

## **La leptospirose canine : nouvelles solutions pour nouveaux défis**

**Thierry Francey**, Dr. med. vet., DACVIM (SAIM), enseignant II  
**Ariane Schweighauser**, Dr. med. vet., DACVIM (SAIM), maître-assistante  
Médecine interne petits animaux, Département de médecine vétérinaire clinique  
Faculté Vetsuisse Université de Berne

La leptospirose est une zoonose classique identifiée initialement en 1886 par Adolf Weil (Allemagne). Son étiologie bactérienne par des spirochètes a ensuite été prouvée en 1915 par R. Inada (Japon) qui l'a décrite comme « spirochaetosis icterohaemorrhagica ». Depuis cette époque, son importance au niveau mondial est fort bien reconnue, et un grand effort a été entrepris pour la contrôler, entre autres en l'incluant dans le programme des vaccins de base de l'espèce canine et la contrôlant systématiquement dans les espèces bovines et porcines où elle est une maladie à déclaration obligatoire en Suisse. Par contre, un large spectre d'espèces animales sauvages peut être potentiellement touché, incluant de nombreux petits rongeurs, des ruminants ou certains grands félins. Ces espèces peuvent être atteintes cliniquement, mais surtout aussi servir de vecteurs asymptomatiques, rendant le contrôle de la maladie et son éradication pratiquement impossible. Cette persistance des leptospires dans des populations importantes de vecteurs explique le caractère ubiquitaire de l'infection à l'échelle mondiale et sa recrudescence soudaine lors de catastrophes naturelles principalement dans les pays en voie de développement. Elle représente ainsi une des infections les plus redoutées lors d'inondations ou de tremblements de terre et fait partie des zoonoses les plus importantes au niveau mondial, avec une estimation de 500'000 à plusieurs millions de cas par année et un taux de mortalité de 10-50% selon les formes cliniques et les régions affectées.

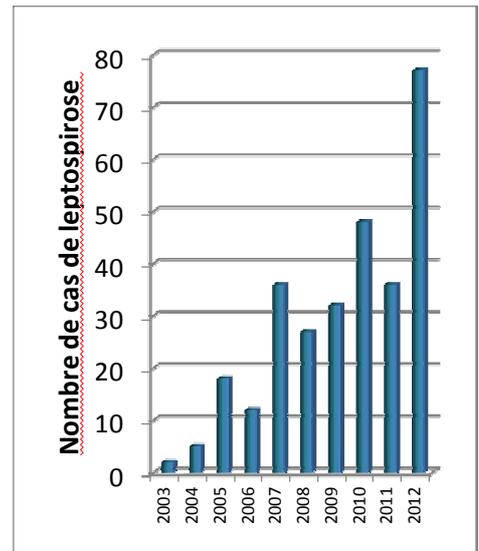
Dans les pays industrialisés, les vecteurs incriminés ne sont pas toujours clairement identifiés et incluent principalement les petits rongeurs. Le chien semble jouer un rôle épidémiologique particulier et encore assez peu défini. Porteur chronique asymptomatique et vecteur de certaines souches, il est également régulièrement atteint cliniquement, développant une infection polyviscérale grave à forte mortalité.

### **Manifestations cliniques variées**

Décrite initialement comme causant principalement une insuffisance hépatique et des hémorragies graves (forme classique ictéro-hémorragique), la leptospirose canine a ensuite été associée à une forme d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et elle est restée pendant plusieurs décennies le diagnostic différentiel principal du chien souffrant d'atteinte hépato-rénale aiguë (syndrome de Weil). Plus récemment, une forme respiratoire avec hémorragies pulmonaires domine de plus en plus la clinique de la leptospirose canine dans nos régions, une évolution qui parallèle celle de la leptospirose humaine au niveau mondial. Les manifestations cliniques de la leptospirose canine se révèlent extrêmement variables aussi bien du point de vue géographique que temporel, indiquant un spectre varié de souches responsables.

