

Académie nationale de Pharmacie



« La leptospirose et sa prévention chez les professionnels de l'aquaculture d'eau douce »

Rapport validé par le Conseil d'Administration du 30 décembre 2022

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Frédéric BARBUT 6^{ème} section

Christiane FORESTIER 3^{ème} section

Nathalie GARCON 3^{ème} section

Michèle GERMAN (secrétaire) 3^{ème} section

Philippe LOISEAU (animateur, coordinateur) 3^{ème} section

Pascale PANETIER 6^{ème} section

PERSONNALITÉS AUDITIONNÉES

Des spécialistes en microbiologie, en vaccinologie et en épidémiologie ainsi que des représentants d'organismes nationaux officiels et des filières professionnelles de l'aquaculture nous ont permis d'enrichir notre réflexion, grâce à leur expertise. Ainsi, les auditions suivantes, comprenant des exposés suivis de discussions, ont été réalisées avec :

- Dr. Mathieu PICARDEAU, Directeur du Centre National de Référence (CNR) de la leptospirose à l'Institut Pasteur de Paris (audition du 14 avril 2022) ;
- Dr. Valérie HUERTAS, Directrice de recherche et développement du laboratoire Imaxio qui fabrique le vaccin (audition du 12 mai 2022) ;
- Mme Maialen BERTERRECHE, Présidente de la Fédération Française d'Aquaculture (FFA) et Mr Xavier MARÉCHAL, Président d'Étangs de France (audition du 18 mai 2022) ;
- Mr Alain MARIÉ, pisciculteur, Président du Syndicat des Étangs du Val de Loire et Délégué national pour Étangs de France (audition du 23 mai 2022) ;
- Dr. Florence AYRAL, Adjointe du Directeur du Laboratoire des leptospires et analyses vétérinaires (LAV) à VetAgro Sup de Lyon (audition du 13 juin 2022) ;
- Dr Henriette DE VALK, Directrice du service des Maladies Infectieuses à Santé Publique France et son adjointe, le Dr. Alexandra SEPTFONS (audition du 4 juillet 2022).

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS	4
RÉSUMÉ	5
RECOMMANDATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	7
I- OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	7
II- MÉTHODOLOGIE.....	8
II-1 BIBLIOGRAPHIE	8
III- ÉPIDÉMIOLOGIE ET SOCIO-ÉCONOMIQUE	8
III-1 DONNÉES ACTUELLES SUR LA LEPTOSPIROSE.....	8
III-2 DONNÉES SOCIO-ÉCONOMIQUES	10
IV- SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES.....	11
V- DIAGNOSTIC DE LA LEPTOSPIROSE.....	12
VI- MESURES THÉRAPEUTIQUES	12
VII- MESURES PROPHYLACTIQUES.....	12
VII-1 NÉCESSITÉ D'UNE MEILLEURE INFORMATION DES PROFESSIONNELS MÉDICAUX	13
VII-2 PROTECTION PHYSIQUE INDIVIDUELLE	13
VII-3 VACCIN HUMAIN	13
VII-4 VACCINS VÉTÉRINAIRES.....	14
VIII- CADRE LÉGAL	15
IX- CONCLUSION.....	15
BIBLIOGRAPHIE	17

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Cycle de développement de la leptospirose [d'après 16] 9

Figure 2 Production piscicole française en 2019 en volumes de poisson sans la production d'œufs de consommation et en chiffres d'affaires exprimés en kiloeuros (k€). Les chiffres d'affaires incluent à la fois la production de poissons, la production des écloséries ainsi que la production d'œufs pour la consommation (œufs de truite et caviar) [d'après 24]. 11

ABRÉVIATIONS

AMM	autorisation de mise sur le marché
AnP	Académie nationale de Pharmacie
ASMR	amélioration du service médical rendu
CE	Communauté européenne
CNR	Centre National de Référence
DOM-TOM	Départements d'Outre-Mer et Territoires d'Outre-Mer
DROM-COM	Départements ou Régions français d'Outre-Mer (DROM) et Collectivités d'Outre-Mer (COM)
FAO	Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
FFA	Fédération Française d'Aquaculture
ILO	International Labor Organization (Organisation internationale du travail)
LAV	Laboratoire des leptospires et analyses vétérinaires
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MAT	microagglutination microscopique
MSD	Merck Sharp & Dohme
PCR	Polymerase chain reaction (réaction de polymérisation en chaîne)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMR	Service Médical Rendu
WSAVA	World Small Animal Veterinary Association

RÉSUMÉ

La leptospirose est une zoonose cosmopolite provoquée par une bactérie du genre *Leptospira*, majoritairement de l'espèce *interrogans*. Elle est en progression dans le monde en raison des changements climatiques, avec des hivers plus cléments qui favorisent la pullulation des rongeurs-réservoirs asymptomatiques et des inondations qui mettent en contact les mammifères et les humains avec des eaux contaminées. Cette maladie touche de nombreux mammifères parmi les animaux sauvages, domestiques ou d'élevage. Chez l'Homme, elle se manifeste par des formes frustes à sévères pouvant conduire à une défaillance hépatique et rénale et au décès dans en moyenne un cas sur dix des formes sévères. Ainsi, en France métropolitaine, environ 600 cas nécessitant une hospitalisation sont répertoriés annuellement avec 60 à 70 décès. Cependant, la symptomatologie polymorphe et non spécifique entraîne souvent des retards diagnostiques et thérapeutiques préjudiciables. Les méthodes de diagnostic et les traitements sont satisfaisants. La prophylaxie repose sur des mesures collectives et individuelles de protection, dont la vaccination. Le seul vaccin humain disponible en France à ce jour est produit et commercialisé par un laboratoire français. Il confère une immunité chez 99 % des sujets vaccinés contre *Leptospira interrogans Icterohaemorrhagiae*, séro groupe le plus répandu (26 à 39% des cas) et le plus pathogène en France hormis à Mayotte, mais il est onéreux et non pris en charge par l'assurance maladie. Toute personne en contact avec l'eau dans l'environnement, même de façon occasionnelle lors d'activités de loisirs telles que baignade, canoë-kayak, canyoning, chasse, pêche, est susceptible d'être contaminée par des leptospires pathogènes. Les professionnels de l'aquaculture, par leurs activités en contacts quotidiens répétés avec l'eau, font partie des populations particulièrement exposées au risque de développer une leptospirose. Même si les entreprises d'aquaculture se développent en général dans des zones à faible bassin d'emploi avec une relève générationnelle assez limitée, les filières aquacoles envisagent un triplement de la production de poissons d'eau douce dans les sept prochaines années. Le risque sanitaire lié à la leptospirose va donc concerner davantage de professionnels dans les années à venir. Par ailleurs, la leptospirose n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, mais à surveillance passive, les remontées d'informations vers le Centre National de Référence des leptospires à l'Institut Pasteur de Paris sont limitées.

