



OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 26076

To cite this version:

Bertault, Antoine. Facteurs de risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* chez l'homme. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2020, 104 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION PAR LES BACTERIES DU GENRE *LEPTOSPIRA* CHEZ L'HOMME : UNE META ANALYSE

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Antoine BERTAULT
Né, le 15 avril 1994 à Les Lilas (93)

Directeur de thèse : Mme Agnès WARET-SZKUTA

JURY

PRESIDENT :
Mme Sandra MALAUDAUD

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :
Mme Agnès WARET-SZKUTA
M. Guy-Pierre MARTINEAU

Maitre de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie - Thérapeutique*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- M. **PETIT Claude**, *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*

PROFESSEURS 1° CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- M. **BERTHELOT Xavier**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

PROFESSEURS 2° CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- M. **RABOISSON Didier**, *Productions animales (ruminants)*

PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT AGRICOLE

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*

- Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
 M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
 M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*
 M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation*
 Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
 M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES (classe normale)

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
 Mme **BENNIS-BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*
 Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*
 Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
 M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
 M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
 Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*
 Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*
 M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
 Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
 Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
 Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*
 Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*
 Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
 M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
 M. **LHERMIE Guillaume**, *Economie de la santé animale*
 M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
 Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*
 Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
 M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
 Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles et porcins*
 M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*
 Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS

- M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*
 M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*
 Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophthalmologie*
 Mme **ROMANOS Lola**, *Pathologie des ruminants*

ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE CONTRACTUELS

- Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
 M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*
 M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*
 M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*
 M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
 M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*
 M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*

REMERCIEMENTS

A notre présidente de thèse :

A Madame la Professeure Sandra MALAVAUD

Professeure des Universités

Praticienne hospitalière

Unité de Prévention du Risque Infectieux Associé aux Soins, CHU de Toulouse, Hôpital Rangueil

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse.

Hommages respectueux.

A notre Jury de thèse :

A Madame le Docteur Agnès WARET-SZKUTA

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Production et pathologie porcines

Pour son aide, son encadrement et sa disponibilité tout au long de cette thèse.

Qu'elle trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Guy-Pierre MARTINEAU

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Production et pathologie porcines

Qui nous fait l'honneur de participer à notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

Aux personnes nous ayant aidés lors de la réalisation de nos analyses statistiques :

A Monsieur le Docteur Didier RABOISSON

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Médecine de population et économie de la santé animale

Pour son encadrement et son aide précieuse dans la réalisation de nos analyses statistiques.

Sommaire

Table des annexes.....	9
Table des illustrations.....	9
Liste des abréviations.....	11
Introduction.....	12
1 Généralités sur la leptospirose humaine.....	13
1.1 Les bactéries du genre <i>Leptospira</i>	13
1.1.1 Taxonomie - Classification.....	13
1.1.2 Microbiologie	15
1.1.2.1 Morphologie	15
1.1.2.2 Génome.....	16
1.1.2.3 Physiologie et caractéristiques culturelles.....	17
1.1.2.4 Capacités de survie dans l'environnement	17
1.1.3. Pathologie	18
1.1.3.1 Voies d'entrée dans l'organisme	18
1.1.3.2 Dose infectieuse	18
1.1.3.3 Dissémination dans l'organisme.....	19
1.1.3.4 Atteinte hépatique.....	19
1.1.3.5 Atteinte rénale.....	19
1.1.3.6 Autres processus pathologiques.....	20
1.1.4. Pathogénicité – Facteurs de virulence	20
1.1.4.1 Redondance.....	21
1.1.4.2 Motilité et chimiotactisme	21
1.1.4.3 Traversée des tissus de l'hôte	21
1.1.4.4 Propriétés d'adhésion	22
1.2 La leptospirose humaine	23
1.2.1 Une maladie d'importance mondiale	23
1.2.2 Cycle épidémiologique.....	24
1.2.3 Modes de contamination – Facteurs de risque.....	25
1.2.4 Signes cliniques.....	25
1.2.5 Diagnostic.....	27
1.2.5.1 Observation directe	27
1.2.5.2 Culture bactérienne	28
1.2.5.3 Sérologie.....	28
1.2.5.4 Les méthodes PCR.....	31
1.2.6 Traitement.....	32
1.2.6.1 Antibiothérapie.....	32

1.2.6.2	Traitements de soutien	33
1.2.7	Prévention.....	33
1.2.7.1	Vaccination.....	34
1.2.7.2	Chimio prophylaxie.....	35
2	Phase expérimentale.....	36
2.1	Contexte de l'étude.....	36
2.2	Matériels et méthodes.....	37
2.2.1	Sélection des articles	37
2.2.2	Construction de la base de données.....	40
2.2.2.1	Objectif.....	40
2.2.2.2	Groupes de variables	40
2.2.2.3	Données concernant l'étude	40
2.2.2.4	Catégories de facteurs de risque	41
2.2.2.5	Calcul des variables de la méta-régression	49
2.2.3	Méta-régression	50
2.2.3.1	Nature du modèle.....	50
2.2.3.2	Calcul des modèles	50
2.2.3.3	Test de sensibilité des modèles.....	51
2.3	Résultats.....	52
2.3.1	Statistiques descriptives	52
2.3.1.1	Nombre d'observations	52
2.3.1.2	Année de publication.....	52
2.3.1.3	Zone géographique.....	54
2.3.1.4	Type d'étude.....	58
2.3.1.5	Méthode diagnostique employée	58
2.3.1.6	Catégories et sous-catégories de facteurs de risque	59
2.3.2	Modèles statistiques.....	61
3	Discussion.....	79
3.1	Méthodes utilisées.....	79
3.2	Description des données	80
3.3	Résultats.....	80
	Conclusion	85
	Bibliographie	86
	Annexes.....	98

Table des annexes

Annexe 1 : Liste des articles inclus dans la méta-analyse.....	98
Annexe 2 : Extrait de la base de données.....	100
Annexe 3 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau.....	102
Annexe 4 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau.....	104

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Sérogroupes et quelques sérovars de <i>L.interrogans sensu lato</i>	14
Tableau 2 : Espèces génomiques bactériennes du genre <i>Leptospira</i> actuellement reconnues	15
Tableau 3 : Espèces réservoirs et sérovars associés.....	24
Tableau 4 : Liste des souches de référence de <i>Leptospira</i> recommandées par l’OMS pour l’utilisation en guise d’antigènes	30
Tableau 5 : Détail des données concernant les études	40
Tableau 6 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Activities ».....	42
Tableau 7 : Détail sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Animals ».....	44
Tableau 8 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Env »	45
Tableau 9 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo ».....	47
Tableau 10 : Répartition en classes temporelles des articles et observations.....	53
Tableau 11 : Liste des pays/territoires représentés et nombres d’articles/observations correspondants	55
Tableau 12 : Liste des pays/territoires représentés dans chaque zone géographique.....	56
Tableau 13 : Répartition des types d’étude	58
Tableau 14 : Répartition des différentes méthodes diagnostiques employées.....	58
Tableau 15 : Répartition des observations au sein des différentes catégories de facteurs de risque d’infection par les leptospires.....	59
Tableau 16 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de premier niveau de facteurs de risque d’infection par les leptospires	60
Tableau 17 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Activities »	61
Tableau 18 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau de la catégorie « Activities »	63
Tableau 19 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau de la catégorie « Activities »	65

Tableau 20 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Animals »	67
Tableau 21 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau de la catégorie « Animals »	69
Tableau 22 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau de la catégorie « Animals »	70
Tableau 23 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Env »	72
Tableau 24 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de deuxième niveau de facteurs de risque de la catégorie « Env »	74
Tableau 25 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de troisième niveau de facteurs de risque de la catégorie « Env »	75
Tableau 26 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo»	76
Tableau 27 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de deuxième niveau de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo»	77
Tableau 28 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de troisième niveau de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo»	78

Figures

Figure 1 : Cinétique de bactériémie et de production d’anticorps chez l’individu infecté.....	29
Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA de sélection des articles de la méta-analyse.....	39
Figure 3 : Répartition des articles par année de publication.....	52
Figure 4 : Répartition des observations par année de publication	53
Figure 5 : Répartition des articles au sein des 10 grandes zones géographiques.....	57
Figure 6 : Répartition des observations au sein des 10 grandes zones géographiques	57

Liste des abréviations

AIC : Akaike Information Criterion

ARN_r : Acide RiboNucléique ribosomal

DOM-TOM : Départements d'Outre-Mer et Territoires d'Outre-Mer

ECG : Electro-CardioGramme

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

EMJH : Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris

ENVT : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

GAGs : GlycosAminoGlycanes

IC : Intervalle de Confiance

Ig : Immunoglobuline

LCS : Liquide Cérébro-Spinal

LPS : LipoPolySaccharide

MAT : Microscopic Agglutination Test

MECs : Matrices Extra-Cellulaires

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : potentiel Hydrogène

PR : Prevalence Ratio

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

qPCR : quantitative Polymerase Chain Reaction

RR : Risque Relatif

SE : Standard Error

Introduction

La leptospirose est une maladie due à une bactérie pathogène du genre *Leptospira*. Elle est reconnue comme la zoonose la plus répandue à travers le monde, présente sur tous les continents excepté l'Antarctique. Cependant, elle concerne principalement les pays tropicaux, où les conditions environnementales sont très favorables à sa transmission.

Son épidémiologie est complexe et fait intervenir de nombreux réservoirs animaux, principalement mammifères. L'infection chez l'homme fait suite à un contact avec l'urine d'un animal porteur de la bactérie, directement ou indirectement via de l'eau ou un sol contaminé.

La leptospirose humaine revêt un aspect très protéiforme. Ainsi, l'infection peut être asymptomatique, à l'origine d'un syndrome fébrile non spécifique ou encore d'insuffisances rénale et hépatique et d'hémorragies pulmonaires dans ses formes les plus classiques.

Du fait de la difficulté d'établir un diagnostic de laboratoire rapide et de la nécessité de mettre en place une antibiothérapie précoce, le traitement des cas graves de leptospirose est souvent initié sur la base d'une suspicion alliant une forme clinique compatible avec la leptospirose à une exposition récente à certains facteurs de risque connus de cette maladie. Ainsi, la connaissance de ces facteurs de risque est essentielle à la fois dans la prévention de la maladie mais aussi pour le praticien suspectant un cas de leptospirose.

De nombreuses études se sont intéressées au poids de différents facteurs de risque dans l'infection par les leptospires chez l'homme dans une zone géographique donnée et sur une période limitée ainsi que dans des conditions environnementales précises. Plusieurs revues systématiques ont été réalisées afin de compiler les résultats de ces différentes études et obtenir une vision plus globale des facteurs de risque de la maladie. Cependant, il n'existe à notre connaissance aucune méta-analyse ayant été publiée sur l'étude des facteurs de risque d'infection par les leptospires chez l'homme à l'échelle mondiale et sans restriction de conditions environnementales.

L'objectif de cette étude est donc d'évaluer, au moyen d'une méta-analyse, l'importance relative de divers facteurs de risque dans l'infection humaine par les bactéries pathogènes du genre *Leptospira*.

La première partie de cette thèse présente une revue bibliographique rapide de la leptospirose humaine. La seconde partie est dédiée à l'étude statistique réalisée. Enfin, la dernière partie discute des intérêts et limites de notre étude.

1 Généralités sur la leptospirose humaine

1.1 Les bactéries du genre *Leptospira*

1.1.1 Taxonomie - Classification

Les leptospires appartiennent à l'ordre des Spirochaetales, famille des Leptospiraceae, genre *Leptospira* [1].

Jusqu'en 1989, deux espèces bactériennes étaient reconnues au sein du genre *Leptospira* : *L.interrogans* et *L.biflexa* [2]. La première de ces espèces comprenait l'ensemble des souches pathogènes de leptospires, la seconde les souches saprophytes. La distinction entre ces deux espèces se faisait sur la base de critères biologiques : la capacité pour *L.biflexa* à pousser à la température de 13°C et en présence de 8-azaguanine (225µg/mL) et son incapacité à former des cellules sphériques dans une solution de chlorure de sodium concentrée à 1mol/L [3]. Actuellement, plus de 300 sérovars de leptospires ont été identifiés sur la base de la diversité antigénique affectant leur lipopolysaccharide (LPS) [4]. Cette classification repose sur la formation de complexes anticorps-antigènes lors de mise en contact d'une souche de leptospire avec un sérum spécifique. Ces sérovars sont regroupés par leur proximité antigénique dans 24 sérogroupes [5] (tableau 1).

Aujourd'hui, les études génomiques portant principalement sur le gène *rrs* codant pour l'ARNr 16S [6] ont permis de distinguer 22 espèces bactériennes appartenant au genre *Leptospira* [7]. Ces 22 espèces sont réparties dans trois sous-groupes phylogénétiques caractérisant leur mode de vie [5]. Sept espèces sont considérées comme saprophytes, ce sont des bactéries environnementales. Dix sont reconnues comme pathogènes, ce sont les leptospires responsables d'infections animales et humaines et pouvant provoquer une leptospirose clinique. Elles sont dépendantes de leur hôte pour survivre. Les cinq espèces restantes sont dites intermédiaires, elles sont capables à la fois de survivre dans l'environnement pendant de longues périodes mais aussi d'infecter les mammifères, avec une virulence moindre que les espèces pathogènes, et n'entraînent donc que peu de signes cliniques [8] (tableau 2).

