- **Critère épidémiologique** : cas suspect ou probable avec un lien épidémiologique avec un cas confirmé

1.2. Classification du cas :

A partir des critères suscités, une classification du cas est proposée

Cas suspect	Cas probable	Cas confirmé
Tout cas compatible avec la description clinique ci-dessus	Un cas clinique avec test Elisa ou autres tests rapides positifs.	Un cas confirmé de la leptospirose est un cas suspect ou probable avec l'un des tests de laboratoire suivants : • Test d'agglutination microscopique (MAT) • PCR positive • Culture positive des leptospires pathogènes

2. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de leptospirose :

Tout cas suspect, probable ou confirmé doit être signalé par téléphone au Délégué du Ministère de la Santé qui relaye l'information à la Direction Régionale de la Santé et à la DELM. En parallèle, une fiche de déclaration doit être transmise le plus tôt possible.

Tout signalement d'un cas de leptospirose doit conduire à une investigation immédiate par la Délégation Provinciale/Préfecturale du Ministère de la Santé assistée du Service de Santé Publique régional en collaboration avec les autorités compétentes pour :

- **Affirmer ou infirmer le diagnostic en se référant à la définition du cas.**
- **Prélever des échantillons pour examens de laboratoires :**

Les prélèvements doivent être acheminés vers le laboratoire provincial ou à défaut au laboratoire régional de bactériologie. Un prélèvement de contrôle doit obligatoirement être adressé vers le laboratoire de référence national pour contrôle de qualité.

L'acheminement des prélèvements doit être effectué de façon coordonnée avec le laboratoire qui doit être contacté au préalable avant tout envoi pour coordonner la réception des échantillons. Une fiche de renseignements contenant les informations cliniques et les expositions à risque doit toujours accompagner les prélèvements. Tous les cas doivent être mentionnés dans la fiche d'investigation d'un cas de leptospirose (Annexe 4).

•Procéder à une enquête environnementale :

A la Recherche de la source de l'infection en identifiant les expositions pouvant être à l'origine de l'infection (par l'interrogatoire du patient ou de sa famille sur les 15 jours qui ont précédé le début des signes). Cette enquête concerne :

- Le système d'évacuation des eaux usées et des excréta (latrines, puits perdus, fosses septiques).
- Collecte des ordures ménagères, le système de collecte, les dépotoirs intermédiaires et les rejets sauvages.
- Gîtes des rongeurs

•Rechercher activement des cas dans l'entourage :

Elle sera guidée par les éléments obtenus lors de l'enquête autour des premiers cas. Si plusieurs cas sont identifiés : une investigation (épidémiologie

descriptive) suivie par une étude analytique (cas-témoins) sera menée. Tous les cas diagnostiqués doivent figurer dans une fiche collective des cas (annexe 5).

- **Rechercher activement les contacts :**

L'enquête doit aussi rechercher les contacts avec les animaux infectés ou une exposition potentiellement contaminante soit professionnelle (égoutiers, personnels travaillant dans les abattoirs...) soit de loisir (baignades dans les eaux contaminées ou susceptibles de l'être...). En période d'épidémie, ils doivent être suivis pendant toute la période de l'épidémie et pour une durée égale au double de la durée maximale de la durée d'incubation après la notification du dernier cas (annexe 6).

- **Traiter les cas par antibiothérapie adaptée.**

- **Démarrer la chimioprophylaxie :** Elle reste exceptionnelle. Elle est indiquée en préexposition pour certaines personnes à risque élevé d'exposition (soldats exerçant en terrain marécageux, les équipes de sauvetage, les personnes exerçant des sports d'aventure au niveau des zones à risque...).

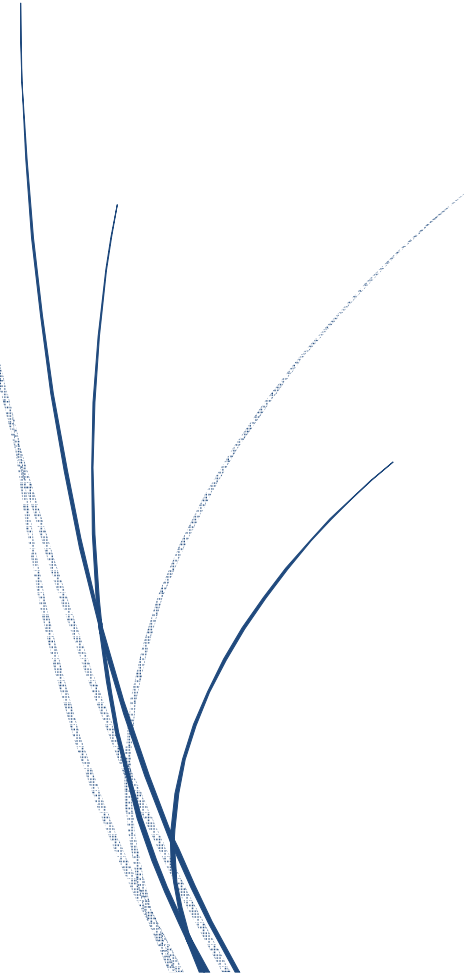
- **Mettre en place une stratégie de communication :** destinée aux groupes cibles spécifiques en utilisant tous les moyens de communication disponibles

- **Rédiger un rapport final des résultats d'investigations** doit parvenir aux mêmes structures et entamer des actions de prévention (de façon concomitante avec l'investigation).

- **Renforcer la surveillance épidémiologique** dans la localité concernée et les zones limitrophes pendant au moins une durée de six mois.