Après une analyse rigoureuse de la situation, des recommandations sont émises pour lutter contre la leptospirose chez l'Homme en encourageant l'information, la mise en place de mesures de protection physique et la vaccination des professionnels de l'aquaculture d'eau douce. Elles s'adressent aussi bien aux professionnels des filières de l'aquaculture qu'aux pouvoirs publics.

RECOMMANDATIONS

La leptospirose est une zoonose qui constitue une menace pour la santé publique, notamment en raison du réchauffement climatique qui favorise la pullulation des rongeurs-réservoirs asymptomatiques et la survie des leptospires dans l'environnement. Le risque de contracter la leptospirose est particulièrement problématique pour différentes catégories professionnelles en contacts répétés avec des eaux potentiellement contaminées, particulièrement les aquaculteurs d'eau douce.

Considérant que :

- l'insuffisance des connaissances de la leptospirose par les professionnels de santé et la symptomatologie polymorphe peu spécifique peuvent entraîner des retards diagnostiques et thérapeutiques préjudiciables ;
- les cas de leptospirose sont en progression constante en France et dans le monde ;
- la méconnaissance de cette maladie par les professionnels de santé concourt à un manque d'information du grand public ;
- la leptospirose n'est pas reconnue comme maladie à déclaration obligatoire, ce qui limite le recueil des données épidémiologiques par le Centre National de Référence des leptospires à l'Institut Pasteur ;

- les cas gravissimes ou mortels de leptospirose peuvent constituer un frein à une relève générationnelle dans les zones d'aquaculture qui correspondent à des secteurs à faible bassin d'emplois ;
- de nombreux professionnels de l'aquaculture d'eau douce ne se protègent ni physiquement ni par le vaccin, par manque d'information ou par négligence, malgré son statut de maladie professionnelle ;
- la leptospirose est reconnue comme une maladie négligée, mais dont la dimension européenne est sous-estimée ;

l'Académie nationale de Pharmacie :

dans le cadre de la protection des professionnels des filières aquacoles, contre la leptospirose,

à l'adresse des autorités de santé

- demande que la leptospirose soit reconnue comme maladie à déclaration obligatoire ;
- demande la prise en charge de la vaccination par l'assurance maladie et/ou les mutuelles de santé, particulièrement la mutualité sociale agricole pour tous les entrepreneurs et salariés de l'aquaculture, non seulement la primovaccination, mais aussi les rappels tous les deux ans et ce, jusqu'à la fin de leur activité professionnelle ;
- insiste sur les nécessités d'une meilleure connaissance épidémiologique en France, et la stimulation de recherches académiques et industrielles pour un nouveau vaccin humain qui protégerait de manière plus exhaustive contre les sérovars pathogènes pour l'homme ;
- recommande le renforcement des dispositifs de prévention existants, sur les territoires ultramarins ;
- soutient les actions d'information déjà mises en place et insiste sur la nécessité de leur mise à jour et de leur extension.

à l'adresse des professionnels de santé humaine

- demande que les professionnels de santé humaine, en particulier les médecins et les pharmaciens, soient mieux informés sur l'existence même de la leptospirose et sur les conséquences qu'elle peut avoir sur la morbidité et la mortalité, afin d'éviter des diagnostics tardifs qui peuvent conduire au décès ;
- insiste pour que les professionnels de santé diffusent cette connaissance au grand public par des affiches et des dépliants dans les cabinets médicaux et les pharmacies d'officine ;

à l'adresse des professionnels de l'aquaculture

- soutient les actions d'information des professionnels et de prévention déjà mises en place par la filière aquacole et recommande leur renforcement et leur généralisation à tout le territoire ;
- recommande aux responsables de la filière aquacole le recours à des réunions d'information et la réalisation d'encarts d'alerte dans ses journaux afin d'encourager une double protection vaccinale et physique intégrant le port de gants et l'utilisation de visières contre les projections d'eau.

INTRODUCTION

La leptospirose est une zoonose connue depuis le 19^{ème} siècle, très répandue dans le monde entier, plus particulièrement en milieu tropical [1]. Elle occupe la première place du classement des zoonoses dans le monde en termes d'impact sur la santé humaine et animale, sur les activités agricoles (essentiellement la production animale) et selon la gravité de la maladie et son émergence [2, 3]. Elle est due à *Leptospira* (le plus souvent *Leptospira interrogans*), bactérie à Gram négatif, fine, spiralée, résistante en milieu humide (eau, boue) ; elle est émise par les urines d'animaux infectés et survit dans les environnements d'eau douce [1]. Devant la progression de cette maladie encore méconnue en France métropolitaine et ultramarine, il nous a paru important d'en faire une mise au point et d'envisager des perspectives de prise en charge des professionnels les plus exposés, notamment par la vaccination.

Les leptospires appartiennent à l'ordre des Spirochaetales, à la famille des *Leptospiraceae* genre *Leptospira*. Une analyse complète des génomes a permis récemment de distinguer 64 espèces réparties en deux clades qui regroupent 38 espèces pathogènes et 26 espèces saprophytes [4]. Plus de 300 sérovars (regroupés en au moins 24 sérogroupes) ont été identifiés à ce jour à partir de l'expression du lipopolysaccharide de surface ; ce dernier est l'antigène immunodominant dont les variations structurales glycosidiques déterminent la diversité antigénique des sérovars [5]. La classification en sérovars et sérogroupes est sans corrélation avec la classification génétique. Les leptospires possèdent également un antigène protéique sur le filament axial, l'antigène H, ainsi qu'un antigène polysaccharidique dans la paroi, l'antigène O.

Alors que la leptospirose est asymptomatique chez les rongeurs qui constituent des espèces réservoirs des leptospires, elle se manifeste chez l'Homme par des formes frustes à graves pouvant être fatales par défaillance multiviscérale.

Elle provoque également des signes cliniques plus ou moins graves chez les animaux, notamment les bovins et les caprins, les chevaux, les porcs et les chiens, ces derniers pouvant présenter une déficience hépatorénale aiguë ou un tableau clinique d'hémorragie pulmonaire. La leptospirose peut être contractée indirectement par toute personne en contacts répétés et prolongés avec une eau environnementale, des sols humides contaminés par des urines d'animaux infectés ou par contact direct avec des animaux malades ou leurs urines. En revanche, l'eau potable est exempte de leptospires. Les métiers à risque incluent tout particulièrement les égoutiers, les dératiseurs, les agriculteurs, les vétérinaires, les pompiers, les militaires et les aquaculteurs. Par ailleurs, les activités sportives et de loisirs en eau douce (baignades, canoë-kayak, canyoning, etc.) et toutes les activités de pêche et de chasse, qui se développent progressivement, exposent aujourd'hui une partie importante de la population au risque de leptospirose, surtout en période estivale.