Sérogroupe	Sérovar
Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae, copenhageni, lai, Zimbabwe
Hebdomadis	Hebdomadis, jules, kremastos
Autumnalis	Autumnalis, fortbragg, bim, weerasinghe
Pyrogenes	Pyrogenes
Bataviae	Bataviae
Grippotyphosa	Grippotyphosa, canalzonae, ratnapura
Canicola	Canicola
Australis	Australis, Bratislava, lora
Pomona	Pomona
Javanica	Javanica
Sejroe	Sejroe, saxkoebing, hardjo
Panama	Panama, mangus
Cynopteri	Cynopteri
Djasiman	Djasiman
Sarmin	Sarmin
Mini	Mini, Georgia
Tarassovi	Tarassovi
Ballum	Ballum, arborea
Celledoni	Celledoni
Louisiana	Louisiana, lanka
Ranarum	Ranarum
Manhao	Manhao
Shermani	Shermani
Hurstbridge	Hurstbridge

Tableau 1 : Sérogroupe et quelques sérovars de L.interrogans sensu lato (source : Levett, 2001 [3])

Catégorie	Espèces génomiques
Souches pathogènes	<i>L. interrogans</i>
	<i>L. kirschneri</i>
	<i>L. noguchii</i>
	<i>L. borgpetersenii</i>
	<i>L. weilii</i>
	<i>L. santarosai</i>
	<i>L. alexanderi</i>
	<i>L. alstonii</i>
	<i>L. kmetyi</i>
	<i>L. mayottensis</i>
Souches intermédiaires	<i>L. wolffii</i>
	<i>L. licerasiae</i>
	<i>L. inadai</i>
	<i>L. fanei</i>
	<i>L. broomii</i>
Souches saprophytes	<i>L. wolbachii</i>
	<i>L. meyeri</i>
	<i>L. biflexa</i>
	<i>L. wanthielii</i>
	<i>L. terpstrae</i>
	<i>L. yanagawae</i>
	<i>L. idonii</i>

Tableau 2 : Espèces génomiques bactériennes du genre *Leptospira* actuellement reconnues
(adapté de Goarant, 2016 [7])

Il n'existe pas de correspondance entre la classification en sérogroupes et sérovars et la classification génomique [3]. En effet, certaines espèces comprennent plusieurs sérovars pouvant appartenir à des sérogroupes différents et inversement un sérovar peut comprendre des souches bactériennes appartenant à différentes espèces. Cependant, cette classification phénotypique présente toujours un intérêt certain de nos jours [9]. En effet, durant de nombreuses années c'est cette classification qui a été employée dans l'ensemble des études épidémiologiques sur la leptospirose. De plus, les techniques de diagnostic et de dépistage de référence de la leptospirose font souvent appel à la sérologie et cette classification est corrélée à la pathogénicité des différentes souches de leptospires, contrairement à la classification génomique.

1.1.2. Microbiologie

1.1.2.1 Morphologie

Les leptospires sont des bactéries spirochètes hélicoïdales de 0,1-0,2 µm de diamètre sur 6-20 µm de long [7]. Les leptospires ne sont pas distinguables entre eux morphologiquement [3]. Se

colorant difficilement, il est nécessaire d'employer des techniques de microscopie en champ sombre ou à contraste de phase pour les visualiser directement [9].

Ils se distinguent des autres spirochètes par leur terminaison en forme de crochet, voire de point d'interrogation, ayant valu leur dénomination de *Spirochaeta interrogans* lors de leur description en 1907 par Stimson. Ils possèdent deux flagelles, un à chacune de leurs extrémités, leur conférant leur motilité [10]. Ceux-ci présentent la particularité d'être situés dans l'espace périplasmique, c'est-à-dire entre la membrane cytoplasmique et la paroi externe. On parle d'endoflagelle [11]. Trois types de mouvements sont possibles grâce à ces flagelles : une rotation autour de l'axe central, un mouvement rectiligne dans la direction de l'extrémité non courbée de la bactérie et un mouvement circulaire [9].

En outre, les leptospires possèdent une double enveloppe très particulière. La couche externe se rapproche grandement dans sa structure de celle des bactéries Gram négatives et comprend également un LPS, bien qu'atypique et présentant une toxicité moindre que celui des bactéries Gram négatives [10]. La paroi interne, comparable à celle des bactéries Gram positives, est étroitement associée à la membrane plasmique et constituée de peptidoglycanes. L'association entre ces deux couches est, elle, plus lâche [11].

1.1.2.2 Génome

Le génome leptospirien est porté par deux chromosomes circulaires [12]. Il est plus long que celui des autres genres de spirochètes *Treponema* [13] et *Borrelia* [14], traduisant la capacité d'adaptation des leptospires à différents environnements et leur capacité de survie dans le milieu extérieur [9]. En effet, le cas de réduction du génome chez *L.borgpetersenii* [15], chez qui les capacités de survie dans le milieu extérieur sont réduites, en est un argument supplémentaire. Chez les leptospires saprophytes, la présence du réplicon p74 en plus des deux chromosomes bactériens, a été mise en évidence. Celui-ci porte des gènes impliqués dans la survie dans l'environnement, qui est ainsi nettement supérieure à celle des souches pathogènes dépourvues du réplicon p74 [16].

Le génome de deux espèces pathogènes : *L.interrogans* [17] et *L.borgpetersenii* [15] et celui d'une espèce saprophyte : *L.biflexa* [18] ont été entièrement séquencés. Ces études portant sur le génome leptospirien ont principalement pour but d'identifier les facteurs de virulence des leptospires afin d'améliorer le contrôle et la prévention de la leptospirose notamment par la vaccination ainsi que de mieux connaître les mécanismes de sa survie dans le milieu extérieur.

1.1.2.3 Physiologie et caractéristiques culturelles

Les leptospires sont des bactéries aérobies obligatoires, sensibles à la dessiccation, à l'acidité et l'hypertonie du milieu mais pouvant résister à des pH alcalins jusqu'à 7,8 [1]. Leur température optimale de croissance est entre 28 et 30°C [3]. Ils sont catalase et oxydase positifs [9] et poussent dans des milieux simples, enrichis en vitamines B2 et B12, en sels d'ammonium et en acides gras à longue chaîne, ces derniers représentant la seule source de carbone, métabolisée par bêta-oxydation [3]. Le milieu EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris) constitué d'acide oléique, d'albumine sérique bovine et de polysorbate est le plus largement employé pour la culture de leptospires [10]. Il est rendu sélectif par l'ajout d'antimétabolites et/ou antibiotiques, les plus couramment utilisés étant le 5-fluorouracile et la néomycine [9].

La croissance des leptospires en culture est lente et les cultures sont conservées jusqu'à 13 semaines après ensemencement du milieu avant de pouvoir être déclarées négatives [3].

1.1.2.4 Capacités de survie dans l'environnement

La survie dans l'environnement des leptospires pathogènes dépend de divers facteurs : pH, température ainsi que la présence de substances inhibitrices [3]. Ils sont capables de rester viables plusieurs semaines à plusieurs mois dans les sols, et plusieurs semaines dans des lisiers bovins. Ils persistent également dans la boue, les eaux de surface, courantes ou stagnantes, ainsi que dans les tissus d'animaux morts ou le lait dilué [1]. Dans l'urine de bovin, leur temps de survie est de 6 à 18 heures, mais des temps de survie supérieurs ont été enregistrés lorsque l'urine est diluée [19].

Un facteur essentiel de la survie des leptospires dans le milieu extérieur est un taux d'humidité élevé. Ils sont en effet tués par la déshydratation et des températures supérieures à 50°C [1]. Ainsi leur persistance est meilleure dans les sols dont l'humidité est supérieure à 20% [20]. Leur potentiel infectieux est conservé après 43 jours dans un sol humide [21] et après 20 mois dans l'eau [22].

Les leptospires peuvent vivre dans un sol ou des eaux à pH compris entre 5,5 et 7,6 [19], [21], [22] et à des températures pouvant aller de 4 à 40°C [22]–[24].

En outre, la motilité des leptospires joue probablement un rôle majeur dans la phase environnementale de leur cycle, leur permettant de rechercher les conditions physico-chimiques les plus favorables à leur survie [25].

Par ailleurs, des mécanismes d'agrégation cellulaire [26] et la formation de biofilms [27] contribuent probablement à leur résistance dans l'environnement. De plus, il est probable que certaines espèces microbiennes présentes dans l'environnement influencent favorablement ou défavorablement la survie des leptospires [25]. De récentes études ont d'ailleurs mis en évidence la capacité des leptospires à s'agréger avec des bactéries environnementales, améliorant leur survie dans le milieu extérieur [28].

Enfin, les capacités de persistance dans l'environnement des leptospires varient d'une espèce à l'autre [15] mais les différences génétiques à l'origine de ces variations ne sont que très peu connues.

1.1.3. Pathologie

1.1.3.1 Voies d'entrée dans l'organisme

La première étape de l'infection est l'entrée des leptospires dans l'organisme hôte. Le principal mode d'infection est le contact direct ou indirect avec l'urine d'un animal infecté. Ils pénètrent l'organisme à travers la peau lésée (abrasions, coupures) ou les muqueuses telle que la conjonctive ou celle de la cavité orale [29]. L'inhalation d'aérosols d'eau contaminée peut également entraîner l'entrée des leptospires dans l'organisme via la muqueuse respiratoire [3]. Plus rarement, l'infection humaine peut avoir lieu suite à une morsure animale [30].

Bien que la leptospirose soit une zoonose, de rares cas de possibles transmissions interhumaines ont été décrits. La transmission lors de rapports sexuels [31] ainsi que la transmission transplacentaire [32] et par allaitement [33] sont suspectées.

1.1.3.2 Dose infectieuse

Définir une dose infectieuse de leptospires est complexe. En effet, les connaissances sur les doses infectieuses sont extrapolées d'études sur des modèles animaux [25]. Ainsi, la dose inoculée à un hamster pour induire une infection létale est de 10^3 à 10^8 leptospires par voie intrapéritonéale [34], [35]. Cependant la dose létale médiane est dépendante du sérovar inoculé, en plus de la variété individuelle de résistance de l'hôte. Certaines souches présentent ainsi une dose létale moyenne entre 3 et 100 leptospires [16]. En outre, la voie d'inoculation utilisée dans ces études ne représente pas la voie d'entrée naturelle des leptospires dans un organisme.

1.1.3.3 Dissémination dans l'organisme

Une fois entrés dans l'organisme les leptospires gagnent le torrent sanguin et s'ensuit alors une dissémination hématogène [36]. Il s'agit de la phase bactériémique de l'infection, aussi appelée « phase aigüe », d'une durée de 7 à 8 jours en moyenne [10]. La leptospirémie varie alors de 10^2 à 10^6 bactéries/mL de sang [37]. Les leptospires peuvent ainsi gagner une multitude d'organes dont le rein, le foie, les poumons, le système nerveux central et/ou le muscle strié. Cette phase prend fin lorsque le taux d'anticorps produits par l'hôte devient suffisant pour éliminer les bactéries du sang. S'ensuit alors la « phase immune » de la maladie.

1.1.3.4 Atteinte hépatique

Le foie est un des organes les plus affectés lors de leptospirose [29]. L'ictère est d'ailleurs un des signes cardinaux du syndrome de Weil (forme clinique sévère de leptospirose se caractérisant par la présence d'un ictère, d'une insuffisance rénale et de signes d'hémorragies) [3]. La lésion histologique la plus caractéristique est une désorganisation des travées hépatocytaires avec perte de cohésion cellulaire [38]. Cette diminution de l'adhésion intercellulaire serait due à une diminution de l'expression de E-cadhérines, protéines impliquées dans la formation de jonctions intercellulaires, par les hépatocytes lors de leptospirose [39]. Une récente étude de Miyhara et al. [40] a mis en évidence l'infiltration de l'espace de Disse par les leptospires ainsi que leur fixation autour des jonctions inter-hépatocytaires. Ainsi, certains auteurs décrivent la leptospirose comme une maladie des membranes cellulaires [36]. Cette perte d'adhésion cellulaire, associée à l'apoptose hépatocytaire provoquée par les leptospires [41] serait à l'origine d'une fuite de la bile des canalicules biliaires vers les vaisseaux hépatiques et donc de la bilirubinémie observée dans certaines formes de la leptospirose [40].

1.1.3.5 Atteinte rénale

Le rein peut être considéré comme l'organe central de l'infection par les leptospires. En effet, chez les espèces réservoirs, les leptospires peuvent persister dans la lumière des tubules rénaux et ainsi être dispersés dans l'environnement *via* les urines à très long terme [42]. La présentation la plus classique de la leptospirose sur le rein est une néphrite tubulo-interstitielle. Cette atteinte rénale peut se manifester par une simple polyurie associée à des pertes accrues en potassium, sodium et magnésium dues à des dysfonctionnements de transporteurs d'ions [36]. Dans les cas les plus graves (syndrome de Weil) elle se manifeste par une insuffisance rénale aigüe sévère pouvant être fatale [42]. Lors de guérison, la plupart des patients atteints d'insuffisance rénale

aigue recouvrent une fonction rénale normale. Cependant, certains développent une insuffisance rénale chronique associée à une fibrose interstitielle et une atrophie tubulaire [43]. Des modifications mineures du glomérule rénal peuvent également être observées [3], probablement en lien avec la protéinurie constatée dans certains cas de leptospirose [44].