Au cours de la dernière décennie, l'incidence de la leptospirose canine a augmenté de façon dramatique dans notre pays. Alors qu'une étude réalisée à l'Université de Berne entre 1996 – 2000 n'avait identifié que 0-3 cas par année, ce nombre est passé à plus de 70 cas confirmés en 2012. Cette tendance a également été identifiée dans d'autres parties de la Suisse, ainsi que dans certaines régions des pays voisins et elle semble suivre une tendance semblable à celle rapportée initialement aux Etats-Unis 5-10 ans auparavant. Etonnamment, la Suisse semble être de loin en tête du nombre de cas au niveau européen. Plusieurs hypothèses sont avancées pour tenter d'expliquer l'explosion des cas de

leptospirose canine dans nos régions au cours de la dernière décennie. L'émergence de sérovars comme Australis et Bratislava non-couverts par les vaccins bivalents classiques basés sur les sérovars Canicola et Icterohemorrhagiae, l'augmentation de l'exposition par proximité à la faune sauvage même en milieu urbain, et les changements climatiques sont ainsi discutés. Une augmentation des cas de leptospirose humaine a également été décrite dans certains pays européens, mais de manière nettement moins marquée que chez le chien. L'espèce canine pourrait ainsi jouer un rôle de sentinelle, ce qui justifierait des études plus approfondies sur sa prévalence dans les espèces de vecteurs classiques que sont les petits rongeurs entre autres. Notre profession de vétérinaire est décrite classiquement comme profession à risque au même titre que les travailleurs d'abattoirs, les paysans et les égoutiers. Le risque zoonotique semble par contre se déplacer de plus en plus vers une exposition lors des loisirs aquatiques dans les pays industrialisés et lors de catastrophes naturelles dans les pays en voie de développement.