Parmi les professionnels les plus exposés, l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) s'est intéressée en priorité aux aquaculteurs d'eau douce. En effet, ils sont en contact permanent avec les eaux environnementales et développent leurs activités professionnelles avec des revenus modérés dans des zones à faible bassin d'emploi, comme la Brenne, le Limousin, la Sologne, les Dombes et d'autres localisations riches en étangs comme la Lorraine. Par ailleurs, la leptospirose est mal connue dans le monde médical, surtout en métropole, et les mesures de protection sont peu ou mal appliquées dans le monde aquacole de façon générale.

I- OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Consciente de la progression constante de la leptospirose en France et de la nécessité de mieux protéger les acteurs socio-économiques de l'aquaculture d'eau douce, l'Académie nationale de Pharmacie (AnP) a mis en place un groupe de travail visant à faire le point sur les données épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques disponibles ainsi que sur les mesures actuelles de prévention de la maladie. Elle s'est intéressée dans un premier temps, faisant l'objet du présent rapport, à une population particulièrement exposée, les professionnels de l'aquaculture, pour lesquels l'accès au vaccin n'est ni systématique ni obligatoire.

Les objectifs de l'étude consistent à faire des recommandations pour renforcer les mesures de prévention pour les aquaculteurs professionnels, sensibiliser le corps médical à l'émergence de cette maladie, particulièrement en milieu rural, et mobiliser les syndicats professionnels pour faire remonter les cas de leptospirose auprès du Centre National de Référence à l'Institut Pasteur.

Il semble nécessaire d'envisager ultérieurement l'étude de la leptospirose chez les professionnels du monde agricole, plus précisément les agriculteurs, en particulier les éleveurs, et les vétérinaires. Cette nouvelle étude permettra de développer les aspects cliniques et la protection par la vaccination chez les animaux sauvages et domestiques.

II- MÉTHODOLOGIE

II-1 Bibliographie

Ce rapport a été rédigé à partir d'une analyse bibliographique comprenant des publications internationales récentes, une thèse [6], des rapports d'organismes de santé (Santé Publique France et VetAgro Sup) et d'associations de professionnels.

III- ÉPIDÉMIOLOGIE ET SOCIO-ÉCONOMIQUE

III-1 Données actuelles sur la leptospirose

On estime à plus d'un million le nombre de cas de leptospirose diagnostiqués par an dans le monde avec plus de 60 000 décès, soit un taux de mortalité compris entre 5 % et 20 % [1]. Sa répartition est cosmopolite, avec une incidence supérieure dans les régions tropicales (notamment pays d'Amérique Latine et d'Asie du Sud-Est) à celle des régions tempérées. En France, l'incidence de la leptospirose dans les départements et territoires d'Outre-Mer est 14 à 70 fois plus élevée qu'en métropole [7].

La saisonnalité de la maladie est très marquée, avec une recrudescence lors de la saison des pluies dans les régions tropicales ou pendant la période estivo-automnale dans les pays tempérés (baignade et autres activités de loisirs en eau douce). Par ailleurs, l'épidémiologie varie d'une zone géographique à l'autre selon l'écosystème et les conditions de vie des habitants. Le dérèglement climatique, qui entraîne des inondations de grande ampleur dans diverses régions du monde, favorise la dissémination des leptospires et l'augmentation de l'incidence de la leptospirose [8]. En France métropolitaine, le nombre de cas diagnostiqués nécessitant une hospitalisation a significativement augmenté durant les dix dernières années, passant de 300 cas en 2014 à 676 cas diagnostiqués en 2019, soit une incidence d'un cas pour 100 000 habitants et 70 décès par an [données communiquées par la FFA] par insuffisance rénale, hépatique et parfois atteinte pulmonaire [7]. Après une année 2020 impactée par la pandémie de Covid-19 avec seulement 450 cas recensés de leptospirose, niveau le plus bas depuis 2014, 708 cas ont été rapportés en 2021, soit une incidence supérieure à 1 cas sur 100 000 habitants [Rapport CNR de la Leptospirose 2021 non disponible sur le site du CNR].

Les cinq régions les plus touchées en France métropolitaine sont, par ordre d'incidence décroissante : la Corse, la Nouvelle-Aquitaine, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Bretagne et Pays de Loire. La forte disparité géographique de l'incidence et les variations d'une année sur l'autre peuvent être liées à la sensibilisation des médecins locaux pour la leptospirose, à une surveillance accrue dans certaines régions notamment à la suite d'épisodes de cas groupés ainsi qu'à la présence de laboratoires régionaux ou hospitaliers réalisant le diagnostic de la leptospirose [Rapport CNR de la Leptospirose 2021 non disponible sur le site du CNR].

Dans les départements et territoires ultramarins, plus de 1 000 cas ont été recensés en 2021, soit plus de 25 % d'augmentation par rapport aux années 2019 et 2020. Dans toutes les régions, l'incidence est de 15 fois (Guyane) à 78 fois (Nouvelle-Calédonie) plus élevée qu'en métropole. Ainsi, en 2021, l'incidence de la leptospirose était de 59,44 pour 100 000 habitants en Polynésie française, 70,17 à Mayotte, 36,9 en

Guadeloupe, 30,6 en Martinique, 84 en Nouvelle-Calédonie, 15,69 à la Réunion et 42,8 en Guyane, soit une augmentation du nombre de cas de + 72 % en Nouvelle-Calédonie et de + 53 % à Mayotte. L'incidence est fortement liée à la pluviométrie et à l'insalubrité [Rapport CNR de la Leptospirose 2021 non disponible sur le site du CNR].

En France métropolitaine, *Leptospira interrogans*, séro groupe *Icterohaemorrhagiae*, est le plus répandu et le plus dangereux. Il représente 30 % des cas de leptospirose humaine, mais 44 % des sérogroupes circulants identifiés par le test de micro-agglutination microscopique (MAT) [9]. Il est responsable de 67 % à 91 % des cas graves hospitalisés [10, 11], de 91 % des dialyses liées à la leptospirose (12) et d'environ 13 % de la mortalité [13]. Dans les départements et territoires ultramarins, en 2018 ce séro groupe était responsable de 11 % des cas rapportés en Guyane, 31 % en Guadeloupe, 45 % en Martinique, 50 % en Polynésie française, 61 % en Nouvelle-Calédonie et 71 % à la Réunion, mais d'aucun des cas rapportés à Mayotte [14].

Mais l'incidence est largement sous-estimée. En effet, la leptospirose n'est pas une maladie à déclaration obligatoire en France et sa surveillance est une surveillance passive qui repose sur l'activité diagnostique du CNR, l'analyse des données des laboratoires de biologie médicale privés et des partenariats entre le CNR et les professionnels de santé animale [7]. Les premiers symptômes, non spécifiques, rappelant ceux d'une grippe, il en résulte une méconnaissance de nombreuses formes légères et une prise en charge thérapeutique souvent tardive des formes modérées et graves [15]. Enfin, contrairement aux rongeurs aquatiques et aux animaux domestiques, peu d'études de séroprévalence ont été réalisées chez l'Homme.