1.1.3.6 Autres processus pathologiques

Les manifestations pulmonaires lors de leptospirose sont également fréquentes, avec 20 à 70% des cas présentant une atteinte pulmonaire selon les études [45]. L'atteinte pulmonaire est même la principale manifestation clinique dans certains cas sporadiques ou certaines épidémies [46], [47]. Le tableau histopathologique est dominé par la présence de pétéchies et d'hémorragies aussi bien interstitielles qu'intra-alvéolaires [38]. Cependant ces lésions sont observées dans divers organes lors de leptospirose, si bien que ces lésions pulmonaires pourraient davantage être la manifestation des anomalies systémiques de la coagulation rencontrées dans les cas sévères de la maladie [48].

Ces lésions pulmonaires prennent donc place dans un contexte plus large d'hémorragies et d'atteinte vasculaire. Certains auteurs suggèrent d'ailleurs que la lésion principale de la leptospirose est l'atteinte de la cellule endothéliale et les lésions vasculaires qui en résultent [36].

En effet, l'étude histologique des lésions cardiaques met également en évidence pétéchies et hémorragies associées à la présence fréquente d'une myocardite [38], [49]. Les lésions vasculaires concernent majoritairement les artères coronaires et leurs ramifications [36].

Au même titre que le muscle cardiaque, les muscles striés squelettiques sont souvent atteints lors de leptospirose et principalement les muscles du mollet et de la région lombaire [42]. Sur le plan histologique les lésions se caractérisent principalement par une nécrose isolée de certaines fibres musculaires [36].

1.1.4. Pathogénicité – Facteurs de virulence

Les facteurs moléculaires à l'origine de la pathogénicité des leptospires sont encore peu connus. Cependant, les avancées en matière de génétique, et notamment la production de mutants par transposons ou par mutagénèse dirigée ainsi que le séquençage génétique de plusieurs espèces et sérovars de leptospires ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de virulence.

1.1.4.1 Redondance

Les mécanismes de virulence des leptospires se caractérisent par une redondance notable. A titre d'exemple, on dénombre plus de 25 protéines impliquées dans la liaison à la laminine [42]. Différentes hypothèses sont formulées pour expliquer cette redondance. Il est possible que ces protéines similaires s'expriment à différentes phases de la maladie, dans différents tissus ou chez différents hôtes. La multitude de protéines de surface intervenant dans la liaison aux protéines solubles de l'hôte, pourraient également permettre d'échapper au système immunitaire en masquant les antigènes bactériens. Cette redondance explique très probablement l'absence d'atténuation de certains mutants pour des protéines reconnues comme facteurs de virulence dans les études *in vitro*.

1.1.4.2 Motilité et chimiotactisme

Les protéines impliquées dans la motilité des leptospires sont considérées comme des facteurs de virulence. L'atténuation de souches de leptospires présentant une mutation pour des protéines impliquées dans cette motilité a d'ailleurs été démontrée [50]. De plus, la motilité des leptospires est un élément clé de leur capacité à se disséminer dans l'organisme [9].

Associée à cette motilité, la présence de 12 gènes codant pour des protéines de chimiotactisme a été mise en évidence [17]. La propriété la plus notable étant probablement le chimiotactisme positif des souches pathogènes (absent chez les souches saprophytes) pour l'hémoglobine [51]. Néanmoins, l'importance du chimiotactisme dans le déroulement de la leptospirose est encore mal comprise. L'hypothèse est émise que ces propriétés n'interviennent que dans l'invasion de l'hôte par les voies d'entrée naturelles et ne soient pas essentielles une fois l'hôte infecté, ou qu'elles interviennent dans le tropisme tissulaire des leptospires [42].

1.1.4.3 Traversée des tissus de l'hôte

La migration des leptospires à travers les tissus de l'hôte serait facilitée par l'expression d'hémolysines et protéases [52]. Neuf gènes codant pour des hémolysines, dont des sphingomyélinases absentes dans le génome de *L. biflexa* [18], ont été identifiés dans le génome de *L. interrogans*. De plus, le mouvement de rotation autour de leur long axe, favorise la progression des leptospires au sein des milieux visqueux tels que les tissus conjonctifs des hôtes [53].

La capacité des leptospires à passer entre les cellules rénales pour atteindre la lumière des tubules rénaux a été observée chez la souris [54]. Il a ensuite été pensé que les leptospires

traversaient les épithélia et endothélia par invasion des jonctions cellulaires [55]. Plus récemment des études ont mis en évidence que ces bactéries étaient capables de réaliser une transcytose et ainsi traverser les couches monocellulaires par voie intracellulaire [56]. Les caractéristiques de cette transcytose semblent différentes de celles observées chez d'autres bactéries. En effet, les bactéries intracellulaires ont été à la fois observées à l'intérieur d'un phagosome (de cellules non phagocytaires) et libres dans le cytoplasme. En outre, ce transport transcellulaire ne fait pas intervenir de réarrangement du cytosquelette et pourrait constituer un mécanisme d'évasion du système immunitaire [42].

1.1.4.4 Propriétés d'adhésion

L'adhésion aux cellules de l'hôte est un élément clé de la pathogénicité de nombreuses bactéries infectieuses [57]. Il a d'ailleurs été démontré chez les leptospires que la capacité d'adhésion est corrélée à la virulence des souches bactériennes [58]. Cette propriété est sans doute nécessaire à l'entrée des bactéries dans l'hôte, à la traversée des endothélia permettant une dissémination hématogène dans l'organisme, ou encore à la persistance à la surface de l'épithélium des tubules rénaux. Les leptospires sont ainsi capables de se lier à une multitude de molécules de l'hôte. Breiner *et al.* [59] ont démontré leur adhésion aux glycosaminoglycanes (GAGs), polymères glucidiques présents à la fois dans les matrices extra-cellulaires (MECs) et à la surface des cellules. Les auteurs imaginent d'ailleurs que cette propriété des leptospires est impliquée dans les phases de pénétration des muqueuses de l'hôte et de colonisation du rein. En outre, des études portant sur la bactérie spirochète *B.burgdoreferi* suggèrent que chez celle-ci, l'interaction directe ou indirecte (via la fibronectine) avec les GAGs des cellules endothéliales permettrait la sortie du système vasculaire vers les organes et tissus cibles suite à la phase de dissémination hématogène [60]. Les leptospires sont également capables de se lier aux molécules des MECs telles que la fibronectine, l'élastine, la laminine ou le collagène [42]. Les protéines du groupe Lig (LigA et LigB) ou encore la protéine LipL32 sont des exemples de protéines suspectées comme intervenant dans l'interaction avec les molécules des MECs [52].

1.2 La leptospirose humaine

1.2.1 Une maladie d'importance mondiale

La leptospirose est reconnue comme la zoonose la plus répandue à travers le monde [42]. Une récente revue systématique estime l'incidence annuelle mondiale de leptospirose humaine à 1,03 millions de cas et à 58 900 le nombre de morts par an imputables à la maladie [61].

Cependant, cette maladie reste souvent négligée, en raison de la fréquence des infections asymptomatiques, notamment en zones endémiques [9], d'une présentation clinique souvent semblable à de nombreuses autres maladies infectieuses, de la difficulté à établir un diagnostic de certitude [62], comme de l'absence de système de notification et donc de données épidémiologiques dans certaines régions du globe [63].

De plus, il est probable que l'importance de la leptospirose à l'échelle mondiale continue de prendre de l'ampleur. En effet, les conditions climatiques et démographiques futures pourraient engendrer une augmentation considérable de l'incidence de la maladie ainsi que du nombre d'épidémies [64].

Le réchauffement climatique est un premier exemple. Les estimations actuelles prévoient une augmentation des températures mondiales de 1,4 à 5,8°C d'ici 2100 [65]. La température de croissance optimale des leptospires étant de 28-30°C, une augmentation des températures favorise leur survie dans l'environnement [3]. De plus, ce réchauffement provoque l'évaporation des eaux de surfaces, entraînant une concentration des populations animales et humaines autour de même points d'eau, et diminuant l'effet de dilution des urines contaminées dans une grande étendue d'eau [66].

En outre, il est reconnu que les événements climatiques extrêmes tels que les inondations augmentent le risque d'épidémies de leptospirose humaine, et ce dans diverses régions du globe : Brésil, Inde, Nicaragua, Laos, Indonésie, Australie, Philippines... [4], [67]–[72]

Ces événements climatiques tendent à devenir de plus en plus fréquents et intenses [73]. Ils provoquent des déplacements et une concentration des populations humaines et animales dans les mêmes zones épargnées et favorisent donc les contacts infectants.

Par ailleurs, la croissance démographique mondiale est à l'origine d'une urbanisation grandissante, favorisant les inondations et l'augmentation des températures localement. Elle engendre également une multiplication des zones d'habitats précaires tels que les bidonvilles

où les conditions sanitaires accroissent l'exposition directe ou indirecte aux rongeurs et donc augmentent le risque infectieux [64].

1.2.2 Cycle épidémiologique

Les leptospires pathogènes sont des bactéries nécessitant d'infecter des hôtes régulièrement pour persister dans un milieu [9]. Les espèces dites « réservoir » jouent donc un rôle essentiel dans la réalisation du cycle des leptospires. Ces bactéries peuvent infecter la quasi-totalité des mammifères et même certains batraciens [25].

Une espèce est qualifiée de réservoir lorsque les leptospires sont capables de persister dans les tubules rénaux de celle-ci, entraînant une excrétion urinaire des bactéries à long terme [42]. Ce portage chronique est asymptomatique ou suit une phase pauci-symptomatique [7]. La contamination des individus appartenant à un réservoir se réalise le plus souvent par contact direct avec des congénères infectés [3]. Il existe en général une association entre un ou plusieurs sérovars et une espèce hôte préférentielle (tableau 3). Ces espèces jouant le rôle de réservoir pour le sérovar considéré, peuvent manifester une leptospirose clinique grave lors d'infection par d'autres sérovars [7].

Espèce réservoir	Sérovar(s)
Porcs	Pomona, Tarassovi
Bovins	Hardjo, Pomona
Chevaux	Bratislava
Chiens	Canicola
Ovins	Hardjo
Ratons-laveurs	Grippotyphosa
Rats	Icterohaemorrhagiae, Copenhageni
Souris	Ballum, Arborea, Bim
Marsupiaux	Grippotyphosa
Chauve-souris	Cynopteri, Wolffi

Tableau 3 : Espèces réservoirs et sérovars associés

L'homme représente, pour sa part, un hôte accidentel dans la réalisation du cycle des leptospires bien qu'il puisse excréter de manière transitoire ces bactéries dans son urine et que de rares cas de transmission directe interhumaine aient été décrits [42].

En environnement urbain, les rats sont reconnus comme le réservoir majeur vis-à-vis de l'infection humaine [74]. A l'inverse en zone rurale, les espèces d'élevage jouent probablement un rôle bien plus important dans le maintien des leptospires que les espèces de rongeurs [75].

1.2.3 Modes de contamination – Facteurs de risque

L'écologie de la leptospirose humaine fait intervenir des interactions entre l'homme, les espèces animales réservoir et l'environnement dans lequel ils évoluent [76]. Ainsi, les modèles épidémiologiques varient fortement d'une zone géographique à l'autre. On peut distinguer grossièrement les pays développés au climat majoritairement tempéré, des pays en développement au climat chaud et humide, régions d'endémie de la maladie.

Au sein des régions tropicales et en développement, les activités d'élevage et d'agriculture en zones rurales sont très développées. On compte une multitude d'espèces animales domestiques et sauvages et donc une grande variété d'espèces hôtes. Le climat est également favorable à la persistance des leptospires dans l'environnement et les événements météorologiques extrêmes favorisent les épidémies. La pression d'infection est élevée et un large nombre de sérovars distincts sont impliqués dans l'infection humaine [11]. L'infection peut ainsi avoir lieu aussi bien dans le cadre d'activités professionnelles (agriculture et élevage notamment) que dans le domaine domestique. En zone urbaine, les conditions sanitaires précaires favorisent le développement des populations de rongeurs à proximité des habitations et ainsi les contacts infectants. De nombreuses épidémies ont affecté ces régions (Amérique latine [70], [77], Asie du Sud et du Sud-Est [78], Océanie et îles du Pacifique [72], [79]) au cours des dernières années. Au sein des pays développés de climat tempéré (Amérique du Nord, Europe), l'exposition est majoritairement professionnelle (éleveur, égoutier, éboueur...) ou due à des activités de loisir principalement aquatiques. On compte aussi des cas « importés » suite à des voyages en zone d'endémie [63], [80]–[83]. Dans ces régions, les cas de leptospirose sont plus rares et sporadiques, et le nombre de sérovars impliqués moindre [11].

1.2.4 Signes cliniques

L'expression clinique de la leptospirose humaine est très variable aussi bien en intensité qu'en la nature des symptômes observés.