### Manifestations cliniques actuelles de la leptospirose canine

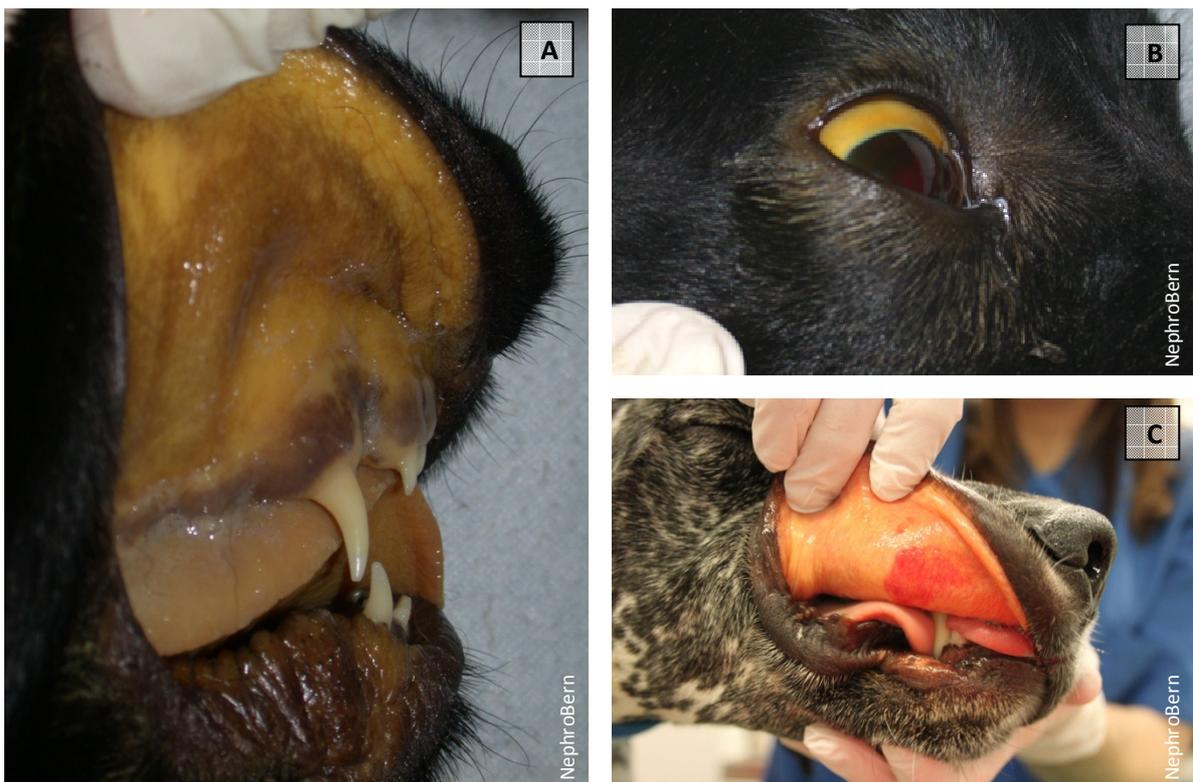


Fig. 1. **Manifestations cliniques de la leptospirose canine.** Muqueuses (A) et sclères (B) ictériques chez un chiot labrador atteint de la forme hépatorénale. Syndrome de Weil avec forme ictéro-hémorragique et rénale (C) chez un Setter anglais montrant ictère et pétéchies buccales.

Pratiquement tous les chiens actuellement diagnostiqués avec une leptospirose souffrent d'insuffisance rénale aiguë (100% à Berne), plus de la moitié d'entre eux sous sa forme grave oligo-anurique. Selon les années, entre 20-50% des cas montrent également une forme hépatique avec ictère et 10-30% une forme hémorragique avec coagulopathie intravasculaire disséminée, thrombopénie ou thrombopathie. Environ 85% des cas diagnostiqués à Berne montrent des complications pulmonaires

graves avec hémorragies alvéolaires qui se manifestant cliniquement sous forme de dyspnée aiguë chez plus de la moitié d'entre eux. Cette forme pulmonaire est devenue la cause principale de décès chez les chiens traités, spécialement depuis que les progrès réalisés dans les techniques avancées de traitement rénal et les soins intensifs ont fortement diminué la mortalité auparavant importante de l'insuffisance rénale aiguë.

## Projet leptospirose : quelques réponses aux nouveaux défis

### A) Epidémiologie, diagnostic et caractérisation de la maladie

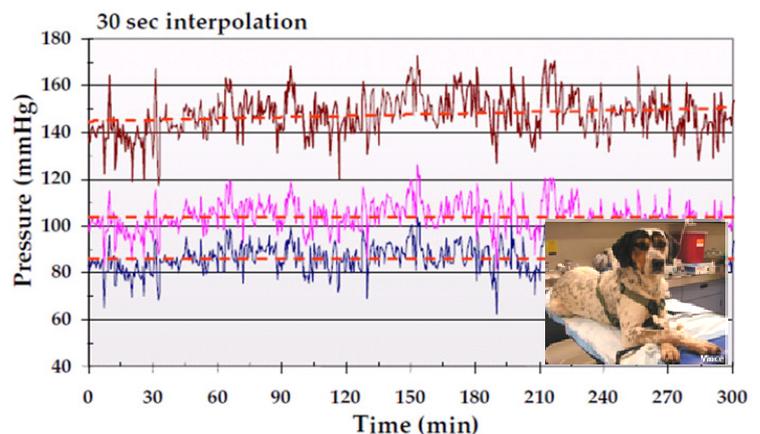
L'explosion du nombre de cas de leptospirose canine au cours de la dernière décennie pose de nombreuses questions, dont celle de sa répartition sur notre territoire. Une étude épidémiologique prospective en collaboration avec les praticiens de toute la Suisse a permis de mieux définir les zones touchées. (Epiney - prép.)



Fig. 2. Cas de leptospirose canine annoncés par les vétérinaires praticiens.

