

# LA LEPTOSPIROSE CHEZ LES EQUIDES

## Agent pathogène

---

Les leptospires sont des bactéries qui appartiennent à l'ordre des Spirochaetales, comme *Borrelia burgdorferi* agent de la maladie de Lyme. Le genre leptospira comprend deux espèces : une espèce non pathogène présente dans le sol et l'eau (*Leptospira biflexa*) et une espèce pathogène : *Leptospira interrogans*. Ce sont des germes aérobies, fragiles dans les matières biologiques (survie d'environ 6 heures), mais par contre capables de persister longtemps dans l'eau et les sols humides légèrement alcalins.

La classification immunologique la plus courante est basée sur le **M.A.T.** Les **immunoglobulines M et G** interviennent dans cette réaction. On reconnaît plus de plus de 268 **sérovars** (différence sérologique) regroupés en vingt **sérogroupe**s (Groupe de leptospires présentant des différences antigéniques et une ressemblance sérologique) ). Il existe des antigènes communs pour des **sérogroupe**s différents mais aussi pour des **sérovars** d' ou la mise en évidence de **co-agglutinines**.

En théorie, les différents sérogroupe)s sont susceptibles de provoquer diverses formes d'affections, des manifestations cliniques les plus graves à l'infection asymptomatique ; certains sérogroupe)s présentent toutefois un pouvoir pathogène plus constant, par exemple *icterohemorragiae*.

De la même façon, il n'existe pas de relation de spécificité entre une espèce d'hôte et un sérogroupe. On remarque pour des serovars une certaine adaptation, c'est à dire une grande aptitude à se multiplier (grande réceptivité) mais un pouvoir pathogène peu important (faible sensibilité). Ainsi en Europe de l'Ouest et aux U.S.A, le sérovars BRATISLAVA (sérogroupe AUSTRALIS) est le plus souvent isolé chez le cheval.

## Epidémiologie

---

### ➤ **Epidémiologie analytique**

Les sources d'agents pathogènes sont les organismes vivants principalement constitués par les animaux sauvages et le milieu extérieur. Ils peuvent héberger plusieurs sérovars différents, bien qu'une certaine spécificité existe aussi ainsi ICTEROHAEMORRHAGIAE par le rat, le surmulot, le rat musqué, GRIPPOTYPHOSA par le campagnol , AUSTRALIS par le hérisson...

Les espèces domestiques peuvent aussi être "porteurs/excréteurs" chroniques. C'est vraisemblablement le cas du cheval pour le sérogroupe AUSTRALIS et le sérovars BRATISLAVA. Les matières virulentes sont principalement les urines.

### ➤ **Epidémiologie descriptive**

. En France chez le cheval les sérogroupe)s les plus fréquemment rencontrés sont : AUSTRALIS, ICTEROHAEMORRHAGIAE, GRIPPOTHYPHOSA, AUTUMNALIS, SEJROE.

La répartition géographique des sérogroupe)s dominants est différente d'un pays à l'autre. Il importe d'être attentif lors d'études bibliographiques.

La répartition dans le temps dépend de facteurs de contamination liés aux cycles de l'élevage (mise au pré, écuries), ainsi qu'aux cycles des animaux sauvages (activité, reproduction) et de

facteurs climatiques. Il existe également des variations régionales. Des situations climatiques exceptionnelles à l'origine d'inondations majeures peuvent être à l'origine d'enzooties. On remarque une augmentation des sérologies positives en juin. Ce qui correspond à des contaminations au printemps (herbages) et dans une moindre mesure en janvier et février (conditions climatiques, rongeurs dans les écuries).

## Tableau clinique

---

Les formes les plus fréquemment rencontrées sont des manifestations subaiguës ou chroniques, ainsi que des affections localisées, avortement ou ophtalmies périodiques. Les affections aiguës sont rarement observées. Quant aux affections générales suraiguës, elles sont exceptionnelles.