En effet, la majorité des infections humaines par des leptospires est asymptomatique [84], [85] ou se traduit par une maladie légère et auto-résolutive [3]. Ce type d'infection serait plus fréquent en zone d'endémie [9]. Une petite proportion de la population manifesterait au contraire des signes cliniques plus marqués, voire une maladie sévère d'évolution suraiguë [42]. Le syndrome de Weil en est l'expression la plus typique, se caractérisant par la triade ictère, insuffisance rénale et signes d'hémorragies [9].

La grande variabilité des symptômes observés est due au caractère systémique de l'infection par les leptospires, pouvant atteindre une multitude d'organes différents (cf paragraphe 1.1.3 Pathologie).

Suite à une phase d'incubation d'une durée moyenne de 7 à 12 jours mais pouvant s'étendre de 3 jours à un mois [29], on décrit classiquement une maladie biphasique. La première phase est dite « phase aiguë » et correspond à la phase de bactériémie d'une durée moyenne d'une semaine [3]. S'ensuit la « phase immune » caractérisée par la production d'anticorps et l'excrétion de leptospires dans les urines.

Les premiers symptômes observés sont le plus généralement une fièvre d'apparition soudaine, associée à de sévères maux de têtes, une douleur rétro-orbitaire et une photophobie. Une myalgie affectant principalement les muscles des mollets et de la zone lombaire ainsi que des douleurs abdominales sont également courantes. La présence d'hémorragies conjonctivales est un des signes les plus fréquents et spécifiques du tableau clinique de la leptospirose et permet ainsi d'orienter le diagnostic. Moins classiquement, des éruptions cutanées persistant moins de 24h peuvent être observées [3].

Le début de la phase immune, permettant de stopper la phase bactériémique grâce à la production d'anticorps, coïncide souvent avec une réduction voire une résolution des symptômes. Cependant, après 3 à 4 jours de rémission, on note une réapparition du syndrome fébrile, conférant à la maladie son caractère biphasique.

Dans 10% des cas [11], la maladie progresse vers une forme grave de leptospirose (maladie de Weil) se caractérisant par un dysfonctionnement multiple d'organes et pouvant être létale. L'atteinte hépatique est alors fréquente et se manifeste par un ictère, associé à une augmentation faible à modérée des paramètres hépatiques. Les patients ayant guéri d'une forme ictérique de leptospirose retrouvent dans la grande majorité une fonction hépatique normale. Une insuffisance rénale aiguë est également couramment observée et est la cause principale de mort dans 50% des formes sévères de leptospirose [11]. De multiples saignements complètent le tableau clinique des formes graves de la maladie. Une thrombocytopénie est fréquemment rencontrée mais à des taux insuffisants pour expliquer les hémorragies. Dans la plupart des cas, ces saignements sont légers et incluent pétéchies, ecchymoses et épistaxis. Cependant, certains cas présentent de sévères hémorragies digestives (méléna, hématomèse) et pulmonaires. Ces hémorragies pulmonaires peuvent être à l'origine d'un syndrome de détresse respiratoire aigu, nécessitant une prise en charge par ventilation mécanique [42].

Il n'est pas non plus rare que les patients atteints de leptospirose présentent d'autres complications, telles que des complications cardiaques, dont la fréquence est probablement

sous-estimée. L'atteinte myocardique est principalement révélée par des anomalies du rythme cardiaque identifiables à l'électrocardiogramme. Ces anomalies ne sont nullement spécifiques de myocardite leptospirienne mais ont été détectées chez 50% des cas de leptospirose sévère dans une étude réalisée aux Philippines [87].

L'œil n'est pas épargné non plus lors de leptospirose. Outre les suffusions conjonctivales observées dans la plupart des cas de la maladie, certains patients développent également des uvéites antérieures, uni- ou bilatérales, plusieurs semaines, mois à années après le pic d'expression clinique. Des troubles de la vision peuvent alors persister pendant plus de 20 ans [88]. Cette complication oculaire de la leptospirose est largement décrite chez le cheval mais la contribution relative de l'infection et de phénomènes auto-immuns est encore mal connue [42]. Les principaux facteurs pronostics négatifs reconnus à ce jour sont associés à l'insuffisance rénale aigue oligurique et l'atteinte respiratoire dans le cadre du syndrome hémorragique pulmonaire [89].

1.2.5 Diagnostic

Les signes cliniques de la leptospirose sont pour la plupart peu spécifiques, à l'exception du syndrome de Weil, et l'expression clinique de la maladie est protéiforme. Les cas de leptospirose peuvent donc, au moment de leur présentation, être confondus entre autres avec des cas de grippe, de dengue, de fièvre typhoïde, de malaria, ou encore d'infection au hantavirus lors de manifestations respiratoires. Le recours à des méthodes diagnostiques de laboratoire est donc essentiel pour confirmer le diagnostic de leptospirose.

1.2.5.1 Observation directe

Lors de suspicion de leptospirose chez un patient, la recherche de la bactérie par observation directe au microscope de son sang, de ses urines ou de liquide cérebro-spinal peut être entreprise. Pour cela, la méthode la plus couramment employée est l'observation au microscope à champ sombre, préférée à la microscopie à contraste de phase [90]. Le sang sera le prélèvement de choix pendant la première semaine de la maladie, soit la phase de bactériémie, bien que le liquide cérebro-spinal peut également être utilisé [90]. A partir de la deuxième semaine suivant l'apparition des symptômes, les leptospires pourront être observés dans les échantillons d'urines prélevées sur les patients infectés [91]. La sensibilité de la microscopie en champ sombre est faible : 10^4 leptospires/mL sont nécessaires pour qu'une bactérie par champ soit visible [92]. Or, la leptospirose varie entre 10^2 et 10^6 bactéries/mL de sang. De plus, une

certaine expérience est requise pour identifier les leptospires et éviter la confusion avec des débris cellulaires, ou des filaments de fibrine [91]. Ainsi, bien que peu coûteuse pour les laboratoires en possession d'un microscope à champ sombre [93], cette méthode n'est pas utilisée en routine dans le diagnostic de la leptospirose.

Différentes méthodes de coloration des leptospires sont décrites afin d'augmenter la sensibilité de l'observation directe des prélèvements. Les leptospires n'étant pas colorés par la coloration de Gram classique, des techniques d'immunofluorescence directe, d'imprégnation à l'argent, d'immunohistochimie ou encore d'hybridation *in situ*, peuvent être employées. Cependant ces méthodes souffrent des mêmes défauts que la microscopie en champ sombre : les nombres de faux positifs et de faux négatifs sont élevés [62].

1.2.5.2 Culture bactérienne

Le diagnostic de leptospirose peut être réalisé par mise en culture de prélèvements sanguins, urinaires ou de liquide cérebro-spinal, en respectant les mêmes périodes de prélèvements que décrites ci-dessus et avant que des antibiotiques soient administrés. Le milieu EMJH (Ellinghausen, McCullough, Johnson, Harris) est le plus fréquemment utilisé.

Les cultures sont incubées à 30°C et examinées hebdomadairement par microscopie en champ sombre pendant au moins 13 semaines avant de pouvoir être déclarées négatives. En outre, il s'agit d'une méthode diagnostique très peu sensible [94]. Ainsi, à l'échelle individuelle, la culture bactérienne n'est pas une méthode fiable pour établir un diagnostic immédiat et ainsi initier un traitement spécifique de la maladie. Cependant, elle est d'une importance certaine dans les études épidémiologiques sur la leptospirose puisqu'elle permet l'isolement et l'analyse des souches rencontrées [5].

1.2.5.3 Sérologie

Les méthodes sérologiques sont largement les plus employées dans le diagnostic de la leptospirose [92]. Les anticorps anti-leptospires sont produits par l'organisme au cours de la phase immune de la maladie, soit, en moyenne, à partir de la deuxième semaine après l'apparition des symptômes [93]. Les premiers anticorps produits sont les immunoglobulines M (IgM), suivies par les immunoglobulines G (IgG) (figure 1).

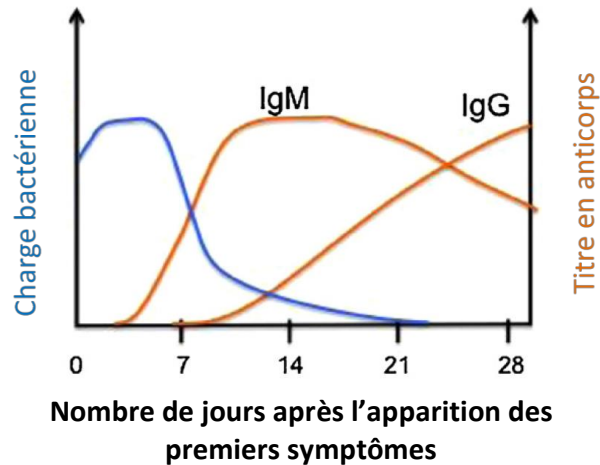


Figure 1 : Cinétique de bactériémie et de production d'anticorps chez l'individu infecté
(source : Picardeau, 2013 [93])

Bien que la cinétique de décroissance des IgM soit plus rapide que celle des IgG, ces premières peuvent persister dans l'organisme pendant plusieurs mois à années [91]. Ainsi, les tests sérologiques, y compris ceux basés sur la détection des IgM, ne rendent pas compte uniquement d'infections récentes.

1.2.5.3.1 Réaction microscopique d'agglutination (MAT)

La MAT est actuellement la méthode de référence dans le diagnostic de la leptospirose [95]. Elle consiste à faire réagir le sérum à tester avec un panel de souches de leptospires, appartenant à différents sérogroupes, et d'évaluer le taux d'agglutination par observation au microscope à champ sombre. Ainsi, la réalisation de ce test nécessite le maintien en culture de souches de leptospires représentatives au minimum de l'ensemble des sérovars circulant dans l'aire géographique considérée, ou si les sérovars circulant sont inconnus, de tous les sérogroupes connus de leptospires. En effet, si le panel de leptospires en culture est incomplet, le test sera à l'origine de résultats faussement négatifs [62]. Ainsi, la MAT est une méthode diagnostique spécifique du séroroupe, et non pas du sérovar. L'OMS a d'ailleurs établi une liste des souches de leptospires de référence (tableau 4) à intégrer dans la MAT afin d'obtenir un panel complet d'antigènes et limiter les risques de faux négatifs.

Sérogroupe	Sérovar	Souche
Andaman	Andaman	CH 11
Australis	Australis Bratislava	Ballico Jez Bratislava
Autumnalis	Autumnalis Rachmati	Akiyami A Rachmat
Ballum	Ballum	Mus 127
Bataviae	Bataviae	Swart
Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
Celledoni	Celledoni	Celledoni
Cynopteri	Cynopteri	3522 C
Grippothyphosa	Grippothyphosa	Moskva V
Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
Icterohaemorrhagiae	Copenhageni Icterohaemorrhagiae	M 20 RGA
Javanica	Javanica Poi	Veldrat Batavia 46 Poi
Panama	Panama	CZ 214
Pomona	Pomona	Pomona
Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
Sejroe	Hardjo Saxkoebing Sejroe	Hardjoprajitno Mus 24 M 84
Semarang	Patoc	Patoc I
Shermani	Shermani	LT 821
Tarassovi	Tarassovi	Perepelitsin

Tableau 4 : Liste des souches de référence de Leptospira recommandées par l’OMS pour l’utilisation en guise d’antigènes (source : Goris & Hartskeerl, 2014 [95])

Il est recommandé de réaliser deux prélèvements sanguins à une semaine d’intervalle afin d’observer une séroconversion ou une augmentation du titre sérique en anticorps anti-leptospires. Un unique échantillon peut également être déclaré positif lorsque le titre d’anticorps dépasse un certain seuil, variable principalement selon le niveau d’endémie de la maladie dans la zone géographique considérée.

Ce test détecte à la fois les IgM et les IgG [96]. Il est reconnu comme le test de référence du fait de sa très bonne spécificité [95] et de sa capacité à identifier le sérogroupe responsable de l’infection, élément clé dans la réalisation d’études épidémiologiques. Cependant, en tant que test sérologique il présente une très faible sensibilité au début de la phase aiguë de la maladie, soit environ les cinq premiers jours suivant l’apparition des symptômes [96], [97]. Sa sensibilité globale est d’ailleurs nettement remise en cause ces dernières années et pose des problèmes certains dans la validation de nouveaux tests diagnostiques, leurs résultats étant comparés à ceux de la MAT [94].

Ainsi, bien qu'étant le « gold standard » reconnu actuellement, la réaction microscopique d'agglutination présente plusieurs défauts : la nécessité de maintenir des cultures de leptospires représentatives des sérovars circulant localement (ceux-ci n'étant pas toujours connus), l'importance de réaliser deux prélèvements à une semaine d'intervalle allongeant le délai d'obtention du diagnostic, une faible sensibilité notamment au cours de la phase aiguë de la maladie, et l'impossibilité de standardiser ce test (de par l'utilisation de leptospires vivants en tant qu'antigènes).