Une des manifestations principales de la leptospirose canine étant l'insuffisance rénale aiguë, il est important de pouvoir caractériser cliniquement de manière précise et fiable les altérations multisystémiques qui en résultent. L'altération du contrôle rénal de la tension artérielle cause entre autres régulièrement une **hypertension artérielle** pouvant induire de graves complications vasculaires. L'hypertension artérielle systémique est ainsi étroitement liée au pronostic et à l'évolution de la plupart des maladies rénales. Le milieu hospitalier rend difficile l'évaluation de ce paramètre très labile qu'est la tension artérielle et nécessite des protocoles et un matériel adéquats. Notre groupe s'est intéressé de près au diagnostic et à la thérapie de l'hypertension d'origine rénale et a été dans les premiers à l'évaluer, la décrire et proposer un schéma thérapeutique lors l'insuffisance rénale aiguë chez le chien. (Schweighauser 2005, Wernick 2010, Geigy 2011, Wernick 2012)

Fig. 3. Enregistrement continu de la tension artérielle par télémétrie chez un chien. Ce tracé montre bien la variabilité inhérente de la tension qui rend son évaluation clinique difficile (Schweighauser 2005).



Un autre point central de la plupart des maladies rénales est la **nutrition** : les animaux touchés ont de fréquents troubles gastro-intestinaux avec vomissements, diarrhées et anorexie. Combinés au catabolisme accéléré qui caractérise l'insuffisance rénale, ces dérangements causent un état de malnutrition en protéines et énergie qui compromet gravement le cours de la maladie et la récupération. Certains indices venant principalement de modèles expérimentaux et de données cliniques et épidémiologiques humaines suggèrent entre autres un rôle central à l'état de microinflammation urémique, formant la triade urémie-microinflammation-malnutrition. Les

données sur l'espèce canine sont encore minimales. Utilisant une nouvelle approche cinétique du métabolisme de l'urée, nous avons démontré une forte augmentation du catabolisme des protéines lors d'azotémie chronique avancée. Cette augmentation est en partie masquée par une augmentation parallèle de l'excrétion extrarénale de l'urée. (Steinbach 2010) Un profil d'expression de cytokines pro- et anti-inflammatoires n'a par contre pas réussi à démontrer le concept d'**inflammation urémique** chez des chiens souffrant d'insuffisance rénale chronique, alors que ceux atteints d'insuffisance rénale aiguë (en majorité causée par la leptospirose) sont en général caractérisés par un profil pro-inflammatoire. (Nentwig - prép.) La quantification de cette inflammation en IRA (leptospirose) et l'utilité diagnostique et pronostique de la protéine de phase aiguë CRP sont également en cours d'évaluation (Buser - prép.)

Le manque d'outils thérapeutiques ayant une influence sur la récupération rénale après une atteinte aiguë cause beaucoup de frustration dans la thérapie de l'IRA, la rendant très passive en essayant de maintenir l'animal en vie pour attendre une éventuelle récupération. Cette situation est entre autres due au diagnostic souvent tardif des lésions, lorsque le dommage est bien établi. La recherche de nouveaux **biomarqueurs** lésionnels précoces pour compléter l'information fonctionnelle est un des grands domaines de recherche en néphrologie humaine et des animaux domestiques. Avec notre nombre important de cas d'insuffisance rénale aiguë chez le chien, nous avons également participé à l'évaluation d'un de ces biomarqueurs, le NGAL (neutrophil gelatinase associated lipocalin). (Steinbach 2012)

L'atteinte rénale par la leptospirose est relativement favorable avec un taux de récupération rénale d'environ 90%, même dans les cas anuriques graves, pour autant que la maladie soit reconnue à temps et qu'un traitement approprié soit institué immédiatement. L'utilisation de techniques **diagnostiques sérologiques** (test de micro-agglutination) ayant tendance à être de plus en plus remplacée par des techniques de détection génomiques comme la **PCR**, il était critique d'évaluer objectivement la valeur comparée de ces méthodes dans un hôpital recevant une grande majorité de cas de seconde ou troisième intention ayant été traités par antibiotiques avant d'être référés. (Kümmerle-Fraune 2013)

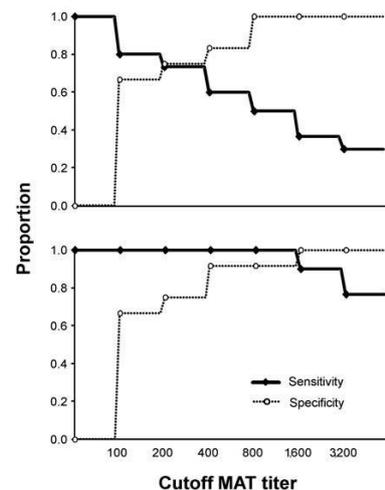


Fig. 4. Sensitivité et spécificité diagnostique du test de microagglutination (MAT) sur échantillon aigu ou convalescent. (Kümmerle-Fraune 2013)