Le cycle de développement de la leptospirose (Figure 1), dans lequel l'Homme n'est qu'un hôte occasionnel, implique les mammifères réservoirs de la bactérie qui demeurent asymptomatiques ; les leptospires peuvent persister pendant des années au niveau des reins et sont éliminées avec les urines [1].

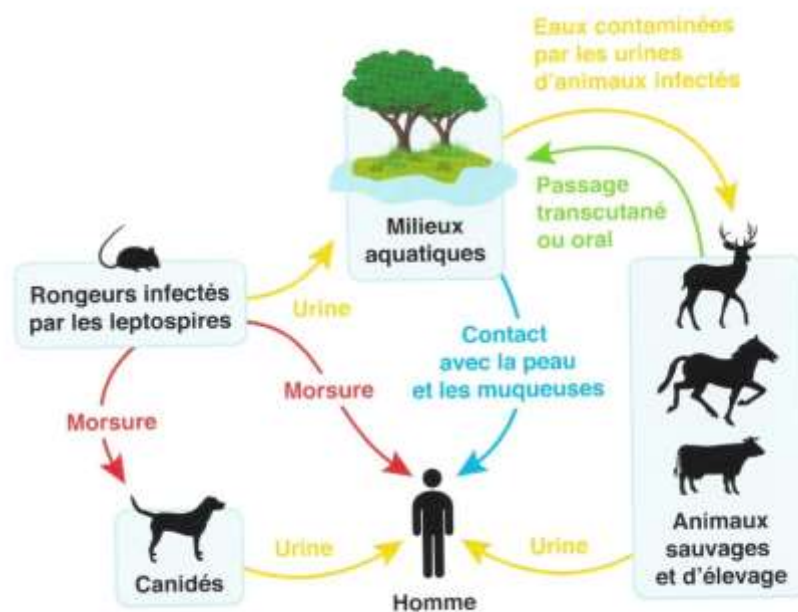


Figure 1 Cycle de développement de la leptospirose [d'après 16]

Ainsi, les urines des rats et des souris en milieu urbain, principalement des rats musqués et des ragondins en milieu rural, contaminent les eaux environnementales dans lesquelles les leptospires du séro groupe *Icterohaemorrhagiae* peuvent survivre plusieurs mois en conservant leur virulence, même si elles ne s'y multiplient pas : jusqu'à 130 jours à 4°C, 263 jours à 20 °C et 316 jours à 30°C [17]. Même si le ragondin est plus fréquemment rencontré au niveau des milieux aquatiques, le rat musqué présente un portage en leptospires plus important que celui des ragondins, les sérogroupes dominants étant *Australis* et *Grippothyphosa* [18]. En France métropolitaine, les populations de ragondins, originaires d'Amérique du Sud

et très sensibles aux grands froids, ne sont plus suffisamment régulées en raison des changements climatiques, notamment la raréfaction des hivers rigoureux. La pullulation des rongeurs favorise ainsi la dissémination des leptospires dans les systèmes aquatiques.

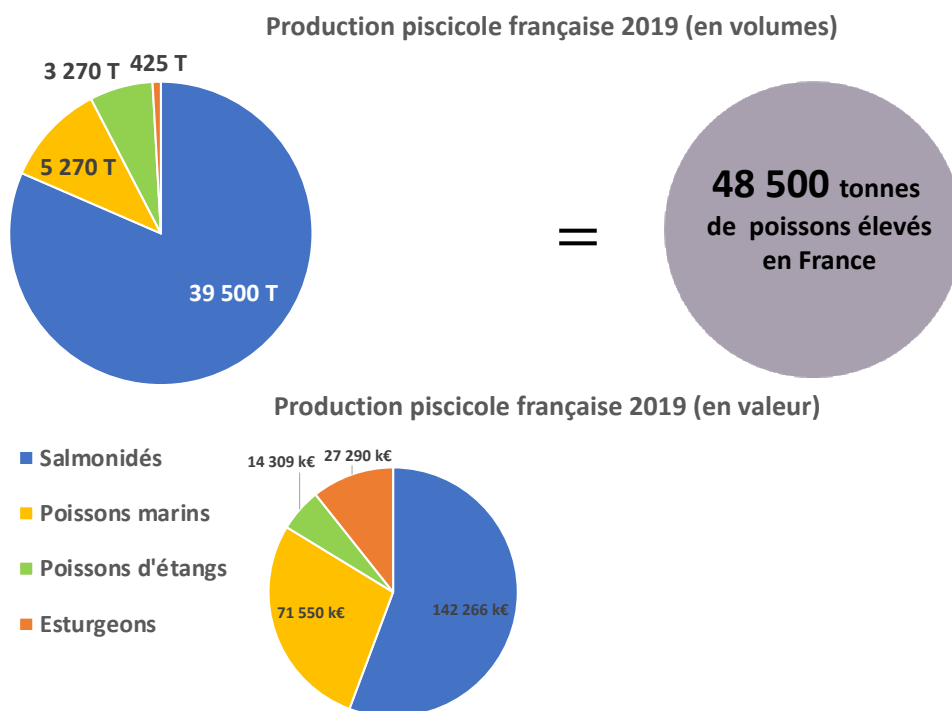
Les animaux sauvages et domestiques peuvent être infectés à la suite d'un contact des muqueuses avec l'eau contaminée des flaques, des mares, des étangs et des rivières. Le chien et le cheval sont sensibles à la leptospirose, le pronostic vital pouvant être engagé pour le chien [19, 20]. Quant aux animaux de rente (bovins, petits ruminants, porcins), les manifestations associées à l'infection sont fréquemment infracliniques, mais entraînent des pertes économiques importantes par suite de la diminution de la production de lait et de perturbations de la reproduction avec avortements spontanés [21]. Parmi les espèces animales peu sensibles à l'infection (rats, ragondins, rats musqués, hérissons), la prévalence du portage rénal de leptospires pathogènes varie de 12 % à 40 % [18, 22].

L'Homme peut être contaminé de plusieurs manières à la faveur d'une plaie, d'une érosion ou d'une lésion cutanée ou par la projection de gouttelettes contaminées sur les muqueuses oculaires, nasales et buccales. La contamination peut être directe par contact avec les urines ou les tissus d'animaux infectés, plus rarement par morsure, notamment de rat, ou indirecte par l'intermédiaire d'eaux, de végétaux ou de boues contaminées par ces urines. Il n'y a pas de transmission interhumaine. Les personnes à risque sont les professionnels en contact avec l'eau environnementale, c'est-à-dire les aquaculteurs, les agriculteurs, les égoutiers, les dératiseurs, les piégeurs, les pompiers, les militaires, les vétérinaires, les éboueurs et aussi les personnes qui pratiquent des activités récréatives liées à la chasse, la pêche, le canyoning, le canoë-kayak et la baignade, par exemple.