1.2.5.3.2 IgM ELISA

Les techniques ELISA détectant la présence d'IgM dans le sérum sont largement employées dans le diagnostic de la leptospirose, du fait de leur facilité et rapidité d'utilisation en comparaison avec la réaction microscopique d'agglutination. Il s'agit d'un test spécifique du genre *Leptospira* ne permettant donc pas de distinguer le séro groupe/sérovar responsable de l'infection. En effet, l'antigène généralement utilisé est un antigène de la bactérie non pathogène *Leptospira biflexa* Patoc partagé par l'ensemble du genre *Leptospira* [62]. La sensibilité de l'IgM ELISA est supérieure à celle de la MAT pendant la première semaine de la maladie [95]. Ainsi cette méthode diagnostique est principalement utilisée comme un test de premier niveau, permettant une confirmation de la suspicion clinique et l'initiation rapide du traitement [98]. L'OMS recommande que le résultat soit par la suite confirmé par un autre test (idéalement la MAT) [91].

1.2.5.3.3 Autres tests sérologiques

De nombreux autres tests sérologiques ont été développés pour le diagnostic de la leptospirose humaine tels que les réactions de macro-agglutination, de fixation du complément, d'immunofluorescence, d'hémagglutination, d'agglutination sur micro-capsule [3]. Cependant, aucune de ces méthodes n'est largement employée et elles souffrent souvent d'un défaut de sensibilité et/ou de spécificité [93].

1.2.5.4 Les méthodes PCR

Les réactions de polymérisation en chaîne (PCR) sont d'un intérêt certain dans le diagnostic de la leptospirose. En effet, il s'agit d'une méthode de diagnostic rapide, pouvant être utilisée dès les premiers jours de la maladie, avant que la séroconversion chez l'hôte infecté n'ait eu lieu [90]. Plusieurs méthodes PCR conventionnelles ont été décrites mais n'ont pas été validées cliniquement [62], au contraire de certaines méthodes de PCR quantitatives (qPCR) [99]–[101].

La qPCR présente l'avantage d'être plus rapide que la PCR conventionnelle et de limiter les risques de contamination et donc de faux positifs [99].

Les qPCR peuvent être réalisées sur des échantillons de sang, d'urine, de liquide céphalo-spinal (LCS). Ainsi, au début de la phase aiguë de la maladie, la qPCR sur sang est une méthode diagnostique spécifique [100] et plus sensible que les méthodes sérologiques [99]. Cette possibilité d'établir un diagnostic précoce est essentielle dans la prise en charge des malades puisque c'est au début de la phase de bactériémie que le traitement antibiotique est le plus efficace [102].

Ces méthodes présentent en revanche l'inconvénient de nécessiter un personnel qualifié et des équipements coûteux, ce qui reste une limite à leur utilisation dans une grande partie des zones endémiques de leptospirose [62].

1.2.6 Traitement

1.2.6.1 Antibiothérapie

Pendant des dizaines d'années, l'intérêt de l'antibiothérapie dans le traitement de la leptospirose humaine a été sujet à controverse [103]. Une récente revue systématique met d'ailleurs en lumière l'impossibilité de statuer sur l'efficacité et les modalités de l'antibiothérapie au vu des données actuelles [104].

En effet, la plupart des cas de leptospiroses s'expriment par un syndrome grippal d'intensité légère à modérée, et sont auto-résolutifs [42]. Ainsi, un simple traitement symptomatique suffit souvent dans la prise en charge de ces malades [3].

En ce qui concerne la prise en charge des cas sévères, les résultats de diverses études sont contradictoires. En effet, trois études randomisées en double aveugle, avec un groupe contrôle recevant un placebo, ont abouti à des résultats contraires sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans le traitement des cas sévères de leptospirose. Watt *et al.* [105] mettent en évidence l'intérêt de la pénicilline dans la réduction des durées de fièvre, d'insuffisance rénale aiguë et d'hospitalisation, et dans la prévention de l'excrétion urinaire de leptospires ; et ce, même dans le cas d'un traitement tardif. Au contraire, l'étude d'Edwards *et al.* [106] ne montre aucune différence significative entre le groupe contrôle et le groupe traité à la pénicilline. L'étude de McClain *et al.* [107], se penche, elle, sur l'efficacité de la doxycycline dans la prise en charge de la maladie. Elle met en évidence une réduction de 2 jours dans la durée de la maladie, une diminution de l'intensité des signes cliniques, une absence de leptospirurie chez les patients traités à la doxycycline ainsi que l'absence d'effets indésirables du traitement. Ces études, bien

qu'anciennes et imparfaites, resteront probablement les seules études utilisant un groupe placebo, cette pratique étant difficilement acceptable face à une maladie bactérienne pouvant être grave. En outre, aucune étude n'a à ce jour démontré une baisse du taux de mortalité lors d'administration d'antibiotiques.

Malgré ces incertitudes, le consensus actuel est qu'une antibiothérapie doit être mise en œuvre dans la prise en charge des cas graves de leptospirose [108]. Les études *in vitro* et sur modèles animaux, démontrent que les leptospires sont sensibles à une grande variété d'antibiotiques [109], [110], bien que ces sensibilités soient susceptibles de varier selon la souche considérée et la zone géographique [111]. La pénicilline et la doxycycline restent les principaux antibiotiques utilisés et conseillés [112]. Une récente étude démontre également l'efficacité et l'intérêt de la ceftriaxone, une céphalosporine de troisième génération, présentant les avantages de pouvoir être administrée par voie intramusculaire à raison d'une dose unique quotidienne et d'avoir un spectre d'activité large [113].

1.2.6.2 Traitements de soutien

La prise en charge des cas graves de leptospirose nécessite également la mise en place de traitements symptomatiques et de soutien.

Les patients déshydratés et présentant une azotémie pré-rénale doivent être réhydratés par voie intraveineuse afin d'éviter une évolution vers une insuffisance rénale oligurique [42]. Lors d'insuffisance rénale sévère, une dialyse doit être entreprise d'urgence [114]. Chez les patients souffrant de sévères céphalées, une ponction lombaire de liquide cérébro-spinal est souvent bénéfique [3]. Enfin, lors d'atteinte pulmonaire, les patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë doivent être intubés et ventilés mécaniquement [7]. Un contrôle de la fonction cardiaque par ECG est également d'un intérêt certain [89].

Bien que les processus physiopathologiques à l'origine des signes cliniques ne soient pas tous élucidés, il est suspecté que des phénomènes à médiation immune soient en jeu. Ainsi, certains patients peuvent bénéficier de procédures telles que la plasmaphérèse ou des traitements aux glucocorticoïdes à haute dose [115].

1.2.7 Prévention

La prévention de la leptospirose passe par une approche complexe, résumée par le concept « One Health », adressant les interactions entre l'homme, la faune et l'environnement [76]. En effet, l'OMS [91] rappelle que la vaccination et l'antibioprophylaxie ne sont pas les seules

méthodes de prévention vis-à-vis de la leptospirose humaine mais que la lutte contre cette maladie doit prendre en compte notamment :

- la limitation des interactions homme/animal sauvage, notamment par la lutte contre les rongeurs, en évitant les décharges sauvages et à proximité des habitations,
- le port de vêtements et équipements de protection lors d'activités à risque,
- la désinfection des plaies,
- l'accès à des sources d'eau potable,
- l'éducation des populations à risque,
- la vaccination des animaux domestiques.

La lutte contre le changement climatique est également en lien avec la lutte contre les épidémies de leptospirose, favorisées par les épisodes de fortes pluies et autres catastrophes climatiques [64].

Bien que nécessaires, ces mesures sont souvent difficiles à mettre en œuvre sur le terrain, notamment dans les zones d'endémie, où les ressources financières sont insuffisantes. En outre, certaines de ces mesures n'ont d'effet qu'à long terme sur l'incidence de la maladie et ne sont donc pas applicables en urgence lors d'épidémies.

1.2.7.1 Vaccination

Les vaccins humains contre la leptospirose ne sont disponibles que dans certains pays, et les informations sur l'efficacité et les effets à long-terme de cette vaccination humaine sont limitées. Cependant, ils semblent montrer un certain degré d'efficacité dans la protection contre la leptospirose et pourraient être d'un intérêt majeur dans les zones d'endémie où l'accès aux services médicaux est restreint [91]. Une des études les plus détaillées sur l'efficacité et la sécurité de la vaccination contre la leptospirose a été réalisée en France en 1983 [116] suite à un programme de vaccination des égoutiers de Paris initié en 1979. Le vaccin développé par l'Institut Pasteur contient une bactérie inactivée de *L.interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae souche Verdun. Ce programme a permis de réduire l'incidence de la leptospirose de 29 cas entre 1951 et 1979 à zéro entre 1981 et 1988. Le vaccin est toujours disponible en France et s'adresse principalement aux professions à risques ou aux personnes voyageant en zone d'endémie.

Cependant, la vaccination présente de multiples inconvénients [9] : la courte durée de protection nécessitant de réaliser des rappels fréquents (généralement annuels), l'absence de protection croisée vis-à-vis des sérovars non inclus dans le vaccin, la fréquence des effets secondaires

rapportés et la connaissance limitée des mécanismes immunitaires de la maladie. Ainsi, l'application de programmes de vaccination dans les zones d'endémie ou les sérovars circulants sont nombreux est plus complexe.

Par ailleurs, il a été montré chez le chien et les bovins que la vaccination peut protéger contre l'expression de la maladie mais n'empêche pas la leptospirurie et donc la transmission à l'homme [117], [118].

1.2.7.2 Chimio prophylaxie

Au vu de la complexité de la mise au point d'un vaccin efficace dans les zones d'endémie, une autre stratégie possible est celle de la chimio prophylaxie. En effet, dans les pays endémiques, la transmission de la maladie est saisonnière et parfois limitée à de courtes périodes de l'année, en lien avec les conditions météorologiques [119]. Les inondations et fortes pluies sont également connues pour être des facteurs de risque majeurs d'épidémies de leptospirose [69], [72], [120], [121], souvent associées à une difficulté d'accès aux services médicaux. Ainsi, il peut être envisagé un traitement antibioprophy lactique chez les populations à risque au cours de périodes à risque.

La chimio prophylaxie à grande échelle a déjà été employée lors d'événements sportifs aquatiques ou d'inondations [122], [123]. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes pour conclure à l'intérêt de l'antibioprophy lactie lors d'inondations dans les aires géographiques à risque [124], [125]. Actuellement, une seule étude fiable a conclu à l'efficacité de l'antibioprophy lactie. Cette étude portant sur l'administration de doxycycline (200mg par semaine par voie orale) à des soldats américains en poste au Panama [126] a démontré une diminution de l'incidence de la maladie par rapport au groupe placebo.

Il reste néanmoins important de noter que l'antibioprophy lactie est une pratique à risque vis-à-vis du développement de résistances bactériennes, sujet de préoccupation majeur de nos jours, d'autant plus si elle est employée à grande échelle. Cette pratique nécessite donc d'être limitée au maximum et d'être encadrée de manière très stricte.

2 Phase expérimentale

2.1 Contexte de l'étude

Comme décrit précédemment, la leptospirose est reconnue comme la zoonose la plus répandue à travers le monde [42]. De plus, il est probable que l'importance de la leptospirose à l'échelle mondiale continue de prendre de l'ampleur. En effet, les conditions climatiques et démographiques futures pourraient engendrer une augmentation considérable de l'incidence de la maladie ainsi que du nombre d'épidémies [64]. Ainsi, l'étude des facteurs de risque pour l'homme de contracter la maladie est essentielle afin d'améliorer sa prévention et de réduire son incidence.

Par ailleurs, la leptospirose humaine se caractérise par une forme clinique peu spécifique, par la difficulté d'un diagnostic de laboratoire rapide [62] et la nécessité de mettre en place un traitement précoce [102]. Ainsi, la thérapie est souvent initiée sur la base d'une suspicion alliant une forme clinique compatible avec la leptospirose à une exposition récente à certains facteurs de risque connus de cette maladie. La meilleure connaissance de ces facteurs de risque est donc également indispensable pour le praticien suspectant un cas de leptospirose.

A l'heure actuelle, les principales voies de transmission et facteurs de risque de la leptospirose humaine sont connus mais l'importance relative de chacun de ces facteurs reste, elle, à évaluer de manière plus approfondie [120].

De nombreuses études ont évalué le poids de différents facteurs de risque dans l'infection par les leptospires chez l'homme dans une zone géographique et sur une période limitée ainsi que dans des conditions environnementales précises. Plusieurs revues systématiques ont été réalisées pour compiler les résultats de ces différentes études et obtenir une vision plus globale des facteurs de risque de la maladie. De Vries *et al.* [127] se sont penchés sur les facteurs de risque de leptospirose en Afrique sub-saharienne. La revue systématique de Sakundarno *et al.* [128] s'est intéressée aux pays d'Asie du Sud et du Sud-Est et d'Amérique en contact avec l'océan Pacifique et a plus particulièrement comparé les résultats dans ces pays à ceux d'Indonésie. Enfin, Mwachui *et al.* [120] ont développé leur revue systématique sans restriction géographique sur la base de 53 articles publiés entre 1970-2015.

Une méta-analyse a été publiée en 2019 par l'équipe de Naing [129] sur l'étude des facteurs de risque de leptospirose humaine suite à l'exposition à une inondation. Ainsi, il n'existe à ma connaissance aucune méta-analyse ayant été publiée sur l'étude des facteurs de risque

d'infection par les leptospires chez l'homme à l'échelle mondiale et sans restriction de conditions environnementales.