L'aspect zoonotique de la leptospirose devait certainement être adressé dans notre recherche. Notre personnel soignant et médical ainsi que les étudiants dont nous avons la charge participent en effet intensément au soin des chiens atteints et il était important de vérifier l'adéquation des méthodes de protection utilisées dans nos protocoles hospitaliers. Les propriétaires des animaux malades ont également fait l'objet de notre attention, compte tenu de leur exposition potentielle dans les premiers stades de la maladie. (Barnettler 2011)

## B) Un nouveau visage de la leptospirose : la forme pulmonaire

La recrudescence des cas de leptospirose canine durant la dernière décennie est associée à l'émergence d'une nouvelle manifestation, sa forme pulmonaire (leptospirosis-associated pulmonary hemorrhages, LAPH). Une image radiographique avait déjà été décrite en 2001, mais

l'image clinique n'avait pas encore été rapportée dans l'espèce canine. Une forme pulmonaire similaire a également été rapportée chez l'humain où elle semble augmenter fortement, ainsi que plus récemment chez le cheval et le castor. Cette forme pulmonaire semble survenir de manière régionale et elle est devenue la cause principale de décès chez les chiens souffrant de leptospirose dans nos régions.

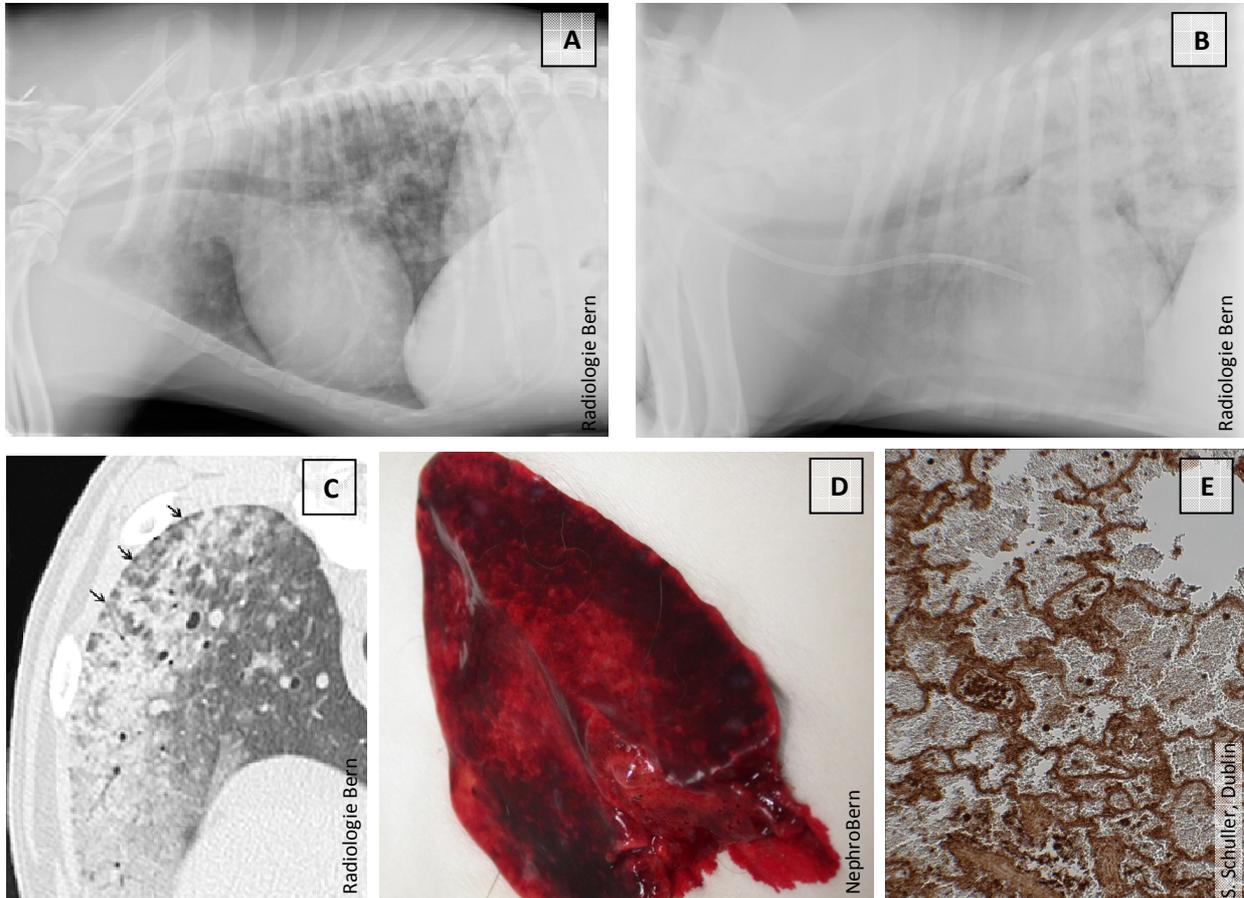


Fig. 5. **Forme pulmonaire de la leptospirose canine.** (A) et (B) : radiographies du thorax de 2 chiens atteints d'hémorragies pulmonaires modérées et graves. Les lésions de type broncho-interstitiel accentuée dans les régions caudo-dorsales confluent progressivement en un type alvéolaire généralisé. (C) Tomodensitométrie pulmonaire d'un chien souffrant de lésions graves démontrant plus nettement la répartition des lésions. (D) Poumon d'un chien euthanasié suite à une détérioration subite de sa capacité respiratoire causée par des hémorragies alvéolaires très importantes. (E) Immunohistochimie de tissu pulmonaire d'un chien atteint de leptospirose démontrant un dépôt linéaire d'IgG dans les parois alvéolaires et vasculaires.