III-2 Données socio-économiques

La différence entre aquaculture et pisciculture mérite d'être rappelée.

- *L'aquaculture* est le terme global qui désigne toutes les activités d'élevage animal ou de production végétale de valeur commerciale en milieu aquatique. Apparentée à l'agriculture, elle concerne l'élevage de poissons, de crustacés, de batraciens et de mollusques ainsi que la culture d'algues et de cresson. L'aquaculture ne fait que progresser et représente la moitié de tous les produits à base de poissons que nous consommons dans le monde (46 % en 2018). Sans la Chine, premier producteur mondial, la part de l'aquaculture dans la production mondiale de poissons s'élevait déjà à 29,7 % pour le reste du monde en 2018 [23]. L'aquaculture marine représentait plus de la moitié de la production totale de poissons dans quatre pays, à savoir la Chine (76,5 %) premier producteur mondial, l'Inde (57 %), le Viet Nam (55,3 %) et le Bangladesh (56,2 %). En 2018, l'aquaculture « continentale » ou aquaculture « d'eau douce » (termes utilisés de manière interchangeable dans la plupart des pays producteurs) a produit 51,3 millions de tonnes d'animaux aquatiques, soit 62,5 % de la production mondiale de poisson et autres animaux aquatiques d'élevage destinés à la consommation. Ce secteur de la production alimentaire est appelé à jouer un rôle crucial dans l'alimentation. L'aquaculture se pratique dans les étangs, dans des bassins remplis d'eau douce ou d'eau de mer et en rivière. Tous ces lieux, cimentés ou non, peuvent être l'objet de visite de mammifères porteurs de leptospires. Ainsi, les eaux dans lesquelles se pratiquent ces activités professionnelles peuvent-elles être contaminées.
- La *pisciculture* désigne l'élevage des poissons en eaux douces, saumâtres ou salées. Par son activité restreinte à l'élevage des poissons, la pisciculture est une des branches de l'aquaculture. En France, la pisciculture produit chaque année 48 500 tonnes de poissons pour la consommation, principalement carpe, truite, saumon, esturgeon, omble chevalier en eau douce, bar, dorade, maigre, turbot, saumon en eau salée (Figure 2).



1

Figure 2 Production piscicole française en 2019 en volumes de poisson sans la production d'œufs de consommation et en chiffres d'affaires exprimés en kiloeuros (k€). Les chiffres d'affaires incluent à la fois la production de poissons, la production des écloseries ainsi que la production d'œufs pour la consommation (œufs de truite et caviar) [d'après 24]

La pisciculture d'étang en France peut se résumer actuellement à 213 entreprises commerciales réparties sur 600 sites implantés sur tout le territoire. On dénombre actuellement 50 000 gestionnaires en incluant les pisciculteurs patrimoniaux et les propriétaires d'étangs piscicoles. En France métropolitaine, 112 000 hectares d'étangs sont exploitables [communication personnelle par l'association « Étangs de France », 2022].

La filière aquacole exploite et préserve un patrimoine d'une grande biodiversité. Pour l'ensemble de la production et de la transformation, environ 2 500 salariés sont répertoriés. La filière piscicole est en plein essor et envisage un triplement de la production de poissons dans les sept prochaines années.

Ces projets d'intensification de la production piscicole devraient conduire au développement des entreprises actuelles et à la création de nouvelles avec de nouveaux emplois à la clé, d'où une augmentation attendue du risque d'exposition aux leptospires pathogènes et de leptospirose [communication personnelle de l'association « Étangs de France », 2022].

IV- SYMPTÔMES ET SIGNES CLINIQUES

La présentation clinique de la leptospirose est extrêmement polymorphe, allant d'un syndrome pseudogrippal bénin à une atteinte hépatorénale potentiellement létale [25]. Les symptômes de la leptospirose se manifestent après une période d'incubation très variable, allant de 3 à 21 jours. La leptospirose est typiquement biphasique, bien que quelques patients n'aient qu'une maladie monophasique fulminante. Dans 85 à 90 % des cas, les signes ressemblent à ceux d'une grippe avec un syndrome fébrile marqué par une fièvre à 40°C en plateau pendant 4 à 8 jours associée à un syndrome douloureux avec arthralgies, myalgies et ostéalgies. Parfois, seule la fièvre est présente. Dans les formes les plus graves, qui représentent 5 à 20 % des cas avec une mortalité de 10 % environ, peuvent apparaître un ictère, une défaillance rénale, une défaillance hépatique, une atteinte pulmonaire, une méningite, des troubles neurologiques (convulsions, coma), un syndrome ictéro-hémorragique appelé « maladie de Weil », avec *Leptospira interrogans* séro-groupe *Icterohaemorrhagiae*. L'induction d'une réponse inflammatoire de type « orage cytokinique » a été identifiée

comme un mécanisme majeur dans la bactériémie puis dans la destruction des tissus de l'hôte, à l'origine des leptospiroses graves [26]. Cependant, la compréhension des mécanismes physiopathologiques reste limitée.

V- DIAGNOSTIC DE LA LEPTOSPIROSE

Le diagnostic repose en premier lieu sur les symptômes et les signes cliniques qui peuvent laisser penser à une grippe sauf s'ils apparaissent en été en dehors de tout contexte épidémique grippal. Nombre de médecins généralistes ne pensent pas à cette pathologie en première intention puisque, bien qu'en nette progression, elle reste rare en France métropolitaine. Devant la suspicion de leptospirose, le diagnostic biologique de confirmation repose sur l'isolement des leptospires ou la recherche de ses acides nucléiques dans le sang, le LCR ou les urines (diagnostic direct) et la recherche d'anticorps sériques (diagnostic indirect) dans un contexte clinique et épidémiologique évocateur [7].

- *Diagnostic direct par la recherche des acides nucléiques* : la PCR (*polymerase chain reaction*) en temps réel donne des résultats fiables en quelques heures, bien que sa sensibilité ne soit que de l'ordre de 50 % et dépende de l'évolution de la maladie. La PCR sur plasma ou sérum est la méthode de choix entre le premier et le dixième jour qui suivent l'apparition de la fièvre, période pendant laquelle les leptospires sont dans le sang. À partir de la deuxième semaine, la PCR peut être réalisée sur le liquide céphalorachidien et les urines, les leptospires étant alors éliminées dans les urines. Passé ce délai, la séroconversion permet de faire le diagnostic rétrospectif. Aujourd'hui, la PCR en temps réel a supplanté les autres méthodes biologiques.
- *Diagnostic indirect par la recherche des anticorps sériques* :
 - 1- Recherche des IgM par le test ELISA-IgM à partir du cinquième jour après l'apparition des symptômes ; cependant, ce test peut être faussement négatif avec certains sérovars et ses performances sont très variables selon les réactifs.
 - 2- Test de micro-agglutination microscopique avec 24 antigènes ; il détecte les anticorps dirigés contre l'antigène de groupe, le lipopolysaccharide d'enveloppe. C'est le test le plus fiable, mais la technique est de réalisation délicate. Il a une valeur diagnostique et apporte la confirmation formelle de l'infection à partir du huitième jour après le début de la fièvre, mais il n'est réalisé en France que par peu de laboratoires, dont le Centre National de Référence de la leptospirose (Institut Pasteur), avec un délai de réponse de quatre jours. Il s'agit d'un acte de biologie médicale hors nomenclature, ayant un coût supérieur à 30 € et non remboursé par la Sécurité sociale et les mutuelles.