2.2 Matériels et méthodes

Pour la réalisation de cette méta-analyse, les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) ont été suivies.

2.2.1 Sélection des articles

Une recherche bibliographique a été réalisée sur trois moteurs de recherche de littérature scientifique : Pubmed, Web of Science et CAB abstracts, disponibles *via* les licences de l'ENVT.

La recherche a porté sur les mots-clés « "leptospirosis" AND "factor" » avec restriction de la recherche aux articles en langue anglaise. Le choix a ainsi été fait de maximiser le nombre de résultats des recherches en employant seulement deux mots-clés, et une condition sur la langue de rédaction, critères peu restrictifs. Il a en outre été préféré l'utilisation du terme « facteur » uniquement, plutôt que « facteur de risque » (« risk factor » en anglais) car il a été observé que plusieurs titres d'études, sélectionnables pour la méta-analyse, comprenaient le terme « factor » seul ([84], [130]–[132], par exemple).

Sur la période allant jusqu'au 25 juin 2019, les recherches sur Pubmed, Web of Science et CAB abstracts ont abouti respectivement à 948, 921 et 818 résultats. Les doublons ont alors été retirés et un premier tri a été réalisé sur la simple lecture du titre des études. Celles traitant clairement de leptospirose animale ou de l'étude de facteurs moléculaires des bactéries du genre *Leptospira* ont ainsi été éliminées. Consécutivement à ce premier tri, 643 études ont été sélectionnées.

Par lecture du résumé lors de non-éligibilité manifeste, voire du texte intégral, un second tri a été réalisé, permettant d'identifier 87 articles éligibles, finalement inclus dans la méta-analyse (annexe 1). Les articles considérés éligibles contiennent des odds ratio (OR), risques relatifs (RR) ou ratios de prévalence (PR) décrivant le risque d'infection (par positivité à un test de laboratoire) et/ou de maladie (par expression de signes cliniques compatibles avec la leptospirose) lors d'exposition à un facteur de risque. Ces valeurs (OR, RR, PR) doivent également être associées à un intervalle de confiance (IC) à 95% ou autre indicateur de variance. Seules les études portant sur les facteurs de risque à l'échelle individuelle et rapportant des OR, RR ou PR calculés sur l'échantillon de population étudié ont été retenues. En effet, certaines

études calculent les OR, RR ou PR à l'échelle du foyer, en définissant un foyer positif par la présence d'au moins un individu positif. Ainsi, la prévalence calculée à l'échelle du foyer diffère de celle à l'échelle individuelle, les OR, RR et PR à ces échelles différentes ne sont donc pas comparables.

Afin d'éviter les doublons dans les observations recueillies :

- Pour les publications étudiant les mêmes facteurs de risque de primo-infection et de réinfection sur une même population, seules les données concernant l'infection primaire ont été retenues ;
- Lorsque sont présentées des valeurs d'OR, RR ou PR (pour les mêmes facteurs de risque et sur la même population) corrigées ou non de la sensibilité et spécificité du test diagnostique employé, seules les valeurs corrigées sont retenues. De même les valeurs pour des groupes cas et témoins appariés sont retenues préférentiellement à celles réalisées sur des groupes non appariés.
- Les valeurs d'OR, RR et PR concernant un sérovar spécifique de leptospire ou des sérovars non pathogènes ne sont pas retenues.
- Lorsque les résultats de plusieurs modèles multivariés sont présentés, seuls ceux du modèle présentant le plus grand AIC (Akaike Information Criterion) sont conservés.
- Lorsqu'un même groupe cas est comparé à plusieurs groupes témoins, seules les observations concernant le groupe témoin de plus grande taille sont retenues.
- Enfin deux études du même auteur ont été estimées trop semblables, seule la plus récente a donc été retenue [133], [134].

Les valeurs d'OR, RR, PR concernant les signes cliniques et/ou modifications biologiques constatés chez les malades n'ont pas été retenues puisque ne décrivant pas des facteurs de risque d'infection/maladie.

Enfin, certains articles contenant des résultats aberrants (OR, RR ou PR non inclus dans l'intervalle de confiance et intervalles de confiance à 95% comprenant la valeur 1 associés à une p-value < 0,05) ont fait l'objet d'une exclusion totale ou partielle. En effet, un article [135] présentait des résultats aberrants d'une analyse multivariée qui n'a donc pas été retenue, au contraire des analyses univariées semblant correctement réalisées.

La sélection des études est résumée dans le diagramme de flux PRISMA (figure 2).

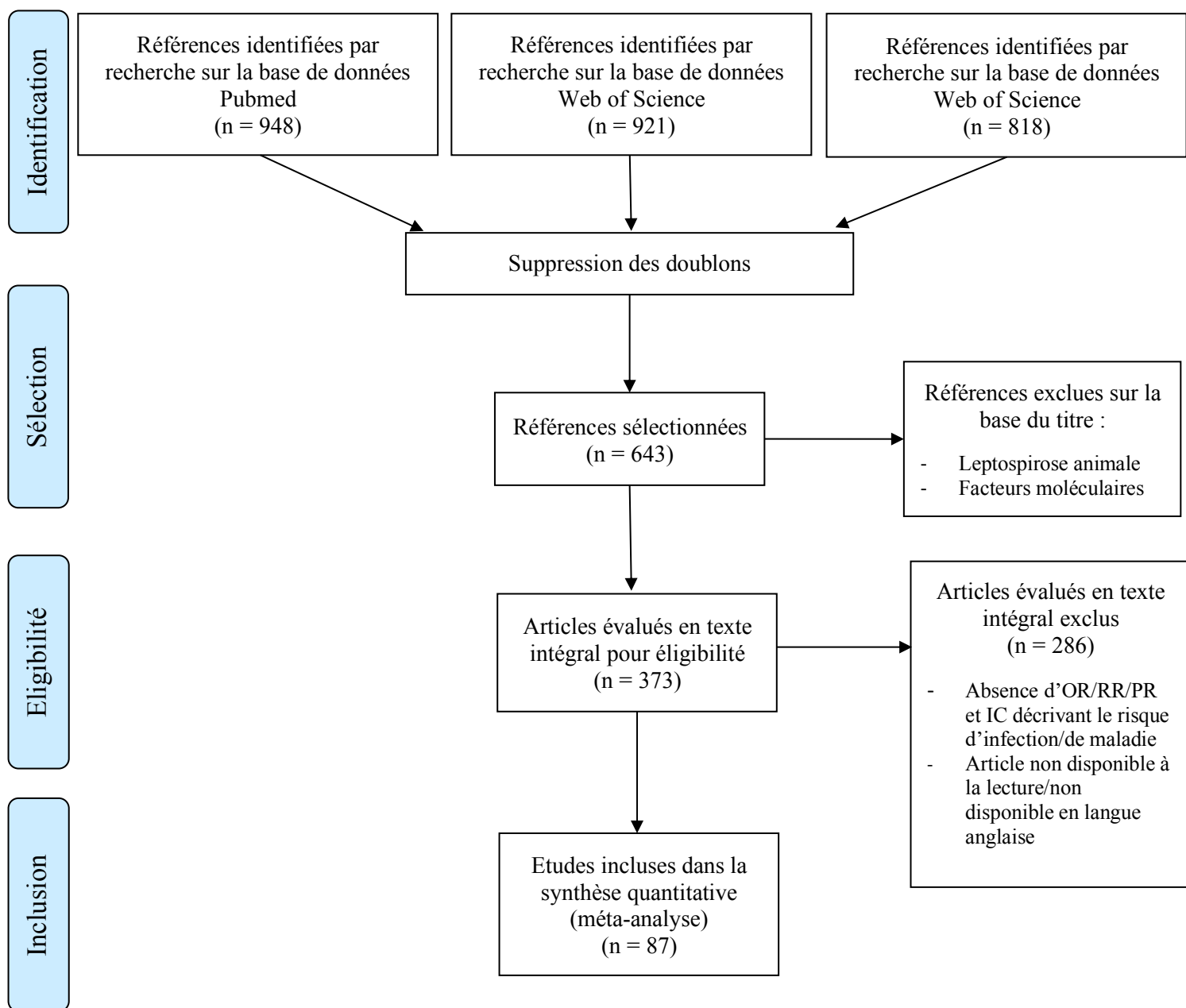


Figure 2 : Diagramme de flux PRISMA de sélection des articles de la méta-analyse

2.2.2 Construction de la base de données

2.2.2.1 Objectif

La base de données (dont un extrait est présenté en annexe 2) est créée pour déterminer les facteurs de risque pour l'homme d'infection par des bactéries du genre *Leptospira* et/ou d'expression d'une leptospirose ainsi que d'évaluer l'importance de ces divers facteurs de risque.

2.2.2.2 Groupes de variables

Afin d'étudier les facteurs de risque d'infection par les leptospires et/ou de leptospirose, plusieurs données sont extraites des publications et sont regroupées sous les entités suivantes :

- Données concernant l'étude : pays où se déroule l'enquête, année de publication, type d'étude, méthode diagnostique employée, modèle statistique employé (tableau 5)
- Données concernant les facteurs de risque : définition des facteurs de risques étudiés, valeurs d'OR/RR/PR, bornes inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95% (annexe 2)

Afin de faciliter l'interprétation de ces données, certaines ont été regroupées.

2.2.2.3 Données concernant l'étude

	Définition	Classe (code correspondant)	Nombre d'articles (N) / Nombre d'observations (n)
Paper	Numéro attribué à la publication	1,2,..., 87	/
PubYr	Nom du premier auteur associé à l'année de publication	<i>Détail en annexe 1</i>	<i>Détail en annexe 1</i>
Year1	Année de publication	1985, ..., 2019	<i>Détail en figures 3 et 4</i>
Year2	Regroupement d'années de publication	[1985-2005[(A) [2005-2019[(B)	N = 20 / n = 345 N = 67 / n = 1414
Country	Pays/territoire où est réalisée l'étude	<i>Détail en annexe 1</i>	<i>Détail en annexe 1</i>

Zone	Regroupement de pays en 10 zones géographiques	Afrique de l'Est (EAfrica) Afrique de l'Ouest (WAfrica) Amérique centrale et du Sud (CSAm) Amérique du Nord (NAm) Asie occidentale (WAsia) Asie du Sud (SAsia) Asie du Sud-Est (SEAsia) Europe occidentale (WEur) Iles des Caraïbes (Caribb) Océanie et îles du Pacifique (Pacific)	N = 8 / n = 285 N = 2 / n = 29 N = 19 / n = 312 N = 7 / n = 93 N = 3 / n = 24 N = 12 / n = 380 N = 13 / n = 265 N = / n = 106 N = 7 / n = 94 N = 9 / n = 171
Type	Type d'étude réalisée	Etude transversale (CrossSec) Etude de cohorte (Cohort) Etude Cas-Témoins (CaseCon)	N = 61 / n = 1108 N = 4 / n = 69 N = 22 / n = 582
Method	Méthode diagnostique employée	ELISA (ELISA) MAT (MAT) Autres test sérologiques (OtherSero) Méthode moléculaire (Mol) Microscopie (Micro) Signes cliniques (ClinSigns) Différents tests sur différents individus (Diff) Plusieurs tests différents sur chaque individu (Several) Non renseigné (Unknown)	n = 400 n = 781 n = 47 n = 4 n = 13 n = 67 n = 253 n = 174 n = 20
Model	Modèle d'analyse statistique	Univariée (U) Multivariée (M)	n = 1410 n = 349

Tableau 5 : Détail des données concernant les études

2.2.2.4 Catégories de facteurs de risque

Les facteurs de risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* étudiés au sein des diverses publications ont été classés en quatre catégories (Cat), puis en sous-catégories de premier niveau (Subcat), de deuxième (Sub2cat) et de troisième niveaux (Sub3cat).

Les quatre grandes catégories de facteurs de risque retenues sont :

- Activités professionnelles et de loisir, comportements individuels
- Contacts avec des animaux
- Caractéristiques socio-démographiques, de santé
- Caractéristiques de l'environnement

Le détail de classification pour chaque catégorie de facteurs de risque est exposé dans les tableaux 6 à 9.