CONCLUSION



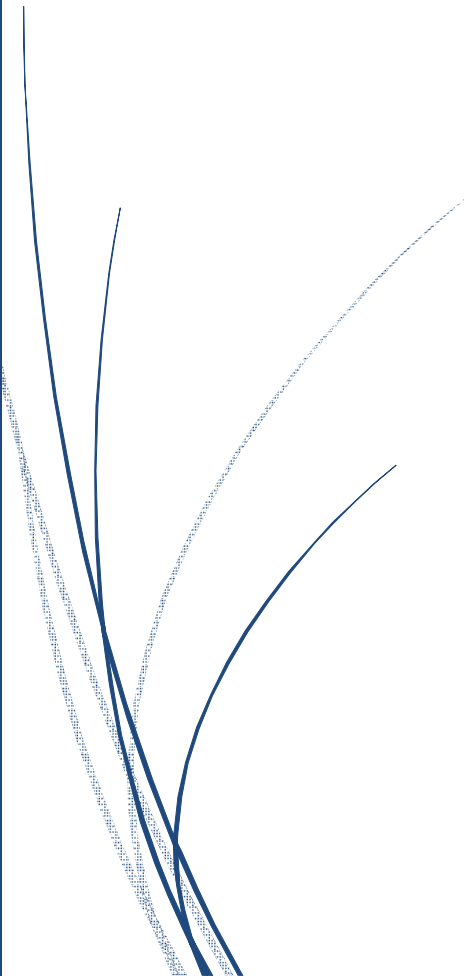
La leptospirose est une anthroponose réémergente souvent sous diagnostiquée, de répartition mondiale. Elle présente un large spectre de manifestations cliniques, variable d'un simple syndrome pseudo grippal, forme de loin la plus fréquente et de bon pronostic, à l'atteinte pluri viscérale dont la forme clinique typique est le syndrome de Weil. L'aspect protéiforme de cette maladie rend son identification clinique difficile et aléatoire. Le diagnostic biologique demeure donc un outil fondamental pour la confirmation des cas de leptospirose. Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. Ampicilline, Doxycycline et macrolides constituent des alternatives possibles.

La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique, mais des mesures prophylactiques individuelles, vaccination et chimio prophylaxie peuvent être entreprises au Maroc pour un meilleur contrôle de la maladie, et une étude des Sérovars les plus fréquents au Maroc s'impose.

L'amélioration de la surveillance de la leptospirose passe par le respect de sa déclaration obligatoire, l'élaboration des procédures d'investigation et de riposte contre la maladie. La réalisation des enquêtes sérologiques chez certaines professions à risque sont recommandées pour connaître l'ampleur réelle de cette maladie.



RESUMES



Résumé

Titre : Leptospirose humaine : situation épidémiologique au Maroc

Auteur : SOBHI Mohamed Alaa

Directeur de thèse : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Hémorragie, Ictère, *Leptospira*, Rats, Surveillance

La leptospirose est une anthroponose causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Elle touche près de 1 million d'individus par an dans le monde entier.

Le réservoir des leptospires est principalement animal, mais se prolonge dans l'environnement. De nombreux mammifères domestiques et sauvages sont susceptibles d'être infectés, et les bactéries survivent de façon prolongée dans le sol et les eaux douces.

La contamination humaine, en général indirecte, se fait à travers les muqueuses ou les excoriations cutanées, et par inhalation. Les activités agricoles et nautiques constituent les principaux facteurs de risque.

Cliniquement, la leptospirose est responsable de manifestations variées, avec un tropisme hépatique, rénal et méningé. Le test de micro-agglutination sur lame demeure la méthode sérologique de référence.

Le traitement de première intention de la leptospirose fait appel à la pénicilline G par voie intraveineuse. La prévention repose essentiellement sur le contrôle du réservoir animal et hydrique.

Au Maroc, la leptospirose sévit sur le mode endémo-épidémique ; durant la période allant de 2005 à 2017, 372 cas ont été déclarés avec un taux de mortalité à 17.7%, 52.2% sont issus du milieu urbain, avec une nette prédominance masculine 9H/1F. 158/243 des cas rapportés étaient des personnes à risque (agriculteurs, ouvriers, poulaillers...).

La surveillance est assurée par la DELM, reposant sur la déclaration obligatoire, ce qui lui donne un caractère subjectif en raison du manque de définition de cas ainsi que l'absence des critères épidémiologiques, cliniques et paracliniques, en plus de l'absence d'une fiche de renseignement spécifique permettant de mieux connaître les particularités de la leptospirose dans notre pays.

Abstract

Title: Human leptospirosis: epidemiological situation in Morocco

Author: SOBHI Mohamed Alaa

Thesis supervisor: Pr. SEKHSOKH Yassine

Keywords: Hemorrhage, Icterus, Leptospira, Rats, Surveillance

Leptospirosis is an anthroponosis caused by bacteria of the genus *Leptospira*. It affects nearly 1 million people a year worldwide and is endemic in countries with a tropical climate.

The reservoir of leptospires is mainly animal but extends into the environment. Many domestic and wild mammals are susceptible to infection, and bacteria survive for a long time in the soil and freshwater.

Human contamination, usually indirect, is through the mucous membranes or skin excoriations, and by inhalation. Agricultural and nautical activities are the main risk factors.

Clinically, leptospirosis is responsible for various manifestations, with hepatic, renal and meningeal tropism. The slide micro-agglutination test remains the standard serological method.

The first-line treatment of leptospirosis is penicillin G intravenously. Prevention is essentially based on control of the animal and water reservoir.

In Morocco, leptospirosis is endemic and epidemic; during the period from 2005 to 2017, 372 cases were reported with a mortality rate of 17.7%. 52.2% came from urban areas, with a clear male predominance 9H / 1F. 158/243 of the reported cases were people at risk (farmers, workers, henhouses ...).

Surveillance is provided by the DELM, based on mandatory reporting, which makes it subjective because of the lack of case definition as well as the absence of epidemiological, clinical and paraclinical criteria, in addition to the lack of a specific information sheet to better understand the particularities of leptospirosis in our country.

ملخص

العنوان: داء البرميات البشري: الوضع الوبائي في المغرب.

الكاتب: الصبحي محمد علاء.

مدير الأطروحة: ذ. سخسوخ ياسين.

الكلمات الأساسية: نزيف، اليرقان، البكتيريا اللولبية، القوارض، علم الأوبئة

يعتبر داء البرميات من الأمراض الحيوانية المصدر حيث يصيب ما يقرب من مليون شخص سنوياً في جميع أنحاء العالم، وهو مرض مستوطن في البلدان ذات المناخ الاستوائي. وهو ناتج عن بكتيريا لولبية الشكل من جنس البريمريات.