Nos travaux sur la clinique de l'IRA et sur l'hypertension artérielle qui y est associée ont permis d'éliminer l'**urémie** et l'**hypertension systémique** comme étant à l'origine des hémorragies. (Francey – prép.) De même, une analyse approfondie des **troubles hémostatiques** du chien rénal a démontré une forte prévalence d'hyper- et d'hypocoagulabilité chez les animaux atteints d'insuffisance rénale aiguë, chronique, ou de glomérulopathie, mais aucune association avec les hémorragies pulmonaires. (Francey 2013)

Par une collaboration avec le laboratoire du Prof. JE Nally (Dublin), nous avons pu démontrer que certains chiens affectés de LAPH ont un **dépôt d'anticorps** dans la paroi alvéolaire, conduisant à des hémorragies alvéolaires massives et souvent létales. (Schuller 2011)

### C) Thérapie de l'IRA et de la leptospirose: raffinement et adaptation des techniques

Une anurie persistante, comme celle rencontrée lors d'IRA conduit rapidement à une **hyperkaliémie** qui peut se révéler fatale. Cette hyperkaliémie représente souvent la limite du traitement conventionnel médicamenteux. Certaines thérapies classiques sont proposées pour sa prise en charge, mais les données concernant leur efficacité au-delà des premières heures sont très limitées. Dans une étude prospective sur des chiens hyperkaliémiques, nous avons ainsi comparé les divers protocoles classiques et proposé une nouvelle thérapie permettant de contrôler l'hyperkaliémie sur une durée plus prolongée. (Major – prép.) L'utilisation de **ligands intestinaux du potassium** est également en cours d'évaluation car elle offrirait une nouvelle option pour le traitement de l'hyperkaliémie chronique chez les animaux en IRC avancée. (Schweighauser – prép.)