Nom de la catégorie (description)	Nom de la sous-catégorie de 1 ^{er} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 2 ^{ème} niveau (description)	Nom de la sous- catégorie de 3 ^{ème} niveau (description)	
Activities (Profession, activités de loisirs et comportements)	In (Activités professionnelles d'intérieur, sans emploi)	NoJob (Sans emploi, femme au foyer)		
		Office (Profession d'intérieur et non à risque)		
	Out (Activités professionnelles et de loisir d'extérieur et/ou à risque)	RiskJob (Professions à risque : travail agricole, profession en contact avec des animaux, égoutier, éboueur, forestier, employé du bâtiment...)	Field (Travail agricole)	
			AnCont (Travail en contact avec des animaux)	
			TownServ (Services municipaux, égoutier, éboueur, métiers du bâtiment)	
			OtherRiskJob (Autres professions à risque : professionnel de santé, militaire...)	
		OutLeisure (Activités de loisir d'extérieur)	CampingWood (Faire du camping, passer du temps en forêt, loisirs à la campagne)	
			Gardening (Jardinage)	
			Hunting (Chasse)	
	Behaviour (Comportements)	Barefoot (Marche pieds nus)		
		TobAlco (Consommation de tabac et/ou d'alcool)		
		WorkEat (Manger sur le lieu de travail)		

	WaterAct (Activités aquatiques, contact avec l'eau et le sol humide/la boue)	SwimBath (Se baigner, nager, avaler accidentellement de l'eau lors d'une baignade)	
		WalkWat (Marcher dans l'eau/la boue)	
		OtherWat (Autres activités et types de contact avec des eaux de surface : pêche, canoë, laver des vêtements dans une eau douce de surface...)	
	Protection (Port ou non d'équipements de protection lors de la réalisation d'activités à risque)	Protect (Port d'équipements de protection, port de vêtements longs/fermés)	
		NonProtect (Pas d'équipement de protection, port de vêtements courts/ouverts)	
	OtherAct (Autres activités)	CleanCook (Tâches ménagères, cuisine)	
		Travels (Voyages/séjours à l'étranger)	
		OtherAct2 (Travail non déclaré, temps de travail hebdomadaire élevé...)	

Tableau 6 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Activities »

Nom de la catégorie (description)	Nom de la sous-catégorie de 1 ^{er} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 2 ^{ème} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 3 ^{ème} niveau (description)	
Animals (Contact avec des animaux)	Pet (Animaux de compagnie)	Dog (Chien)		
		Cat (Chat)		
		AnyPet (Animal de compagnie d'espèce non spécifiée)		
	ProdAn (Animaux de production, de travail et loisir)	Mono (Monogastriques et volailles)	Pig (Porc)	
			Poultry (Volaille)	
			Horse (Cheval)	
		Poly (Polygastriques)	Cattle (Bovin)	
			SmallRum (Ovin et caprin)	
		Dead (Cadavres, organes animaux)		
		AnExcreta (Urines et fèces animales)		
		AnyProdAn (Animal de production ou de loisir d'espèce non spécifiée)		
	Rodents (Rongeurs)			
	OtherAn (Autres espèces animales, animaux sauvages)			
	AnyAn (Espèce animale non spécifiée)			

Tableau 7 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Animals »

Nom de la catégorie (description)	Nom de la sous-catégorie de 1 ^{er} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 2 ^{ème} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 3 ^{ème} niveau (description)
Env (Caractéristiques environnementales)	RuralEnv (Environnement rural)	Rural (Zone de vie définie comme rurale, faible densité de population)	
		Vegetation (Végétation développée autour du foyer/lieu de travail)	
		Farms (Présence de champs cultivés et d'élevages autour du foyer/lieu de travail)	
	UrbanEnv (Environnement urbain, forte densité de population)		
	Climate (Caractéristiques climatiques)	Flooding (Inondations)	
		Rain (Climat pluvieux)	
	Dirty (Insalubrité, environnement favorisant la présence de rongeurs)	Trash (Présence de déchets accumulés ou d'un abri de stockage/d'un stock de bois ou de récoltes à proximité du foyer/lieu de travail)	FarOS (Distance croissante du foyer à un égout à ciel ouvert)
			NearOS (Egout à ciel ouvert à proximité du foyer, contact avec des eaux d'égout)
		OSewer (Egouts à ciel ouvert)	

	House (Caractéristiques du lieu d'habitation/de travail)	Elevation (Altitude locale du foyer/lieu de travail)	High (Foyer/lieu de travail sur un point haut)
			Low (Foyer/lieu de travail dans un point bas)
		Material (Matériaux de construction du foyer/lieu de travail)	Robust (Construction robuste)
			Precarious (Construction précaire)
	Water (Humidité, présence d'eaux de surface autour du foyer/lieu de travail)	InlandWat (Eaux douces de surface à proximité du foyer/lieu de travail)	
		Dry (Environnement sec, foyer/lieu de travail à distance des eaux de surfaces alentours)	
OtherEnv (Autres caractéristiques environnementales : présence avérée de leptospires dans l'environnement, fréquence de nettoyage du foyer...)			

Tableau 8 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Env »

Nom de la catégorie (description)	Nom de la sous-catégorie de 1 ^{er} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 2 ^{ème} niveau (description)	Nom de la sous-catégorie de 3 ^{ème} niveau (description)
SocioDemo (Caractéristiques socio-démographiques et de santé)	Gender (Sexe)	Male (Homme)	
		Female (Femme)	
	Age (Age)	Age1 (Age < 40 ans à +/- 10 ans près)	
		Age2 (Age > 40 ans à +/- 10 ans près ou en variable continue croissante)	
	IncSan (Revenus financiers, indicateurs de richesse, équipements sanitaires)	Income (Revenus financiers et indicateurs de richesse)	HighInc (Hauts revenus, indicateurs de richesse, revenus en valeur continue croissante)
			LowInc (Faibles revenus, signes de précarité)
		Sanitary (Équipements sanitaires)	GoodSan (Équipements sanitaires : toilettes, eau courante potable...)
			BadSan (Absence d'équipements sanitaires, eau de consommation à risque)
	Education (Niveau d'éducation)	HighEd (Haut niveau d'éducation et connaissances à propos de la leptospirose)	
		LowEd (Bas niveau d'éducation et faibles connaissances à propos de la leptospirose)	

	Health (Caractéristiques de santé)	SkinLesions (Lésions cutanées, blessures et mauvaise hygiène corporelle)	
		FewSkinLesions (Peu de lésions cutanées, bonne hygiène corporelle)	
		Illness (Comorbidité, maladie antérieure)	
		Trt (Antibiothérapie)	
		CasContact (Contact avec des cas avérés de leptospirose)	
	OtherSD (Autres)	Ethnicity (Appartenance ethnique)	
		District (Quartier de résidence)	
		Genotype (Génotype)	
		Miscellaneous (Autres : Statut marital, nombre de personnes dans le foyer, religion...)	

Tableau 9 : Détail des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo »

Au sein des catégories de facteurs de risque « Env » et « SocioDemo », la classification présentée précédemment revêt un intérêt de simplification mais réunit au sein de mêmes sous-catégories des facteurs *a priori* protecteurs avec des facteurs de risque. Il a donc été décidé de ne pas réaliser de modèle statistique sur ces catégories mixtes (« Gender », « Age », « Education », « Income », « Sanitary », « OSewer » ...). En revanche, de nouvelles sous-catégories ont été créées regroupant uniquement des facteurs de risques ou des facteurs protecteurs :

- « HealthRisk » : Facteurs de risque de la catégorie « Health », soit la présence de lésions cutanées (« SkinLesions »), de comorbidités ou de maladies passées (« Illness ») et contact avec des cas avérés de leptospirose (« CasContact »).

- « HealthProtector » : Facteurs protecteurs de la catégorie « Health », soit l'absence ou la présence de peu de lésions cutanées (« FewSkinLesions ») et la prise d'un traitement antibiotique (« Trt »).
- « DirtyRisk » : Facteurs de risque de la catégorie « Dirty », soit la présence de déchets accumulés ou décharges à ciel ouvert à proximité du domicile (« Trash ») et la proximité d'un égout à ciel ouvert (« NearOS »).
- « HouseRisk » : Facteurs de risque de la catégorie « House », soit un domicile construit dans des matériaux précaires (« Precarious ») et situé dans un point bas (« Low »).
- « HouseProtector » : Facteurs protecteurs de la catégorie « House », soit un domicile construit dans des matériaux plus élaborés (« Robust ») et situé sur un point haut (« High »).

2.2.2.5 Calcul des variables de la méta-régression

A partir des valeurs d'OR, RR, PR, ainsi que des bornes des intervalles de confiance à 95%, extraites des publications, sont calculées consécutivement les variables y_i (effect size), SE (standard error) et v_i (variance), d'après les formules suivantes :

$$y_i = \text{Ln}(OR, RR \text{ ou } PR) \quad [1]$$

$$SE = \frac{\text{Ln}(Sup IC 95\%) - y_i}{1,96} \quad [2]$$

$$v_i = SE^2 \quad [3]$$

Où *Sup IC 95%* est la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%.

Lorsque la valeur de la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% ne permettait pas le calcul de SE, la formule utilisée était alors :

$$SE = \frac{y_i - \text{Ln}(Inf IC 95\%)}{1,96} \quad [4]$$

Où *Inf IC 95%* est la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%.

2.2.3 Méta-régression

2.2.3.1 Nature du modèle

La méta-analyse est une méthode statistique permettant de synthétiser un ensemble d'études portant sur le même sujet. Elle permet d'augmenter la précision d'une synthèse de résultats allant parfois dans des sens contraires. La précision découle d'un nombre plus important d'observations ainsi que de la prise en compte du poids de l'observation en fonction de son intervalle de confiance plus ou moins étroit.

Ici, la méta-analyse a été réalisée sous R (version 3.6.1 (2019-07-05)) avec le package "metafor" ('metafor' package (version 2.1-0)).

Plusieurs types de modèles peuvent être utilisés dans une méta-analyse : le modèle à effets fixes, celui à effets aléatoires et enfin un modèle à effets mixtes qui prend en compte des variables modératrices permettant d'ajouter de la précision au modèle.

Les premiers modèles qui ont été utilisés sont ceux à effets aléatoires. Ce type de modèle admet une hétérogénéité entre les études qui sont réalisées dans des conditions différentes. Ainsi, on aura des risques différents selon les articles. On a donc deux origines possibles aux différences enregistrées : l'erreur relative entre chaque étude ou bien le contexte expérimental de l'étude. La synthèse n'est donc pas une simple moyenne de valeurs mais étend sa précision à la prise en compte des différents contextes. Cependant, il reste une hétérogénéité résiduelle entre les études, on utilise donc un modèle à effets mixtes afin d'inclure des variables modératrices.

Le modèle à effets mixtes prend en compte le fait que deux effets observés dans un même article auront plus de similitudes entre eux que deux observations issues de publications différentes, tout en incluant différents modérateurs qui permettent de réduire l'hétérogénéité des données.

2.2.3.2 Calcul des modèles

Tout d'abord, les modèles à effets aléatoires sans modérateur sont réalisés. Ils renseignent notamment sur l'effet moyen (effect size) et l'hétérogénéité résiduelle du modèle, via la valeur de l'indicateur I^2 de Higgins. Cette valeur s'exprime en un pourcentage de variabilité entre les effets dû à une vraie hétérogénéité inter-étude. Indépendant du nombre d'études ou du type d'effet considéré, cet indicateur est très informatif. Plus il est faible, plus il est significatif et des variables modératrices peuvent y être ajoutées pour le diminuer encore plus. Les étapes suivantes vont ainsi viser à réduire l'hétérogénéité résiduelle du modèle.

Les modèles à effets mixtes univariés (avec une seule variable) sont d'abord appliqués pour chacune des sous-catégories (de tous niveaux) de facteurs de risque. Seuls les modèles univariés

significatifs ($p\text{-value} < 0,1$) sont conservés pour l'analyse multivariée. Des modèles à effets mixtes multivariés sont ensuite réalisés avec les données concernant les études (tableau 5) en tant que modérateurs. De la même manière, seuls les modèles multivariés significatifs ($p\text{-value} < 0,05$) sont conservés.

Tous les modèles univariés significatifs ainsi que les modèles multivariés significatifs et permettant une baisse de l'hétérogénéité résiduelle (*via* l'indicateur σ^2) sont par la suite présentés.

2.2.3.3 Test de sensibilité des modèles

La sensibilité des modèles avec et sans modérateur est analysée par exclusion une à une des différentes observations grâce à la fonction "influence" du package "metafor". Plusieurs paramètres d'analyses sont disponibles :

- DFFITS : mesure de combien d'écart-types la valeur estimée varie dans le cas où on exclurait l'étude en question. QE est la valeur de la statistique de test pour le test de la présence d'hétérogénéité (résiduelle), calculée sur la base des données, une fois l'étude en question exclue.
- cov : représente le ratio de covariance, calculé comme le ratio entre le déterminant de la matrice de variance-covariance du paramètre estimé sur la base des données une fois l'étude en question exclue, et le déterminant de la même matrice, correspondant cette fois au paramètre estimé sur la base de l'ensemble des études.
- distance de Cook : distance de mahalanobis entre l'ensemble des valeurs sans i et l'ensemble des valeurs où i est incluse.
- tau2 : mesure l'hétérogénéité (résiduelle) sur l'ensemble des études, excluant i .
- Weights : mesure le poids, en pourcentage, donné aux effets issus de chaque publication lors de la méta-analyse.
- hats : éléments diagonaux de la matrice de projection. Ce sont les "leverages" qui quantifient l'influence qu'a l'étude i dans la valeur prédite pour l'étude i .
- rstudent : résidus standardisés pour le modèle appliqué sur la base des études une fois l'étude i exclue.

Si des observations aberrantes sont identifiées par cette analyse de sensibilité, le modèle statistique est de nouveau réalisé en excluant ces observations aberrantes. Si l'effect size de ce modèle diffère de plus de 10% du précédent, il est conservé comme modèle final. Sinon, le premier modèle est conservé.

2.3 Résultats

2.3.1 Statistiques descriptives

2.3.1.1 Nombre d'observations

Au total, 1759 observations ont été retenues et intégrées à la base de données. Le nombre d'observations par article varie de 1 à 116. Les valeurs moyenne et médiane d'observations par article sont respectivement 21 et 14.