VI- MESURES THÉRAPEUTIQUES

Compte tenu du risque rénal, la forme ictérohémorragique de la leptospirose nécessite une hospitalisation en réanimation et une antibiothérapie pendant au moins dix jours consécutifs. Les antibiotiques administrés dans les formes bénignes sont des cyclines (la doxycycline) ou des macrolides (azithromycine) par voie orale [27], tandis que des β -lactamines par voie intraveineuse sont nécessaires dans les formes graves (pénicilline, ampicilline, ceftriaxone ou cefotaxime) [28]. L'antibiothérapie diminue le risque de complications si elle est administrée précocement, mais pas la durée de l'infection. Jusqu'à présent, aucune résistance au traitement n'a été décrite.

VII- MESURES PROPHYLACTIQUES

Plusieurs mesures prophylactiques complémentaires doivent être appliquées. Elles impliquent à la fois les professionnels médicaux et les personnes à risque en raison de leur contact fréquent et prolongé avec les eaux environnementales ou les sols humides potentiellement contaminés.

VII-1 Nécessité d'une meilleure information des professionnels médicaux

Les professionnels médicaux sont peu informés sur cette pathologie qui reste rare en France métropolitaine, ce qui peut expliquer des diagnostics tardifs avec un risque de rencontrer des cas graves de plus en plus fréquemment. Il est donc nécessaire de mieux informer les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine sur le risque croissant encouru par les personnes pratiquant des activités professionnelles (ou récréatives) en rapport avec l'eau environnementale ainsi que sur les mesures de protection physique et la vaccination.

Divers documents sur la leptospirose ont été publiés récemment par les autorités de santé en France, afin de diffuser des informations aux professionnels de santé et de l'aquaculture ainsi qu'à toute la population, sous les formes de rapports, dossiers, tableaux, feuillets avec mises à jour, notamment :

- le Centre National de Référence de la leptospirose (le dernier rapport sur la leptospirose disponible sur le site internet date de 2018) ;
- le Ministère de la santé et de la prévention (Dossier Leptospirose mis à jour le 1^{er} juin 2022 par le Ministère des solidarités et de la santé avec tryptique mis à jour le 23 mai 2022) [29] ;
- Santé Publique France (Dossier leptospirose avec mise à jour le 1^{er} décembre 2021).

Par ailleurs, en 2020, l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) a publié un document intitulé « La situation mondiale des pêches et de l'aquaculture - La durabilité en action » ; cette publication phare fait partie de la série « L'état du Monde » [23].

VII-2 Protection physique individuelle

Concernant la protection des professionnels en contact direct avec l'eau, dont les égoutiers et les aquaculteurs, le port de vêtements de protection est préconisé : bottes, gants, visière protégeant le visage, casque intégral protégeant les muqueuses du visage (yeux, nez, bouche) de préférence aux lunettes. Le contrôle des populations de rongeurs passe par des mesures d'hygiène générale pour éviter de les attirer, par la chasse et par le piégeage. Concernant les activités récréatives en eau douce, il est recommandé de ne pas se baigner dans les zones massivement infestées par les rongeurs. Par ailleurs, il est important d'éviter tout contact sans gants avec des animaux sauvages. Enfin, empêcher l'infection des animaux domestiques par la vaccination, contribue à éviter la contamination de l'homme.

VII-3 Vaccin humain

Un seul vaccin contre la leptospirose est disponible en France [30]. Non soumis à prescription médicale, il peut être délivré en pharmacie d'officine sans ordonnance. C'est le vaccin Spirolept[®], qui a été développé par l'Institut Pasteur dans les années 1970, à la demande des égoutiers de la Ville de Paris. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 4 avril 1979 puis aux Pays-Bas en 2019. C'est un vaccin bactérien entier inerte qui se présente sous la forme d'une suspension injectable préparée à partir de la bactérie entière cultivée, purifiée puis inactivée par le formaldéhyde. Il contient 200 millions d'unités de *Leptospira interrogans* du sérotype *Icterohaemorrhagiae* par dose de 1 ml en seringue préremplie. Il doit être conservé entre 2°C et 8°C. En 2011, la société de biotechnologie Imaxio a acquis l'AMM en France. C'est le laboratoire fabricant. Depuis 2011, Imaxio a procédé à de nombreuses améliorations du vaccin, en particulier en supprimant le thiomersal utilisé comme conservateur. La dernière révision du résumé des caractéristiques du produit (RCP) date du 21 avril 2021. La posologie usuelle chez l'adulte consiste en deux injections sous-cutanées à 15 jours d'intervalle, suivies d'un rappel 4 à 6 mois après la deuxième injection. L'immunité est acquise 15 jours après la deuxième injection. Des rappels doivent ensuite être effectués tous les deux ans si l'exposition persiste.

Chez 99 % des personnes vaccinées, Spirolept[®] induit la synthèse d'anticorps protecteurs vis-à-vis des sérogroupes *Icterohaemorrhagiae* et *Copenhageni*, les plus dangereux chez l'homme, qui représentent environ 30 % des cas [9, 31]. La vaccination protège des formes sévères et mortelles ce qui, en termes de bénéfice/risque, justifie son emploi malgré les potentiels effets indésirables rencontrés avec tous les vaccins.

Cependant, ce vaccin est onéreux : il faut compter actuellement entre 130 € et 200 € TTC la dose en fonction des points de vente, soit entre 390 € et 600 € la première année et 130 € à 200 € tous les deux ans. Le prix du vaccin est libre et a quadruplé en dix ans. Le volume de vente hors prescription pour 100 000 habitants en région Provence-Alpes-Côte d'Azur est plus faible que dans la moyenne des régions [Informations fournies par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé et par la Caisse nationale d'Assurance maladie]. La vaccination n'est pas prise en charge par l'assurance maladie.

Un seul vaccin humain disponible :

- Efficacité à 99 %, mais spectre limité aux deux sérogroupes les plus dangereux
 - Rappel tous les deux ans
 - Délivrance en pharmacie sans ordonnance
 - Coût libre, élevé
 - Non remboursé par la Sécurité sociale
-

Environ 30 000 à 35 000 doses vaccinales sont vendues chaque année [Laboratoire IMAXIO, communication personnelle, 2022].