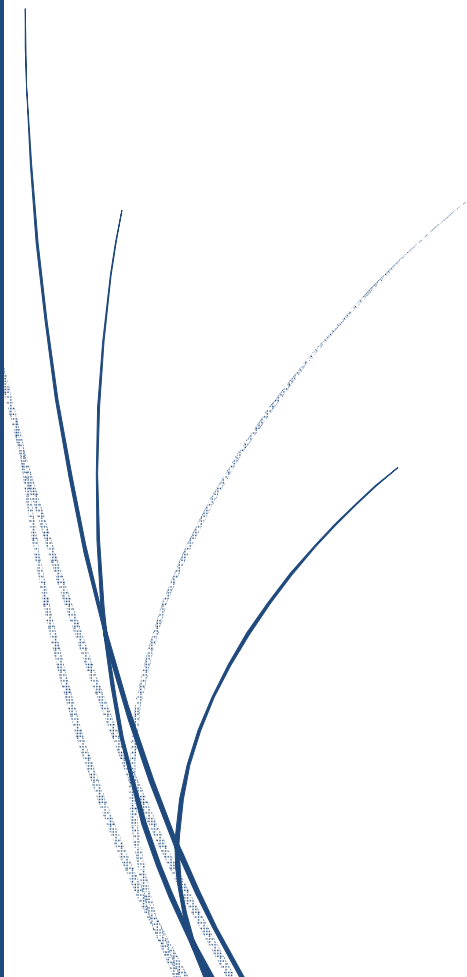
خزان البرميات هو حيواني بشكل رئيسي، ولكنه يمتد إلى البيئة. حيث ان العديد من الثدييات الاليفة والبرية عرضة للإصابة، والبكتيريا تبقى لفترة طويلة في التربة والمياه العذبة. يصاب الإنسان عادة بطريقة غير مباشرة، من خلال الأغشية المخاطية أو الجروح على مستوى الجلد، وعن طريق الاستنشاق. الأنشطة الزراعية والبحرية هي عوامل الخطر الرئيسية.

سريريا، داء البرميات هو مسؤول عن اعراض متعددة، يمس بشكل تفضيلي الكبد والكلية والسحايا. لتشخيص هذا الداء تم اقتراح شبكة للتتبع نظرا لتعدد الأشكال السريرية للمرض. ويستند التشخيص المحدد على الزرع الحيوي الدقيق، الأمصال والكشف الجزيئي. ويبقى اختبار التراص الدقيق للشرائح الطريقة المصلية المرجعية. العلاج الأول لداء البرميات هو البنسلين G عن طريق الوريد. وتستند الوقاية أساسا إلى السيطرة على خزان الحيوان والماء.

في المغرب، يوجد داء البرميات في الوضع الوبائي المستوطن. خلال الفترة من عام 2005 إلى عام 2017، تم الإبلاغ عن 372 حالة بمعدل وفيات بلغ 17.7 %، وجاء 52.2 % من المناطق الحضرية، مع غلبة ذكورية واضحة: 9 ذكور / 1 أنثى. 243/158 من الحالات المبلغ عنها أشخاص في خطر (مزارعون، عمال، مزارع دواجن ...). يتم توفير المراقبة بواسطة مديرية علم الأوبئة ومكافحة الأمراض، استناداً إلى التقارير الإلزامية، مما يجعلها ذاتية بسبب عدم وجود تعريف للحالة وكذلك عدم وجود معايير وبائية وسريية وشبه سريرية، بالإضافة إلى نقص ورقة معلومات محددة لفهم أفضل لخصائص داء البرميات في بلدنا.



ANNEXES



Annexe 1

REGLEMENTATION DE LA DECLARATION DES MALADIES

Décret Royal n° 554-65 du 17 Rabii I 1387 (26 juin 1967) portant loi rendant obligatoire la déclaration de certaines maladies et prescrivant les mesures prophylactiques propres à enrayer ces maladies (Bulletin Officiel du 05 juillet 1967, P. 737).

- **ARTICLE 1 :**

Les cas de maladies quarantenaires, de maladies à caractère social, de maladies contagieuses ou épidémiques dont la liste est établie par arrêté du Ministre de la Santé Publique sont obligatoirement et immédiatement déclarés par les membres des professions médicales qui en ont constaté l'existence, simultanément à l'autorité administrative locale et à l'autorité médicale préfectorale ou provinciale.

Les membres des professions paramédicales légalement autorisés à exercer sont également tenus chaque fois qu'ils soupçonnent l'existence d'un cas des dites maladies d'en faire la déclaration immédiate à l'autorité médicale préfectorale ou provinciale, laquelle doit faire confirmer ce cas de maladie par un médecin.

- **ARTICLE 2 :**

Les formes, les conditions et les délais dans lesquels doivent être faites ces déclarations sont fixés par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

- **ARTICLE 3 :**

L'autorité médicale préfectorale ou provinciale doit faire procéder à la désinfection ou à la désinsectisation des locaux habités et du mobilier utilisé par toute personne atteinte de certaines des maladies visées à l'article premier dont la liste est établie par arrêté du Ministre de la Santé Publique.

- **ARTICLE 4 :**

En cas de danger grave pour la santé publique nécessitant des mesures d'urgence, le médecin chef de la province ou de la préfecture, auquel est laissé le soin d'apprécier le degré de gravité et d'urgence du cas, est habilité à ordonner d'office l'hospitalisation de toute personne atteinte d'une des maladies prévues à l'article premier ou de toute personne susceptible de propager cette maladie.

- **ARTICLE 5 :**

Pour l'exécution du présent décret royal, les autorités locales sont tenues de prêter leur concours aux autorités médicales.

- **ARTICLE 6 :**

Les infractions aux dispositions du présent décret royal et aux textes pris pour son application sont punies de l'emprisonnement de six jours à deux mois et d'une amende de 40 à 2400 Dirhams ou l'une de ces peines seulement.