Les nombreux symptômes ou signes rencontrés lors d'une leptospirose peuvent être classés en fonction de leur intensité et des formes observées. Chez le poulain nouveau-né contaminé *in-utero*, une septicémie se développe dès la naissance.

## Diagnostic

---

Le diagnostic d'une maladie infectieuse bactérienne repose sur la reconnaissance de symptômes ou de signes pathognomoniques (ou très évocateurs) puis sur l'isolement et l'identification du germe ou la mise en évidence de témoins de son passage (séroconversions...).

**Le diagnostic de leptospirose est souvent difficile à établir .**

### ➤ Diagnostic direct

- *bactériologie*

Le diagnostic direct repose sur l'isolement de la bactérie à partir du sang (lait ou LCR), pendant la phase de multiplication (12 premiers jours), de l'urine, pendant la phase d'excrétion (après le 10<sup>ème</sup> jours).

Le décrochage des bactéries au niveau des tubules rénaux et leur isolement est favorisé par l'utilisation de furosémide (Dimazon ND) après vidange de la vessie (400 mg voie Intra-Veineuse).

Pour les raisons déjà évoquées, ce diagnostic était rarement réalisé sur l'animal vivant avant le développement des méthodes de P.C.R. ; il a été montré que par cette méthode des leptospires pouvaient être isolées plus de 3 semaines à partir du sang chez 30 % des malades et qu'elle pouvait se prolonger 2 mois.

La recherche des leptospires par examen direct est difficile .Leur culture peut nécessiter plusieurs semaines. La qualité et la rapidité de l'acheminement des prélèvements sont indispensables.

- PCR

### ➤ Diagnostic indirect sérologique

Le diagnostic indirect repose actuellement sur l'épreuve de micro-agglutination (MAT) réalisée sur le sérum. Les erreurs par défaut et par excès doivent être connues :

- *erreurs par défaut* : émergence d'un sérotype pathogène inhabituel, variation immunitaire individuelle et notamment lors de portage rénal chronique , utilisation précoce d'anti-infectieux peut modifier la cinétique d'apparition des anticorps circulants.....

- *erreurs par excès* : sérotypes non pathogènes, vaccinations.....

Pour les affections aiguës, une séroconversion doit être recherchée (T 0, T 10 ou T 20, T 60). On observe généralement une diminution du nombre des sérovars détectés dans le prélèvement réalisé à T 60, par rapport à celui réalisé à T 10 ou T 20, correspondant à une diminution des coagglutinines (IgM>IgG).

Compte tenu de la séroprévalence importante, l'interprétation des sérologies pour les affections chroniques est délicate. Des titres inférieurs au 1/800e peuvent être considérés comme non significatifs. Dans ces conditions, il est important de réaliser un suivi sérologique (T 0, T 60, T 120...), et d'analyser les résultats en fonction des informations épidémio-cliniques et des réponses aux traitements.

## Pathogénie

---

Comme pour toute infection, on reconnaît des facteurs liés à la bactérie (souche, importance de l'inoculum et virulence), à l'hôte (réaction immunitaire spécifique et non spécifique), ainsi que des facteurs externes et internes. Le mode d'action des leptospires est mal connu. Elles produisent des cytotoxines dont une hémolysine responsable des destructions cellulaires, notamment des érythrocytes. Une lipopolysaccharide à action endotoxinique a été mise en évidence dans la paroi de la bactérie. Elle est à même d'induire la sécrétion d'INTERLEUKINE 1 et la production d'INTERFERON par les macrophages. Elle peut induire directement une CIVD en provoquant des lésions au niveau des cellules endothéliales, une agrégation plaquettaire et une activation du facteur XII.