Selon les recommandations vaccinales du calendrier des vaccinations 2022 [32] :

« Pour les professionnels, la vaccination est recommandée dans des situations particulières. Elle est proposée par le médecin du travail, au cas par cas, après évaluation individualisée du risque aux personnes exerçant une activité professionnelle exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

- 1- *curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;*
- 2- *activités liées à la pisciculture en eaux douces ;*
- 3- *travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;*
- 4- *certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêches ;*
- 5- *certaines activités spécifiques des DROM-COM (qui remplacent les DOM-TOM depuis 2003).*

Dans tous les cas, la vaccination sera proposée après s'être assuré de la mise en œuvre des mesures de protection générales et individuelles et après information sur la maladie, les comportements à risque et sur l'efficacité relative du vaccin.

En population générale, la vaccination peut être proposée pour les personnes susceptibles d'être en contact avec un environnement contaminé du fait de la pratique régulière et durable d'une activité de loisir exposant spécifiquement au risque telle que baignade, plongée ou pêche en eau douce, canoë-kayak, rafting, triathlon et autres sports de nature, notamment ceux qui font intervenir des contacts fréquents avec un environnement humide ».

VII-4 Vaccins vétérinaires

Les chiens étant sensibles à la leptospirose et les bactéries pouvant être présentes en milieu urbain et rural, la vaccination systématique contre la leptospirose est recommandée au niveau mondial par la *World Small Animal Veterinary Association* (WSAVA) [33]. Tous les vaccins commercialisés en France pour la prophylaxie du chien ont un mode d'action identique. Ce sont des vaccins préparés à partir de bactéries entières inactivées, administrés par voie sous-cutanée. On distingue les vaccins fabriqués à partir de deux sérogroupes, *Icterohaemorrhagiae* et *Canicola* (L2), trois sérogroupes, *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola* et *Grippotyphosa*

(L3) et quatre sérogroupes *Icterohaemorrhagiae*, *Canicola*, *Grippotyphosa* et *Australis* (L4), ces derniers répondant davantage au contexte épidémiologique actuel sur le territoire.

Pour les bovins, un vaccin ciblant uniquement le séro groupe *Leptospira Hardjo* est disponible en France sous autorisation temporaire d'utilisation ; il est administré à but collectif, mais pas pour la protection individuelle. Pour les porcins, plusieurs vaccins comprenant cinq ou six sérogroupes sont commercialisés. Aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible pour les petits ruminants.

VIII- CADRE LÉGAL

Depuis 1986, la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire en France, mais reste sous surveillance passive. Elle est reconnue comme maladie professionnelle par l'Organisation Internationale du Travail, en Europe par la Directive européenne 2000/54/CE du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail (Journal Officiel des Communautés européennes L. 262/21 du 17/10/2000) [34] et en France par les tableaux 19A du Régime général et 5 du Régime Agricole de la Sécurité sociale.

La bactérie *Leptospira interrogans* est classée comme agent biologique pathogène de type 2 par l'arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes en France ([JORF n° 0286 du 9 décembre 2021](#)) [35], par la liste établie par l'Organisation Internationale du Travail (ILO) en 2010 à Genève [36] et par la Directive européenne 2000/54/CE du 18 septembre 2000 [34]. Les travailleurs exposés aux agents biologiques de type 2 sont soumis à des dispositions spécifiques dont un suivi individuel adapté (Décret n°2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail) [37].

La vaccination contre la leptospirose a été obligatoire pour les égoutiers jusqu'en 2013. Elle est actuellement recommandée au cas par cas par le médecin traitant ou le médecin du travail au titre de maladie professionnelle ; la vaccination réalisée dans le cadre de la médecine du travail est prise en charge par l'employeur. En termes de médecine du travail, les activités aquacoles dépendent des caisses de mutualité sociale agricole. Du fait que la population des salariés aquacoles est dispersée dans un grand nombre de très petites entreprises et qu'il existe un très grand nombre de salariés saisonniers, employés parfois pour de très courtes durées, les obligations de surveillance médicale lors de l'embauche de ces catégories de salariés ont dû être réduites. En contrepartie, l'examen médical d'embauche est remplacé par des actions à visée préventive organisées par les médecins du travail dans les exploitations. Les médecins apportent, par exemple, aux salariés des informations adaptées aux risques encourus, sur les postures de sécurité ou sur des notions générales d'hygiène et de sécurité. Ces dispositifs s'appliquent à l'aquaculture d'eau douce.

Le vaccin est en vente libre, disponible en pharmacie sans ordonnance ; il est agréé aux collectivités. Aucune mention de Service médical rendu (SMR) ni d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) pour le vaccin Spirolept® n'est disponible. À ce jour, le remboursement du vaccin Spirolept® n'a pas été demandé par le laboratoire titulaire de l'AMM.

IX- CONCLUSION

La leptospirose est une maladie négligée parce que méconnue, en progression constante sur le territoire métropolitain depuis 2014, mais plus fréquente en France ultramarine. Le nombre de cas est sous-estimé du fait de symptômes analogues à ceux de la grippe, d'où la prise en charge tardive des cas modérément graves et graves. Le Centre National de Référence de la leptospirose à l'Institut Pasteur de Paris est l'acteur scientifique majeur sur le plan national, mais il ne dispose que de peu de données épidémiologiques, aucune concernant les aquaculteurs d'eau douce. Or, cette catégorie professionnelle est très exposée. Les mesures de contrôle des rongeurs réservoirs par la chasse et le piégeage sont insuffisantes et doivent être amplifiées. L'unique vaccin humain disponible en France, mis au point et utilisé depuis plus de 40 ans, confère une immunité de 99 %, mais seulement contre les deux sérogroupes les plus dangereux, *L. interrogans Icterohaemorrhagiae* et *Copenhageni* qui ne représentent que 30 % des cas de leptospirose humaine. Des études épidémiologiques

incluant la leptospirose animale, en particulier à l'échelle européenne et en liaison avec les zones riches en étangs, permettraient d'établir un inventaire européen de la leptospirose et pourraient encourager le développement de recherches pour un vaccin universel qui protégerait l'Homme de manière plus étendue contre les sérovars impliqués. Dans une vision *One Health*, il est souhaitable d'élargir cette étude aux vétérinaires et aux agriculteurs, professionnels particulièrement exposés à la leptospirose animale. Enfin, il est nécessaire que les autorités de santé et de réglementation, alertées par les médecins et les professionnels à risque, œuvrent en vue du remboursement du vaccin disponible particulièrement pour les professionnels de l'aquaculture.