- **ARTICLE 7 :**

Sont abrogés les dahirs du 1 errabii I 1332 (28 janvier 1914) rendant obligatoire la déclaration des maladies contagieuses ou épidémiques, tel qu'il a été modifié ou complété et du 03 hija 1356 (04 février 1938) établissant la feuille de situation et le bulletin mensuel d'information statistique, démographique et sanitaire de l'ancienne zone du protectorat espagnol.

- **ARTICLE 8 :**

Le Ministre de la Santé Publique et le Ministre de l'Intérieur sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent décret royal portant loi qui sera publié au Bulletin Officiel.

Annexe 2

Arrêté du ministre de la santé publique n° 683-95 du 30 chaoual 1415 (31 mars 1995) fixant les modalités d'application du décret royal n° 554-65 du 17 rabii I 1387 (26 juin 1967) portant loi rendant obligatoire la déclaration de certaines maladies et prescrivant des mesures prophylactiques propres à enrayer les maladies.

LE MINISTRE DE LA SANTE PUBLIQUE

Vu le décret royal n° 554-65 du 17 rabii I 1387 (26 juin 1967) portant loi rendant obligatoire la déclaration de certaines maladies et prescrivant des mesures prophylactiques propres à enrayer les maladies et notamment ses articles 1, 2 et 3.

ARRETE :

ARTICLE PREMIER. - Les maladies dont la déclaration est obligatoire en vertu de l'article premier du décret royal n° 554-65 du 17 rabii I 1387 (26 juin 1967) portant loi précitée, sont :

1) Maladies soumises au règlement sanitaire international :

- La peste
- La fièvre jaune
- Le choléra

2) Maladies pouvant donner lieu à des poussées épidémiques :

- La diphtérie
- Le tétanos
- La poliomyélite et les paralysies flasques aiguës
- La rougeole
- La tuberculose
- Le paludisme

- La bilharziose
- La lèpre
- Le syndrome d'immunodéficience acquise
- Les uréthrites masculines gonococciques et non gonococciques
- La syphilis primo-secondaire
- Les infections méningococciques (méningites à méningocoque et méningococcémies)
- Les fièvres typhoïde et paratyphoïde
- Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC)
- La rage humaine ;
- Le trachome ;
- La Grippe due à un nouveau sous type de virus.

3) Autres maladies à déclaration obligatoire :

- Le rhumatisme articulaire aigu (RAA) ;
- Les leishmanioses ;
- Le charbon humain
- La brucellose ;
- Les hépatites virales ;
- La leptospirose ;
- Le typhus exanthématique ;
- La fièvre récurrente ;
- La conjonctivite gonococcique du nouveau-né ;
- La maladie de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées ;
- Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) ;
- La fièvre hémorragique de Crimée – Congo ;
- La fièvre de la Vallée du Rift ;

- La fièvre du Nil occidental ;
- L'hydatidose.

ARTICLE 2. - Outre les maladies visées à l'article premier ci-dessus, les maladies de causes connues ou inconnues qui se présentent sous une allure épidémique sont également à déclaration obligatoire.

ARTICLE 3. - Les déclarations prévues par le décret royal n° 554-65 susvisé sont faites sur fiche de déclaration conformément au modèle fixé en annexe du présent arrêté. Ces fiches de déclaration sont transmises par voie postale au ministère de la santé publique.

ARTICLE 4. - Les maladies donnant lieu à désinfection obligatoire sont :

- La peste ;
- Le choléra ;
- Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes ;
- La tuberculose ;
- La poliomyélite ;
- La leptospirose.

ARTICLE 5. - Les maladies donnant lieu à désinsectisation obligatoire sont :

- La peste ;
- La fièvre jaune ;
- Le choléra ;
- Le paludisme ;
- Les leishmanioses ;
- Les fièvres typhoïde et paratyphoïde
- Le typhus exanthématique.

ARTICLE 6. - Les maladies donnant lieu à une dératisation sont :

- La peste ;
- La leptospirose ;
- Les rickettsioses.

ARTICLE 7. - Le présent arrêté, qui sera publié au Bulletin Officiel, abroge l'arrêté du Ministre de la Santé Publique n° 511-65 du 27 juin 1967 fixant les modalités d'application du décret royal n° 554-65 du 17 rabii I 1387 (26 juin 1967) portant loi rendant obligatoire la déclaration de certaines maladies et prescrivant des mesures prophylactiques propres à enrayer ces maladies.

Rabat, le 30 chaoual 1415 (31 mars 1995)

Dr AHMED ALAMI

Annexe 3

ROYAUME DU MAROC

MINISTÈRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Province ou préfecture de :

FICHE DE DECLARATION OBLIGATOIRE DE MALADIE
--

▪ Maladie : Code :

▪ Nom ou initiales du malade (1) :

▪ Age : Sexe : M - F Profession :

▪ Adresse exacte (2) :

▪

▪ Lieu de travail ou école fréquentée (2) :

▪ Date de début de la maladie : / __ / __ / __ / __ / __ / __ /

▪ Cas clinique : / __ /

▪ Ou cas confirmé : / __ / Type de confirmation :

▪ Observations et remarques éventuelles:

.....
.....
.....

Date de déclaration :

Nom, adresse et signature du médecin déclarant

(1) Pour le SIDA et les MST seules les initiales seront mentionnées.

(2) A ne pas remplir en cas de SIDA et des MST.