Le pouvoir pathogène de la leptospire est essentiellement lié à sa capacité d'adhérer aux tissus et de pénétrer dans les cellules (cellules endothéliales et épithéliales) échappant ainsi au système immunitaire. Cette adhérence dépend de certaines protéines spécifiques. L'internalisation des bactéries a aussi pour conséquence de limiter l'activité des anti-biotiques qui n'ont pas d'activité intra-cellulaire et notamment les  $\beta$  LACTAMINES. Il a été aussi montré que les leptospires étaient susceptibles d'induire une APOPTOSE ou « MORT CELLULAIRE PROGRAMMÉE » de certaines lignées cellulaires dont les cellules immunitaires et en particulier les MACROPHAGES.

### ➤ **Forme générale**

On reconnaît **schématiquement** quatre phases :

- *Une phase d'invasion (1)* : la pénétration des leptospires s'effectue au travers des muqueuses saines (conjonctive, naso-pharynx, digestive et génitale) ou de la peau lésée, notamment à l'occasion de dermatites du paturon et du canon. Elle ne peut s'accomplir que si les mécanismes **d'immunité non spécifique** sont inopérants ou dépassés .

- *Une phase de multiplication (2) (2 au 10<sup>ème</sup> jour)* correspondant aux prodromes caractérisée par une bactériémie transitoire et une dissémination particulièrement importante dans le foie, le poumon et le cerveau. On observe un syndrome infectieux plus ou moins marqué dans sa symptomatologies qui dépend en partie **des réactions immunitaires spécifiques**

- *Une phase de localisation (3)*, qui peut être accompagnée de manifestations cliniques plus caractéristiques.

Les leptospires colonisent certains tissus à la faveur d'une réponse immunitaire insuffisante ou affaiblie (immuno-dépression, stress de transport ou chirurgical). Une fois l'invasion tissulaire accomplie, **l'infection peut persister en dépit des anticorps circulants**. Les leptospires peuvent par ailleurs échapper aux processus immunitaires dans les territoires particuliers que sont les yeux, les tubules rénaux, la lumière utérine et le système nerveux central (méninge, encéphale).

- *Une phase d'excrétion (4)*: transitoire pour les sérovars occasionnels, longue pour les sérovars adaptés.

Dans certaines conditions chez les porteurs chroniques, les leptospires présents au niveau des reins peuvent regagner la circulation générale et se multiplier (**phase de multiplication secondaire**). Cette réactivation provoque une réponse immunitaire (Anticorps circulants). Toutefois, des porteurs chroniques peuvent présenter une sérologie négative.

#### ➤ **Formes spéciales**

- *avortement/morti-natalité* : chez les femelles gestantes, la contamination du fœtus est possible par voie hématogène, en présence ou en l'absence de symptômes chez la jument, entraînant l'avortement ou la mise bas d'un poulain mort-né ou malade. Un portage au niveau de l'appareil génital (utérus/oviducte) peut se poursuivre pendant plusieurs semaines.

- *Chez l'étalon*. Le portage chronique au niveau des testicules et des vésicules séminales est discuté.

- Ophthalmie périodique (uvéite récurrente )

## Traitement-Prophylaxie

---

#### ➤ **Traitement**

Le traitement des leptospiroses repose sur l'utilisation d'anti-infectieux (antibiotiques) et de principes actifs visant à corriger les désordres biologiques (digestifs / hydro-électrolytiques...) qui accompagnent les affections aiguës et subaiguës.

L'étude des CMI est théoriquement possible mais il existe des contradictions entre les résultats de laboratoire et la clinique qui peuvent être en partie expliquées par « l'internalisation » des bactéries.

Chez le cheval, les antibiotiques préconisés aux posologies habituelles sont :

- les pénicillines G et A ,
- les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération
- les fluoroquinolones (hors AMM)

L' oxytétracycline doit être utilisée à la posologie de 5 mg/kg/12 h en deux administrations. La streptomycine possède une efficacité discutable dans cette espèce. Les céphalosporines de première génération et les sulfamides ne sont pas efficaces.