Le **soutien nutritionnel actif** des chiens en IRA est pour l'instant très mal décrit et reste basé sur l'empirie anecdotique et des hypothèses pathophysiologiques, en l'absence de bases reposant sur des données précises. Les recommandations actuelles soutiennent une nutrition interventionnelle si nécessaire, pour atteindre rapidement une couverture des besoins caloriques de l'animal atteint. Après avoir étudié dans un premier temps la faisabilité et l'efficacité du soutien nutritionnel par voie entérale au moyen de sondes œsophagiennes (Bässler – prép.), nous avons décrit une nouvelle approche nutritionnelle par technique oesophago-jéjunale, particulièrement adaptée aux animaux fortement affectés au niveau gastrointestinal. (Hinden 2013) Alors que notre but initial était principalement la couverture quantitative des besoins caloriques des animaux en IRA, l'étape suivante de ce projet est de mieux cerner les besoins qualitatifs spécifiques à cette maladie. (Bruckner – prép.)

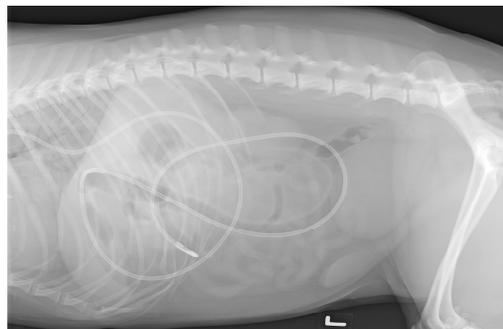


Fig. 6. Radiographie de contrôle démontrant la position d'une sonde de nutrition oesophagojéjunale.

### D) Nouvelles thérapies : techniques de purification extracorporelles

L'exploitation de la capacité de récupération rénale lors d'IRA est souvent limitée par l'impossibilité de maintenir les animaux atteints en vie suffisamment longtemps par voie conventionnelle médicamenteuse. La néphrologie aiguë moderne serait ainsi fortement limitée sans les **techniques d'épuration rénale** que sont l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et leurs dérivés. Ces techniques ont été introduites en clinique vétérinaire au début des années 1990 (Université de Californie Davis – Prof. Larry D. Cowgill) et elles se sont progressivement développées partant de méthodes aventureuses empiriques extrapolées de l'expérience humaine, évoluant vers des protocoles modernes spécifiquement adaptés ou développés pour les chiens et les chats.



Fig. 7. Jeune Labrador traité par **hémodialyse** pour IRA (leptospirose)

Notre clinique s'est équipée d'une infrastructure moderne permettant le traitement dialytique des carnivores domestiques et fait l'œuvre de pionnière dans l'utilisation et le développement de ces techniques d'épuration. La prévalence élevée d'hémorragies pulmonaires chez les chiens atteints de leptospirose a par exemple nécessité le développement de protocoles d'**anticoagulation régionale au citrate**, évitant ainsi l'héparinisation qui était jusqu'alors la règle en dialyse vétérinaire. (Francey 2011/2012)

L'élargissement du spectre des thérapies d'hémodépuration extracorporelle progresse vers l'épuration d'anticorps de manière non-spécifique (technique de **plasmaphérèse** par filtration), l'épuration de cytokines (techniques d'**hémodorption** et d'**hémofiltration**), et dans un futur proche vers un ciblage spécifique de molécules à éliminer (techniques d'**hémo perfusion**). Ces techniques sont déjà utilisées en clinique entre autres sur les chiens atteints de leptospirose, dans un projet de plasmaphérèse visant à atténuer les réactions immunes à la base d'une partie des pathologies associées à la leptospirose. (Schweighauser – prép.) Une autre application est le traitement des anémies et thrombopénies à médiation immunitaire ou de cas réfractaires de myasthenia gravis. (Nentwig – prép.) Des techniques de réduction des cytokines et d'échange plasmatique sont également utilisés chez les chiens atteints de septicémie. (Schweighauser – prép.)



Fig. 8. Traitement par **plasmaphérèse** (échange plasmatique) des manifestations à médiation immunitaire d'une leptospirose canine.