Annexe 4

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé



المملكة المغربية

ⵜⴰⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⵎⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ

وزارة الصحة

ⵜⴰⵎⴳⴷⵓⴷⴰ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵙⴰⵎⴰⵏⵜ

Fiche d'investigation d'un cas de leptospirose

1. Données sociodémographiques

Nom : Prénom : Sexe : M F

Date de naissance : Profession :

Adresse : Localité : Commune :

Province : Région :

Date de notification (CS)

2. Tableau clinique

Date des premiers signes : ... / ... / Consultation : Oui Non

Date de la consultation : ... / ... /

Symptomatologie :

Fièvre Oui ☐ Non ☐

Céphalées Oui ☐ Non ☐

Ictère Oui ☐ Non ☐

Syndrome méningé Oui ☐ Non ☐

Syndrome hémorragique Oui ☐ Non ☐

Hémorragie conjonctivale Oui ☐ Non ☐

Epistaxis Oui ☐ Non ☐

Myalgies Oui ☐ Non ☐

Arthralgies Oui ☐ Non ☐

Asthénie Oui ☐ Non ☐

Autre signe Oui ☐ Non ☐

Hospitalisation : Oui ☐ Non ☐ Si hospitalisation : Date : ... / ... /

3. Exposition : (dans les 30 jours précédant les premiers signes de leptospirose)

• Profession et secteur d'activités : Oui Non

Si oui préciser l'espèce :

Fiche d'investigation d'un cas de leptospirose

- Contact direct avec des animaux : Oui Non

Si oui préciser l'espèce :

- Activités de loisir : Oui Non

Si oui, Préciser : pêche en eau douce baignade en eau douce autre

- Environnement : Oui Non
- Si oui, Préciser : Contact avec eaux usées Contact avec sol humide
Présence de rongeurs Retenu d'eaux douces

4. Confirmation du diagnostic

- Isolement de la bactérie Oui Non

Site de prélèvement : Date du prélèvement : .../.../.....

Espèce isolée :

- Sérologie :
1^{er} prélèvement En cours Non Effectué
 Date du 1^{er} prélèvement : .../.../.....
2^{ème} prélèvement En cours Non Effectué
 Date du 2^{ème} prélèvement : .../.../.....

- PCR
 Nature de prélèvement :
 Date du prélèvement : .../.../..... Résultat :

5. Confirmation du diagnostic

Date de début de traitement :

Antibiotiques prescrits :

6. Présence de cas dans l'entourage

Oui Non

7. Evolution à la date d'investigation

Guéri	Oui	Non	
Encore malade	Oui	Non	
Complicé	Oui	Non	Si oui type de complication :
Décès	Oui	Non	

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé



المملكة المغربية
+٠XIIΛξ+ I IICΨOΞΘ
وزارة الصحة
+٠C٠L٠O٠+ I +Λ%Oξ

[illegible]

1 : Guéri
2 : Compliqué
3 : Décédé

Annexe 6

Fiche de suivi des contacts

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé



المملكة المغربية
+٠٨٨٤+ | ٨٤٧٠٤٠
وزارة الصحة
+٠٤٠٤٠٠+ | +٨٨٠٤

Fiche de suivi des contacts

Nom - Prénom	Age	Sexe (M,F)	Adresse	Type exposition (1, 2, 3, 4)	Date exposition	Présence de cas dans entourage	Evolution (malade/non)

1 : Contact avec les rongeurs

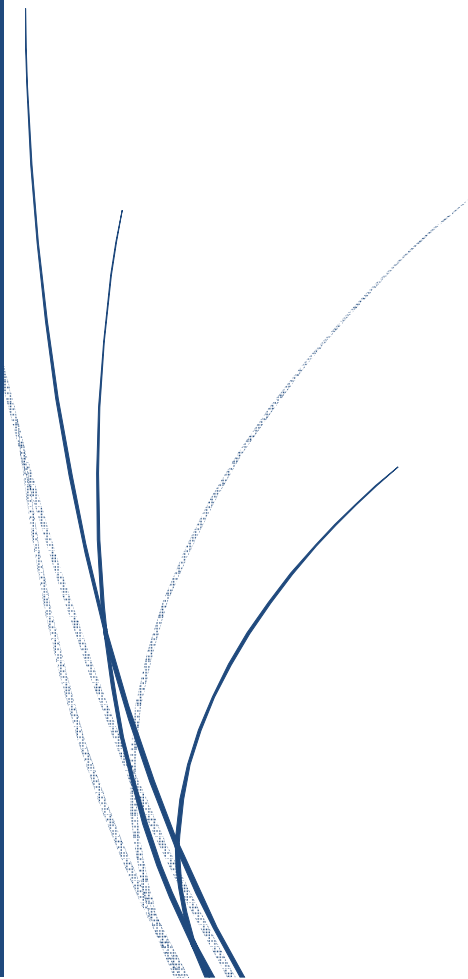
2 : Activité professionnelle exposant à la leptospirose (éboueur, agriculteurs....)

3 : Contact direct avec les égouts

4 : Activités de loisir (baignade dans une eau stagnante...)



BIBLIOGRAPHIE



- [1] **Levett PN.** Leptospirosis. *Cinical Microbiology Reviews* 2001; 14: 296–326.
- [2] **Mérien F and Berlioz-Arthaud A.** La leptospirose: une zoonose sous surveillance en nouvelle-caledonie et dans le pacifique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2005; (374): 45-50.
- [3] **Vijyachari P et al.** Leptospirosis in the Andaman Islands, India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; 102: 117-22.
- [4] **Costa F et al.** Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS neglected tropical diseases* 2015; 9: p. e0003898.
- [5] **Cerqueira GM and Picardeau M.** A century of *Leptospira* strain typing. *Infection, Genetics and Evolution* 2009. 9(5): 760-768.
- [6] **Bharti AR et al.** Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet infectious diseases*, 2003. 3(12): 757-771.
- [7] **Haake DA and Levett PN.** Leptospirosis in humans, *Leptospira* and Leptospirosis. Springer 2015 : 65-97.
- [8] **Terpstra W.** Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003: World Health Organization.
- [9] **Houpikian P et al.** Leptospiroses. *Encycl Méd Chir, Maladies Infectieuses*. 2002.