Le choix des produits utilisés dépend de nombreux facteurs, notamment la forme de l'affection (suraiguë, aiguë, chronique), sa localisation éventuelle (œil, appareil génital, rein), des affections associées (insuffisance rénale, hépatique...). Il convient de tenir compte des propriétés et des effets indésirables des antibiotiques.

#### ➤ **Prophylaxie sanitaire**

La prophylaxie sanitaire repose sur des mesures offensives : élimination des réservoirs (rongeurs...), diminution des contaminations (mares, zones marécageuses...), traitement des dermates des membres et l'isolement des malades. Les mesures défensives ne sont pas imposées en France (dépistage des porteurs et/ou traitement). Cependant ces mesures peuvent être obligatoires lors d'exportation. Le code zoo sanitaire international fixe le seuil de positivité au titre du 1/200<sup>e</sup> et pour le traitement, l'utilisation de deux injections de streptomycine à la posologie de 25 mg/kg à quinze jours d'intervalle.

### ➤ Prophylaxie médicale

Il n'existe pas de vaccin spécifique pour le cheval en France. L'utilisation hors AMM de vaccins élaborés pour d'autres espèces, carnivores en France et bovins aux U.S.A, est réalisée par certains. Outre le problème évident de responsabilité professionnelle, le bilan de cette pratique est difficile à évaluer. On sait qu'il existe une séroconversion vis-à-vis des sérogroupes utilisés (Canicola , ictéro-haemorrhagiae, grippotyphosa,..) mais aussi que la protection croisée est limitée. Chez les bovins vaccinés, le portage chronique et les avortements ne sont pas supprimés. L'administration de vaccins chez des chevaux présentant une uvéite et un taux d'anticorps important est contre-indiquée (HYPERSENSIBILITE DE TYPE III )

La voie de la recherche consiste à isoler les antigènes susceptibles d'induire une réaction immunitaire protectrice vis-à-vis des souches de leptospires pathogènes sans provoquer de réactions immunitaires défavorables (réactions croisées structures oculaires et anticorps dirigés contre les leptospires ). Les protéines de surface ont été caractérisées (Lipoprotéines); elles sont les meilleures « candidates ». Dans un travail préliminaire , une protéine A (OspA) lipoprotéine provenant d'un autre spirochète (*Borrelia burgdoferi*) a été utilisée pour l'élaboration d'un **vaccin ADN** chez la souris et le chien et d'un **vaccin recombinant** chez le chien et le cheval .Ces vaccins sont protecteurs contre la maladie de Lyme mais aussi contre la Leptospirose à *L interrogans* serovar pomona.

Lors de conditions extrêmes (inondations des pâtures,...) dans des zones à risques, l'administration d'une antibio-prévention est préconisée chez les femelles gestantes surtout lorsqu'une séroconversion est observée.

## Conclusion

---

Deux attitudes extrêmes doivent être évitées :

- ❖ □ La première consiste, pour tout malade présentant un titre sérologique positif vis-à-vis de la leptospirose (seuil de positivité supérieur ou égal à 200), à le considérer atteint par cette affection (**erreur par excès**).
- ❖ □ La seconde consiste à considérer systématiquement une sérologie positive comme non significative (**erreur par défaut**) compte tenu de la séoprévalence importante .

Il est vrai que des chevaux peuvent présenter toute leur vie des titres sérologiques importants, sans manifester de symptômes. Ceci est l'expression d'une adaptation hôte/bactérie. C'est également la traduction d'un portage chronique ou d'une contamination régulière.

Dans cette situation et dans certaines circonstances liées au stress (transport, chirurgie...), à des maladies intercurrentes (" associations de malfaiteurs ") ou à des états physiologiques particuliers (gestation...), une infection leptospirosique aiguë, subaiguë ou chronique peut se développer.

Le dépistage des séropositifs conserve donc un intérêt (épidémiologie-surveillance, traitement des porteurs chroniques) et les méthodes de prophylaxie sanitaires sont indispensables.