Pour pouvoir conduire à bien des essais thérapeutiques et évaluer le succès des interventions, il est nécessaire de disposer de marqueurs adéquats fiables et quantitatifs de l'activité de la maladie. Pour ce faire, un travail important a dû être effectué en amont de ces essais pour de qui concerne les hémorragies pulmonaires associées à la leptospirose. Plusieurs projets ont ainsi évalué l'utilité de l'**imagerie médicale** avancée, de **tests fonctionnels respiratoires** (gaz sanguins), de **biomarqueurs** plasmatiques potentiels comme le PAF-AH (platelet-activating factor  $\alpha$ -hydroxylase), ou de **microparticules endothéliales** pour la quantification des lésions pulmonaires. (Walther – prép., Schex - prép., Mellema - prép.)

L'utilisation de routine de ces nouvelles techniques d'épuration extracorporelle chez des animaux de petite taille a également éveillé l'attention des domaines de **néphrologie pédiatrique** et est à l'origine de notre projet de collaboration visant à aider par notre expérience dans le traitement d'animaux de petite taille au pré-développement de protocoles spéciaux pour les enfants : projet en préparation *Dogs help Kids*. (Francey – prép.)

## Publications principales du groupe de néphrologie sur la leptospirose canine

1. Barmettler R, Schweighauser A, Bigler S, Grooters AM, Francey T (2011). **Assessing exposure to leptospiral serovars in veterinary staff and owners of infected dogs.** *J Am Vet Med Assoc* 238:183-188.
2. Francey T (2006). **Clinic and epidemiology of acute leptospirosis in western Switzerland (2003-2005)** [abstract]. *J Vet Intern Med* 20:1530-1531.
3. Francey T, Schweighauser A (2011). **Regional citrate anticoagulation for extracorporeal blood purification techniques in dogs** [abstract]. *J Vet Intern Med* 25:1506.
4. Geigy CA, Schweighauser A, Doherr M, Francey T (2011). **Occurrence of systemic hypertension in dogs with acute kidney injury and treatment with amlodipine besylate.** *J Small Anim Pract* 52:340-346.
5. Kis I, Schweighauser A, Francey T (2012). **Long-term renal outcome of dogs with acute kidney injury** [abstract]. *J Vet Intern Med* 26:798.
6. Kümmerle-Fraune C, Schweighauser A, Francey T (2013). **Evaluation of the diagnostic value of microagglutination test serology and polymerase chain reaction for the diagnosis of acute canine leptospirosis in a referral center.** *J Am Vet Med Assoc* 242:1373-1380.
7. Schuller S, McKenna M, Schweighauser A, Francey T, Nally JE (2011). **Identification of antigens of *Leptospira* reactive with sera from dogs with acute leptospirosis with and without pulmonary haemorrhage** [abstract]. *J Vet Intern Med* 25:1500.
8. Schweighauser A, Francey T (2008). **Pulmonary hemorrhage in dogs with acute leptospirosis** [abstract]. *J Vet Intern Med* 22:1473-1474.
9. Schweighauser A, Francey T (2008). **Use of steroids and desmopressin for the therapy of pulmonary hemorrhage in canine leptospirosis** [abstract]. *J Vet Intern Med* 22:1474.
10. Schweighauser A, Burgener I, Gaschen F, Luckschander N, Hasler A, Lang J, Francey T (2009). **Small intestinal intussusception in five dogs with acute renal failure and suspected leptospirosis (*L. australis*).** *J Vet Emerg Crit Care* 19:363-368.
11. Steinbach S, Binkert B, Schweighauser A, Reynolds B, Séguéla J, Lefebvre H, Francey T (2010). **Quantitative assessment of urea generation and elimination in healthy dogs and in dogs with chronic kidney disease.** *J Vet Intern Med* 24:1283-1289.
12. Wernick M, Doherr M, Howard J, Francey T (2010). **Evaluation of high-definition and conventional oscillometric blood pressure measurement in anaesthetised dogs using ACVIM guidelines.** *J Small Anim Pract* 51:318-324.
13. Wernick M, Höpfner R, Francey T, Howard J (2012). **Comparison of arterial blood pressure measurements and hypertension scores obtained by use of three indirect measurement devices in hospitalized dogs.** *J Am Vet Med Assoc* 240:962-968.