- [10] **Terpstra W.** Historical perspectives in leptospirosis. Indian journal of medical microbiology 2006; 24(4): 316.
- [11] **Uhlenhuth P.** Zur Aetiologie der sog. Weilschen Krankheit (ansteckende Gelbsucht). Berliner Klin Wochenschr 1916; 53: 269-73.
- [12] **Martin L and Pettit A.** Serodiagnostic de la spirochétose ictérohémmorragique. Bull Mém Soc Hôp Paris 1918; 42: 672-675.
- [13] **Martin L, Pettit A and Vaudremer A.** Sur les propriétés agglutinantes et immunisantes du sérum sanguin chez les sujets atteints de spirochétose ictérohémmorragique. C R Soc Biol 1917; 80: 949-950.
- [14] **Rais H.** la leptospirose à propos de 38 cas. Thèse de médecine 1997. UM5: Rabat : 97.
- [15] **Levillain A.** La leptospirose aux Antilles. Mémoire de l'Ecole Nationale de la Santé Publique, France, 2001.
- [16] **Gompf S and Diaz J.** Leptospirosis. web MD 2006.
- [17] **Picardeau M.** Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. Médecine et maladies infectieuses 2013; 43(1):1-9.
- [18] **Hickey P and Demers D.** Leptospirosis. e-medicineWeb MD, 2006; 9 Accessible sur www.emedecine.com/ped/topic1298.html
- [19] **Levett PN.** Leptospirosis: a forgotten zoonosis? Clinical and Applied Immunology Reviews 2004; 4(6): 435-448.
- [20] **McKenzie J and Shoff W.** Leptospirosis in Humans. 2006, WebMD.

- [21] **Brenner DJ et al.** Further determination of DNA relatedness between serogroups and serovars in the family Leptospiraceae with a proposal for *Leptospira alexanderi* sp. nov. and four new *Leptospira* genomospecies. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* 1999; 49(2): 839-858.
- [22] **Bourhy P et al.** *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *International journal of systematic and evolutionary microbiology* 2014; 64(12): 4061-4067.
- [23] **Issa, N et al.** Leptospirose et thrombopénie. *La Revue de medecine interne* 2015;36(8): 558-560.
- [24] **Levett PN.** Systematics of leptospiraceae, in *Leptospira and Leptospirosis*. Springer 2015: 11-20.
- [25] **Fouts DE et al.** What makes a bacterial species pathogenic?: Comparative genomic analysis of the genus *Leptospira*. *PLoS neglected tropical diseases*, 2016; 10(2): p. e0004403.
- [26] **Merien F et al.** Polymerase chain reaction for detection of *Leptospira* spp. in clinical samples. *Journal of clinical microbiology* 1992; 30(9): 2219-2224.
- [27] **Herrmann J et al.** Genome conservation in isolates of *Leptospira interrogans*. *Journal of bacteriology* 1991; 173(23): 7582-7588.

- [28] **Herrmann J et al.** Pulsed-field gel electrophoresis of NotI digests of leptospiral DNA: a new rapid method of serovar identification. *Journal of clinical microbiology* 1992; 30(7): 1696-1702.
- [29] **Perolat P et al.** Diversity of ribosomal DNA fingerprints of *Leptospira* serovars provides a database for subtyping and species assignation. *Research in microbiology* 1993; 144(1): 5-15.
- [30] **Ralph D et al.** *Leptospira* species categorized by arbitrarily primed polymerase chain reaction (PCR) and by mapped restriction polymorphisms in PCR-amplified rRNA genes. *Journal of bacteriology* 1993; 175(4): 973-981.
- [31] **Boursaux-Etude C, Baranton G and Saint-Girons I.** The *Leptospira* Molecular Genetics server. URL. 1995.
- [32] **Picardeau M.** Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? *Nature Reviews Microbiology* 2017; 15(5): 297.
- [33] **Cameron CE.** Leptospiral structure, physiology, and metabolism. *Leptospira and Leptospirosis*, Springer 2015: 21-41.
- [34] **Haake DA and Zückert WR.** The leptospiral outer membrane. *Leptospira and Leptospirosis*, Springer 2015: 187-221.
- [35] **Werts C.** Leptospirosis: a Toll road from B lymphocytes. *Chang Gung Med J* 2010; 33(6): 591-601.
- [36] **Kelesidis T.** The cross-talk between spirochetal lipoproteins and immunity. *Frontiers in immunology*, 2014. 5: 310.

- [37] **Benjamin cummings**. Pearson education, INC, 2006.
- [38] **Barnett JK et al**. Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infection and immunity* 1999; 67(2): 853-861.
- [39] **Richaud C et al**. Cloning of genes required for amino acid biosynthesis from *Leptospira interrogans* serovar *icterohaemorrhagiae*. *Microbiology*, 1990; 136(4): 651-656.
- [40] **Mitchison M et al**. Molecular analysis of a *Leptospira borgpetersenii* gene encoding an endoflagellar subunit protein. *Microbiology*, 1991; 137(7): 1529-1536.
- [41] **Ballard S et al**. Molecular analysis of the hsp (groE) operon of *Leptospira interrogans* serovar *copenhageni*. *Molecular microbiology*, 1993; 8(4): 739-751.
- [42] **Kelson J et al**. Identification of leptospiral flagellar antigens by gel electrophoresis and immunoblotting. *Journal of medical microbiology*, 1988; 26(1): 47-53.
- [43] **Picardeau M**. Genomics, proteomics, and genetics of leptospira. *Leptospira and Leptospirosis*, Springer 2015: 43-63.
- [44] **Bulach DM et al**. Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103(39): 14560-14565.

- [45] **Lehmann J et al.** Leptospiral pathogenomics. *Pathogens* 2014; 3: 280–308..
- [46] **Matsui, M et al.** Cytokine and chemokine expression in kidneys during chronic leptospirosis in reservoir and susceptible animal models. *PloS one* 2016; 11(5): p. e0156084.
- [47] **Ganoza CA et al.** Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS neglected tropical diseases* 2010; 4(2): p. e612.
- [48] **Perolat P.** *Leptospira* 2003 ; 9p
- [49] **Catalina P.** *Leptospirose et entreprises. Conduite à tenir* 2004.
- [50] **Ko AI, Goarant C, and Picardeau M.** *Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen.* *Nature Reviews Microbiology*, 2009; 7(10): 736.
- [51] **Sharma S et al.** Seroprevalence of leptospirosis among high-risk population of Andaman Islands, India. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2006; 74(2): 278-283.
- [52] **Nardone A, Campèse C and Capek I.** Les facteurs de risques de leptospirose en France métropolitaine, Une étude cas-témoin. Rapport de l'institut national de médecine agricole et l'institut de veille sanitaire français, 2000.