* *
*

BIBLIOGRAPHIE

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003898.
2. Grace D, Mutua F, [Ochungo](#) P, Kruska R, Jones K, Brierley L, Lapar L, Said M, Herrero M, Phuc PM, Thao NB, Akuku I, Ogutu F. Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots. *One Health Investment Report*. 09 Feb 2021. <https://whylivestockmatter.org/publications/mapping-poverty-and-likely-zoonoses-hotspots>.
3. Goncalves DD, Pastre GB, Rey LMR, Zanetti Fazoli KG, Lima da Silva L, De Paula Ferreira LR, et al., *Leptospira* spp. in Naturally Infected Dairy Cow from a Brazilian Border Region. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2021;11:864-869.
4. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Kumari Neela V, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS Negl Trop Dis* 2019;13:e0007270.
5. Ellis WA. Animal Leptospirosis. In: Adler B, editor. *Leptospira and Leptospirosis*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 99-137.
6. Richard E. Etudes des leptospires dans les eaux de surface à Paris : quantification, dynamique, persistance et identification des espèces circulantes. Thèse de doctorat de l'École des Ponts ParisTech soutenue le 21/07/2021, 2021, 185 pages. NNT : 2021ENPC0014.
7. Bourhy P, Septfonds A, Picardeau M. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France. *Bull Epidemiol Hebd* 2017;8-9:131-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_1.html.
8. Sykes E, Haake DA, Gamage CD, Mills WZ, Nally JE. A global one health perspective on leptospirosis in humans and animals. *J Am Vet Med Assoc* 2022;25:1-8.
9. Rapport du Centre National de Référence de la Leptospirose 2018. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>.
10. Estavoyer JM, Chirouze C, Faucher JF, Floret N, Couetdic G, Leroy J, et al. Leptospirose en Franche-Comté : données cliniques, biologiques et thérapeutiques. *Med Mal Infect* 2013;43:379-385.
11. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors associated with severe leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *CDC Emerging Infectious Disease* 2015;21(12):2221-2224. <https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/12/14-1099-t1>.
12. Katz AR, [Ansdell](#) VE, [Effler](#) PV, [Middleton](#) CR, [Sasaki](#) DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *Clin Infect Dis* 2001;33(11):1834-1841.
13. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015 ;25;9(6):e0003866. doi: 10.1371/journal.pntd.0003866. eCollection 2015.
14. Rapport du CNR Leptospirose 2019. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>.
15. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Med Interne* 2019;40(5):306-312. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.12.003>.
16. Zinfos 974.com. Leptospirose, prémunissez-vous - communiqué préventif de la Préfecture au sujet de la leptospirose publié le 7 janvier 2010. https://www.zinfos974.com/Leptospirose-premunissez-vous_a13625.html.
17. Andre-Fontaine G, Aviat F, Thorin C. Waterborne leptospirosis : survival and preservation of the virulence of pathogenic *Leptospira* spp. In fresh water. *Curr Microbiol* 2015;71(1):136-142.
18. Ayrat F, Kodjo A, Guédon G, Franck Boué, Richomme C. Muskrats are greater carriers of pathogenic *Leptospira* than coypus in ecosystems with temperate climates. *PLoS One* 2020;15(2):e0228577. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0228577>.
19. Sant'Anna R, Vieira AS, Grapiglia J, Lilienbaum W. High number of asymptomatic dogs as leptospiral carriers in an endemic area indicates a serious public health concern. *Epidemiol Infect* 2017;145:1852-1854.
20. Verma A, Stevenson B, Adler B. Leptospirosis in horses. *Vet Microbiol* 2013;167(1-2):61-66.
21. Lilienbaum W, Vargas R, Ristow P, Cortez A, Souza SO, Richtzenhain LJ, et al. Identification of *Leptospira* spp. carriers among seroreactive goats and sheep by polymerase chain reaction. *Res Vet Sci* 2009;87(1):16-19.

22. Ayrat F, Djelouadji Z, Raton V, Zilber A-L, Gasqui P, Faure E, et al. Hedgehogs and mustelid species: major carriers of pathogenic *Leptospira*, a survey in 28 animal species in France (2012-15). PLoS ONE 2016;e0162549. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162549>.
23. FAO. La situation mondiale des pêches et de l'aquaculture. Rapport 2020. <https://www.fao.org/publications/sofia/2020/fr>.
24. Ministère de l'agriculture et de l'alimentation. Agreste. Rapport du service statistique du Ministère de l'agriculture. Enquête aquaculture 2019, Chiffres et données mai 2021 N° 5. https://agreste.agriculture.gouv.fr/agresteweb/download/publication/publie/Chd2105/cd2021-5_Aqua2019.pdf.
25. HAS. Diagnostic biologique de la leptospirose. Rapport 2010. <https://has-sante.fr/jcms/diagnostic-biologique-de-la-leptospirose-rapport-d-evaluation>.
26. Cagliero J, Villanueva SY, Matsui M. Leptospirosis pathophysiology: into the storm of cytokines. Front Cell Infect Microbiol 2018;8:204. Published on line 2018 Jun 20. doi: [10.3389/fcimb.2018.00204](https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00204).
27. Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C, Chareonwat S, Losuwanaluk K, Chueasuwanchai S, et al. Doxycycline versus Azithromycin for Treatment of Leptospirosis and Scrub Typhus. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:3259-3263.
28. Adler B (Ed.), 2015. *Leptospira and Leptospirosis*, Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
29. Ministère de la Santé et de la Prévention. Leptospirose mise à jour : 01/06/2022. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/leptospirose>.
30. Rodriguez-Gonzalez I, Fillonneau C, Blanchet B, Suard I, Catilina P, Andre-Fontaine G. Efficacy of Spirolept® vaccine against human leptospirosis as estimated by passive protection of laboratory rodents. Med Mal Infect 2004;34:196-200.
31. Ministère des Solidarités et de la Santé. SPIROLEPT 200 millions U/ml, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin leptospires inactivé - Résumé des caractéristiques du produit. Base de données publique des médicaments. ANSM mis à jour le 21/04/2021. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64175998&typedoc=R>.
32. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022. https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf
33. WSAVA Vaccination Guidelines Group. Day MJ, Horzinek MC, Schultz RD. WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. J Small Anim Pract 2010;51(6): e1–e32. Published online 2010 Jun 1. doi: [10.1111/j.1748-5827.2010.00959a.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2010.00959a.x).
34. Directive européenne 2000/54/CE du 18 septembre 2000 concernant la protection des travailleurs contre les risques liés à l'exposition à des agents biologiques au travail. JOCE n° L 262/21 du 17/10/2000. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000879517/>.
35. Arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. JORF n° 386 du 9 décembre 2021, texte n°23. https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000044454328?page=1&searchField=TITLE&tab_selection=jorf
36. International Labour Office. List of occupational diseases (revised 2010). Geneva 2010; N° 74: 0-72 6. https://www.ilo.org/safework/info/publications/WCMS_125137/lang--en/index.htm
37. Décret n° 2016-1908 du 27 décembre 2016 relatif à la modernisation de la médecine du travail. JORF n° 0302 du 29 décembre 2016, texte n° 65. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000033723789/>.