Le développement des méthodes de diagnostic par PCR permettant dans un premier temps de différencier les souches saprophytes des souches pathogènes puis de caractériser les différents SEROGROUPES sera d'une aide considérable .

La mise sur le marché d'un vaccin pour l'espèce équine élaboré par génie génétique à partir des lipoprotéines de surface devrait répondre à l'attente des praticiens confrontés à cette pathologie et notamment pour la prévention des uvéites affection redoutable dans cette espèce

## Bibliographie

---

- ALEXANDER A . Leptospiral uveitis. Arch . Ophthalmol. 1951, 48, 292, 297
- ANDRE-FONTAINE G Leptospirose Rapport d'activité diagnostique Unité Path Infect ENVN
- BAUR F Mécanismes étiologiques et pathogéniques de l'uveite du cheval.These Docto Vétérinaire,Lyon,1994,170p
- BAL. A . Detection of leptospire in urines by PCR for early diagnosis of leptospirosis. J Clin. Microbiol. 32;1894; 1898
- BERNARD.W Leptospirosis Vet.Clin North Am 1993 ,9,2,435-444
- COOK.C and Co Equine recurrent uveitis Eq Vet J 1983 ,Supl 2,57-60
- DAVID SON M Anterior uveitis Current therapy in Eq Med.(3) W.B Sanders company 1992. 592,594.
- DESBROSSE A.M Points importants de la sémiologie oculaire chez le cheval Prat Vet Equine 2000,Vol32 N°125 9-23
- DESBROSSE A.M Pathologie infectieuse oculaire Congrès AVEF 1996
- Donahue J and Williams N Emergent causes of placentitis and abortion Vet clin of North Am ,2000,Vol 16 N°3,443-456
- GLAZE M B Immune-mediated ocular diseases Large Animal Internal Medicine Mosby Company 1990, p1237
- Giguère S and Prescott J Equine immunity to bacteria , Vet clin of North Am , Vol 16 , N°1,29-47.
- HJERPE C Bovine vaccines and herb vaccination programs Large Animal Internal Medicine Mosby Company 1990 ,p1486
- HOGAN P Acute renal disease due to L Int in a weanling Equine vet J,1996,28(4)331-333
- KINDE H Leptospiral abortion in horses following a flooding incident. Equine vet J,1996,28(4)327-330.
- Lucchesi PM, Parma AE A DNA fragment of Leptospira interrogans encodes a protein which shares epitopes with equine cornea. Vet Immunol Immunopathol 1999 Nov 30;71(3-4):173-9
- MATTHEWS A Uveitis in the horse:a review of the aetiological and immunopathological aspect of the disease Eq Vet J 1983 ,Supl 2,61-64
- MERIEN Fn BARANTON G, PEROLAT Ph Invasion of vero cells and induction of apoptosis in macrophages by pathogenic Leptospira interrogans are correlated with virulence. Infection and immunity,65(2), fev 1997, 729, 733
- MILLER M Infectious causes of infertility and abortion Large Animal Internal Medicine Mosby Company 1990, p1397
- SCHWINK K Equine uveitis Vet Clin North Am,1992,8,(3),557,574.
- TROEDSON M Leptospirosis and abortion Current therapy in Eq Med (4) W B Sanders company, 1997.538
- VALON F Etude clinique , diagnostic et traitements des leptospiroses équinnes .Prat Vét Equine 1998 –Vol 30 , N°120 ,p215-225
- YOUNG K , Lunn P Immunodiagnostic testing in horses . Vet Clinics of North A , 2000, Vol 16,79-103
- YUNG FU CHANG Equine leptospirosis vaccine . J of Eq Vet Science ,p640
- Zara J et Desbrosse AM Les uvéites chez le cheval .Prat Vét Equine 2000,Vol32,N°125,25-33

*Cette fiche a été rédigée par F.Valon*