- [53] **Taseva E, Christova I and Gladnishka T.** P1052 Epidemiological, clinical and serological features of human leptospirosis in Bulgaria in 2005. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2007; 29: S282.
- [54] **Yanagihara Y et al.** Current status of leptospirosis in Japan and Philippines. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2007; 30(5-6): 399-413.
- [55] **Agésilas F et al.** Leptospiroses de l'enfant à l'île-de-la-Réunion: à propos de 16 cas. *Archives de pédiatrie*, 2005; 12: 1344-1348.
- [56] **Vieira ML, Gama-Simões MJ and Collares-Pereira M.** Human leptospirosis in Portugal: a retrospective study of eighteen years. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(5): 378-386.
- [57] **Swapna R et al.** Seroprevalence of leptospirosis in high risk groups in Calicut, North Kerala, India. *Indian journal of medical microbiology*, 2006; 24(4): 349.
- [58] **Picardeau M.** Leptospirosis: updating the global picture of an emerging neglected disease. *PLoS neglected tropical diseases* 2015; 9(9): p. e0004039.
- [59] **WHO.** Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group (LERG) 2010. Available at : <http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/>.
- [60] **Torgerson PR et al.** Global burden of leptospirosis: estimated in terms of disability adjusted life years. *PLoS neglected tropical diseases* 2015; 9(10): p. e0004122.

- [61] **Mwachui MA et al.** Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: a systematic review. PLoS neglected tropical diseases 2015; 9(9): p. e0003843.
- [62] **Pappas G et al.** The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. International journal of infectious diseases 2008; 12(4): 351-357.
- [63] **Brown PD et al.** Direct detection of leptospiral material in human postmortem samples. Research in microbiology 2003; 154(8): 581-586.
- [64] **Palaniappan RU, Ramanujam S and Chang YF.** Leptospirosis: pathogenesis, immunity, and diagnosis. Current opinion in infectious diseases 2007; 20(3): 284-292.
- [65] **McBride AJ, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI.** Leptospirosis. Curr Opin Infect Dis. 2005; 18: 376–386.
- [66] **Meaudre É et al.** Immunomodulation au cours d'un cas de leptospirose grave avec défaillance multiviscérale: échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes?. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation 2008; Elsevier.
- [67] **Pereira MM et al.** Experimental leptospirosis in marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*): a new model for studies of severe pulmonary leptospirosis. The American journal of tropical medicine and hygiene 2005; 72(1): 13-20.

- [68] **Abdulkader RC et al.** Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2002; 44(2): 79-83.
- [69] **Ko AI et al.** Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet* 1999; 354(9181): 820-825.
- [70] **Silva Júnior G et al.** RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury: RIFLE and AKIN in leptospirosis. *Nephrology* 2011; 16(3): 269–76.
- [71] **Seguro AC, Lomar AV and Rocha AS.** Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron* 1990; 55(2): 146-151.
- [72] **Škerk V et al.** Electrocardiographic changes in hospitalized patients with leptospirosis over a 10-year period. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2011; 17(7): CR369.
- [73] **Shah K et al.** Cardiac findings in leptospirosis. *Journal of clinical pathology* 2010; 63(2):119-123.
- [74] **De Silva NL et al.** Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. *International archives of medicine* 2014; 7(1): 31.

- [75] **Chierakul W et al.** Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clinical infectious diseases* 2008; 46(2): 254-260.
- [76] **Ren SX, et al.** Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature* 2003; 422(6934): 888.
- [77] M.S.IFMT. Sémin.Infect.System.Juil. 2003 (ictère flamboyant).
- [78] **Marotto PC et al.** Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29(6): 1561-1563.
- [79] **Paganin F et al.** Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive care medicine* 2007; 33(11): 1959-1966.
- [80] **Daher EF et al.** Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics* 2014; 69(2): 106-110.
- [81] **Mendoza MT et al.** Clinical profile of patients diagnosed with leptospirosis after a typhoon: a multicenter study. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2013; 44(6): 1021.
- [82] **Chakurkar G et al.** Cardiovascular lesions in leptospirosis: an autopsy study. *Journal of Infection* 2008; 56(3): 197-203.
- [83] **El Bouazzaoui A et al.** Paralysie faciale associée à la leptospirose. *Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale* 2011; 128(5): 317-319.

- [84] **Faine S.** Guide pour la lutte contre la leptospirose, OMS. 1987.
- [85] **Bruce MG et al.** Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta tropica* 2005; 96(1): 36-46.
- [86] **Agampodi SB et al.** Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(9): 1249-1255.
- [87] **Courcol R.** *Leptospira* spp. Référentiel en microbiologie médicale 2010: 229-31.
- [88] **Raoult D et al.** Hémocultures tardivement positives dans les leptospiroses. *Presse Med* 1983; 12(27): 1726-1727.
- [89] **Bourhy P et al.** Comparison of real-time PCR assays for detection of pathogenic *Leptospira* spp in blood and identification of variations in target sequences. *Journal of clinical microbiology* 2011; 49(6): 2154-2160.
- [90] **Stoddard RA et al.** Detection of pathogenic *Leptospira* spp through TaqMan polymerase chain reaction targeting the LipL32 gene. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2009; 64(3): 247-255.
- [91] **Kositanont U et al.** Detection and differentiation between pathogenic and saprophytic *Leptospira* spp. by multiplex polymerase chain reaction. *Diagnostic microbiology and infectious disease* 2007; 57(2): 117-122.

- [92] **Levett PN et al.** Detection of pathogenic leptospires by real-time quantitative PCR. *Journal of Medical Microbiology* 2005; 54(1): 45-49.
- [93] **Smythe LD et al.** A quantitative PCR (TaqMan) assay for pathogenic *Leptospira* spp. *BMC infectious diseases* 2002; 2(1): 13.
- [94] **Bourhy P, Picardeau M.** Leptospirose : moyens diagnostiques. *EMC - Biologie médicale* 2016;11(1):1-10 [Article 90-05-0205-A].
- [95] **Goris M et al.** Establishment of valid laboratory case definition for human leptospirosis. *Journal of Bacteriology & Parasitology* 2011; 3(2).
- [96] **Bourhy P, Vray M and Picardeau M.** Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. *Journal of medical microbiology* 2013; 62(6): 822-827.
- [97] **Blacksell SD et al.** Limited diagnostic capacities of two commercial [assays for the detection of *Leptospira* immunoglobulin M antibodies in Laos. *Clinical and vaccine immunology* 2006; 13(10): 1166-1169.
- [98] **Effler PV et al.** Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *Journal of clinical microbiology* 2002; 40(4): 1464-1469.
- [99] **Desakorn V et al.** Accuracy of a commercial IgM ELISA for the diagnosis of human leptospirosis in Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2012; 86(3): 524-527.

- [100] **Limmathurotsakul D et al.** Fool's gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis. *Clinical infectious diseases* 2012; 55(3): 322-331.
- [101] **Cumberland P, Everard C and Levett PN.** Assessment of the efficacy of an IgM-elisa and microscopic agglutination test (MAT) in the diagnosis of acute leptospirosis. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999; 61(5): 731-734.
- [102] **Aviat F et al.** Synthetic peptide issued from Hap1/LipL32 for new early serodiagnosis of human leptospirosis. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 2010; 33(5): 375-387.
- [103] **Doungchawee G et al.** Early diagnosis of leptospirosis by immunoglobulin M immunoblot testing. *Clinical and Vaccine Immunology* 2008; 15(3): 492-498.
- [104] **Bajani MD et al.** Evaluation of four commercially available rapid serologic tests for diagnosis of leptospirosis. *Journal of clinical microbiology* 2003; 41(2): 803-809.
- [105] **Silva M et al.** Behaviour of specific IgM, IgG and IgA class antibodies in human leptospirosis during the acute phase of the disease and during convalescence. *The Journal of tropical medicine and hygiene* 1995; 98(4): 268-272.
- [106] **Musso D, Lascola B.** Bactériologie revue francophone des laboratoires. février 2013 - N° 449: 39

- [107] **Cohen AL et al.** Rapid diagnostic tests for dengue and leptospirosis: antibody detection is insensitive at presentation. *Tropical Medicine & International Health* 2007; 12(1): 47-51.
- [108] **Mussoa D and Lascolab B.** Diagnostic biologique de la leptospirose. *Revue francophone des laboratoires*, février 2013. N° 449 : 43.
- [109] **La Scola B et al.** Partial rpoB gene sequencing for identification of *Leptospira* species. *FEMS microbiology letters* 2006; 263(2): 142-147.
- [110] **Pappas G and Cascio A.** Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *International journal of antimicrobial agents* 2006; 28(6): 491-496.
- [111] **Levett PN and Haake DA.** *Leptospira* species (Leptospirosis). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Vol 2. Churchill Livingstone-Elsevier: london 2010 : 3059-65.
- [112] **McClain JBL et al.** Doxycycline therapy for leptospirosis. *Annals of internal medicine* 1984. 100(5): 696-698.
- [113] **Watt G et al.** Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *The Lancet* 1988; 331(8583): 433-435.
- [114] **Panaphut T et al.** Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36(12): 1507-1513.

- [115] **Suputtamongkol Y et al.** An open, randomised controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime in patients with severe leptospirosis. *Clinical Microbiology & Infection Supplement* 2004; 10: 56.
- [116] **Tappero J, Ashford D and Perkins B.** *Leptospira species (Leptospirosis). Principles and practice of infectious diseases*, ed. B.J.D.R.e. Mandell GL. Churchill Livingstone: Philadelphia. 2495-2501.
- [117] **Routy J et al.** Intérêts des gammaglobulines intraveineuses à forte dose au cours d'une thrombopénie dans un cas de leptospirose. *La Presse médicale*, 1988; 17(1).
- [118] **Kahn JB.** A case of Weil's disease requiring steroid therapy for thrombocytopenia and bleeding. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1982; 31(6): 1213-1215.
- [119] **Siriwanij T et al.** Haemodynamics in leptospirosis: effects of plasmapheresis and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology* 2005; 10(1): 1-6.
- [120] **Takafuji ET et al.** An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *New England Journal of Medicine* 1984; 310(8): 497-500.
- [121] **Sehgal S et al.** Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *International journal of antimicrobial agents* 2000; 13(4): 249-255.

- [122] **Dupont H et al.** Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clinical infectious Diseases* 1997; 25(3): 720-724.
- [123] **Brouqui P, Baranton G and Raoult D.** Les leptospiroses. *Encyclopédie Méd Chir. Elsevier SAS: Paris* 1990: 1-10.
- [124] **Oie S et al.** In vitro susceptibilities of five *Leptospira* strains to 16 antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 1983; 24(6): 905-908.
- [125] **Emmanouilides CE, Kohn OF and Garibaldi R.** Leptospirosis complicated by a Jarisch-Herxheimer reaction and adult respiratory distress syndrome: case report. *Clinical infectious diseases* 1994; 18(6): 1004-1006.
- [126] **Friedland JS and Warrell DA.** The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: possible pathogenesis and review. *Reviews of infectious diseases* 1991; 13(2): 207-210.
- [127] **Laurent D et al.** La leptospirose: étude clinique et microbiologique à propos de 11 cas. *Médecine et maladies infectieuses* 2004; 34(1): 42-47.
- [128] **Sekkach Y et al.** Détresse respiratoire aiguë révélatrice d'une leptospirose pulmonaire sévère. *La Revue de médecine interne* 2007; 28(1): 48-51.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقرات

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .

داء البرميات البشري الوضع الوبائي في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد: محمد علاء الصوبحي

المزود في 15 مارس 1992 بسطات

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: داء البرميات – علم الأوبئة – البكتيريا اللولبية – الأعراض النزفية اليرقانية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس	السيدة: سكيمة الحمزاوي
مشرف	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
	السيد: ياسين سخسوخ
	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
أعضاء	السيد: أحمد كاوي
	أستاذ في طب الأطفال
	السيدة: مريمة الشادلي
	أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
	السيدة: سعيدة طلال
	أستاذة في الكيمياء الحيوية
ضيف شرف	السيد: محمد لكرنبي
	طبيب إختصاصي في علم الأوبئة