2.3.1.2 Année de publication

Les articles retenus dans cette méta-analyse ont été publiés entre 1985 et 2019 (figure 3).

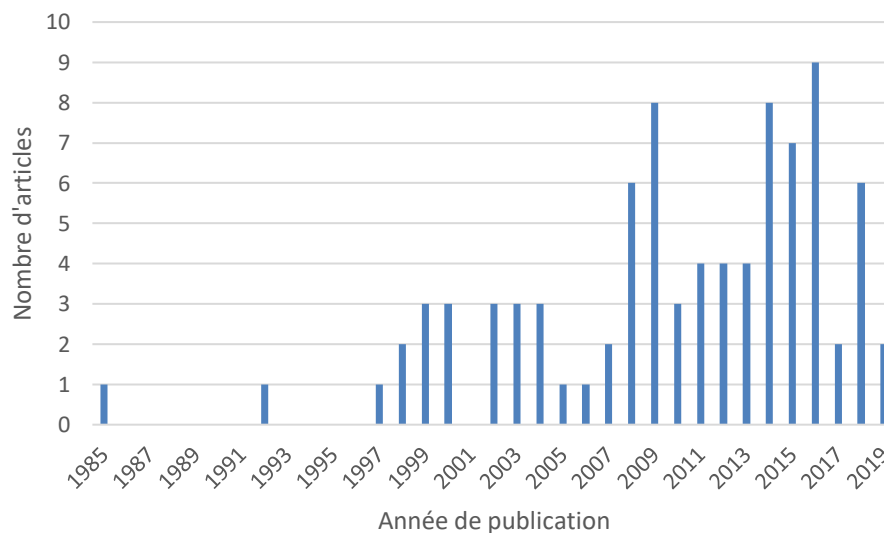


Figure 3 : Répartition des articles par année de publication

Plus de la moitié (56%) des articles intégrés à la méta-analyse a été publiée à partir de 2010. A partir de l'année 2002, chaque année compte au moins une publication. L'année la plus représentée est 2016 avec 9 articles.

Cette répartition temporelle des données peut également être décrite à l'échelle du nombre d'observations par année de publication (figure 4), bien que celle-ci ne diffère que peu de la répartition temporelle du nombre d'articles.

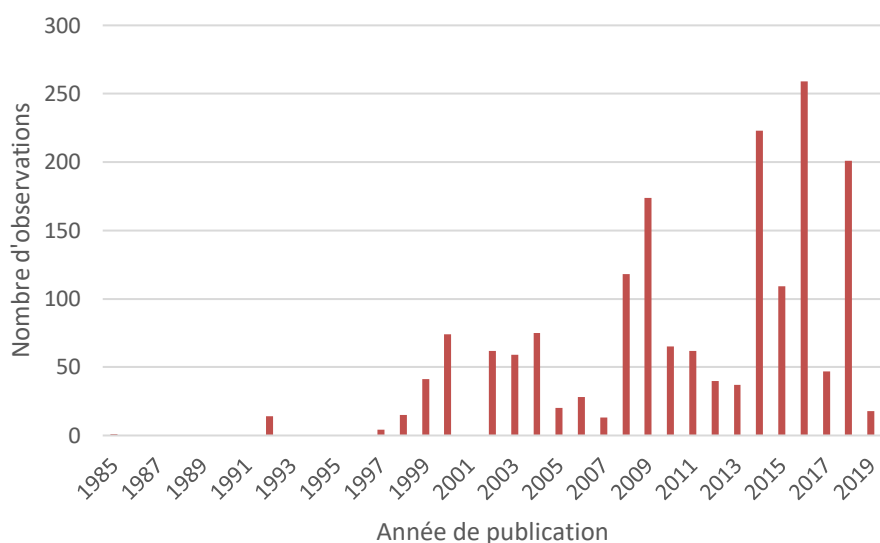


Figure 4 : Répartition des observations par année de publication

Afin de faciliter l'interprétation de cette répartition temporelle des articles et observations, les années de publication ont été regroupées en deux classes : 1985-2004 (A), 2005-2019 (B), permettant ainsi de distinguer les études plutôt anciennes des études récentes.

A l'origine, les années de publications avaient été réparties en trois classes : 1985-2004 (A), 2005-2014 (B), 2015-2019 (C), permettant une répartition plus équitable des études. Cependant, aucune différence statistique significative n'a été décelée entre les classes B et C qui ont donc été fusionnées.

Le tableau suivant décrit la répartition des articles et observations au sein de ces deux classes temporelles :

Classe temporelle de publication	Nombre d'articles (part des articles totaux)	Nombre d'observations (part des observations totales)
A	20 (23%)	345 (20%)
B	67 (77%)	1414 (80%)
Total	87	1759

Tableau 10 : Répartition en classes temporelles des articles et observations

Cette répartition montre une forte prépondérance de données récentes (classe B) au sein de la base de données.

2.3.1.3 Zone géographique

Au total, les études retenues dans cette méta-analyse concernent 40 pays/territoires différents. La liste des pays/territoires représentés au sein de la méta-analyse ainsi que les nombres d'articles et observations correspondants sont présentés dans le tableau 11.

Pays/territoire étudié	Code	Nombre d'articles	Nombre d'observations
Açores	Azores	1	12
Allemagne	Germany	3	63
Argentine	Argentina	2	17
Barbade	Barbados	1	4
Brésil	Brazil	6	95
Colombie	Colombia	2	61
Danemark	Danemark	1	1
Equateur	Ecuador	1	4
Espagne	Spain	1	9
Etats-Unis	USA	7	93
Fidji	Fiji	1	46
France	France	1	21
Guadeloupe	Guadeloupe	1	12
Inde	India	9	289
Indonésie	Indonesia	1	3
Iran	Iran	3	24
Jamaïque	Jamaica	1	54
Kenya	Kenya	1	44
Laos	Laos	1	32
Madagascar	Madagascar	1	1
Malaisie	Malaysia	7	119
Martinique	Martinique	2	3
Mexique	Mexico	4	57
Micronésie	Micronesia	1	14
Népal	Nepal	1	29
Nicaragua	Nicaragua	3	66
Nigéria	Nigeria	2	29
Nouvelle-Calédonie	NewCal	1	9
Nouvelle-Zélande	NewZea	4	68
Ouganda	Uganda	1	46
Pakistan	Pakistan	1	28
Pérou	Peru	1	12
Porto-Rico	PuertoRico	2	21
Réunion	Reunion	1	42
Samoa Américaines	AmSamoa	2	34
Seychelles	Seychelles	1	31
Sri Lanka	SriLanka	1	34
Tanzanie	Tanzania	3	121
Thaïlande	Thailand	3	83
Vietnam	Vietnam	1	28

Tableau 11 : Liste des pays/territoires représentés et nombres d'articles/observations correspondants

Il a été choisi pour des raisons géographiques évidentes (climat, culture, faune, etc.) de distinguer les DOM-TOM français (Martinique, Guadeloupe, Réunion, Nouvelle-Calédonie) de la métropole.

Ces pays/territoires ont été regroupés en 10 grandes zones géographiques afin de faciliter l'interprétation de la variable géographique. Les zones géographiques ainsi retenues sont : Afrique de l'Est, Afrique de l'Ouest, Amérique centrale et du Sud, Amérique du Nord, Asie du Sud-Est, Asie du Sud, Asie occidentale, Europe occidentale, Océanie et îles du Pacifique, îles des Caraïbes (tableau 12).

Zone géographique (nombre de pays/territoires)	Pays/territoires représentés
Afrique de l'Est (6)	Kenya, Madagascar, Ouganda, Réunion, Seychelles, Tanzanie
Afrique de l'Ouest (1)	Nigéria
Amérique du Nord (1)	Etats-Unis
Amérique centrale et du Sud (7)	Argentine, Brésil, Colombie, Equateur, Mexique, Nicaragua, Pérou
Asie du Sud-Est (5)	Indonésie, Laos, Malaisie, Thaïlande, Vietnam
Asie du Sud (4)	Inde, Népal, Pakistan, Sri Lanka
Asie occidentale (1)	Iran
Europe occidentale (5)	Açores, Allemagne, Danemark, Espagne, France
Îles des Caraïbes (5)	Barbade, Guadeloupe, Jamaïque, Martinique, Porto-Rico
Océanie et îles du Pacifique (5)	Fidji, Micronésie, Nouvelle-Calédonie, Nouvelle-Zélande, Samoa Américaines

Tableau 12 : Liste des pays/territoires représentés dans chaque zone géographique

Au sein de ces 10 zones géographiques, la répartition des articles et observations est inégale (figures 5 et 6).

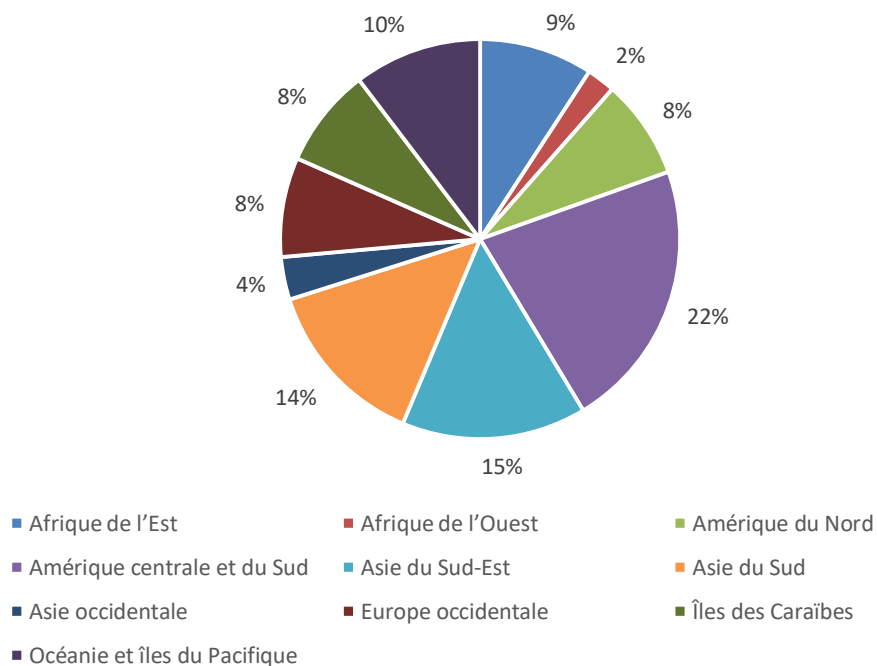


Figure 5 : Répartition des articles au sein des 10 grandes zones géographiques

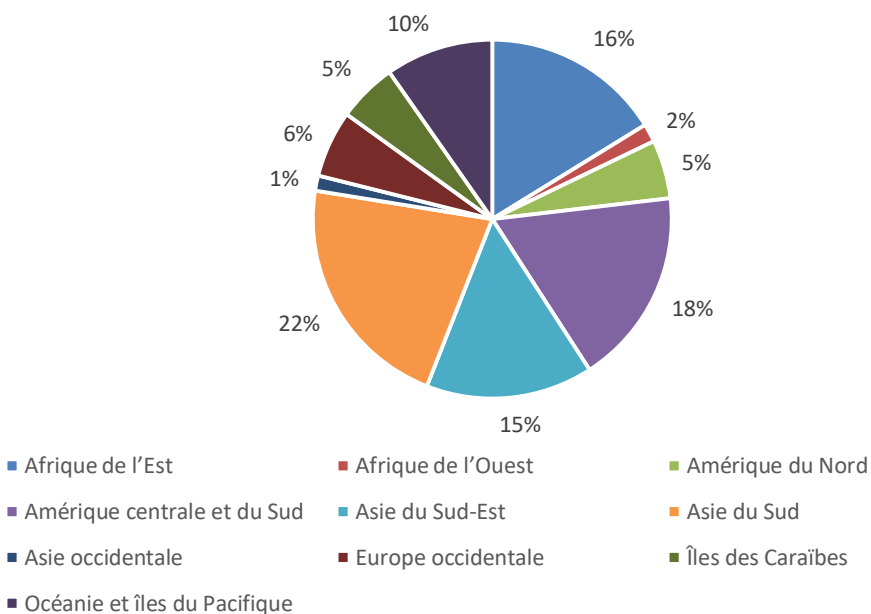


Figure 6 : Répartition des observations au sein des 10 grandes zones géographiques

On note une forte représentation de l'Amérique centrale et du Sud ainsi que de l'Asie du Sud et du Sud-Est. L'Afrique de l'Est, l'Océanie et les îles du Pacifique prennent également une part notable des articles et observations de la base de données. Au contraire, l'Afrique de l'Ouest et l'Asie occidentale forment des zones largement sous-représentées.

2.3.1.4 Type d'étude

Les différentes publications intégrées à la méta-analyse consistent en trois types d'études : transversale, de cohorte et cas-témoins. Le tableau 13 montre la répartition des différents types d'étude.

Type d'étude	Nombre d'articles (part des articles totaux)	Nombre d'observations (part des observations totales)
Cas-Témoins	22 (25%)	582 (33%)
Cohorte	4 (5%)	69 (4%)
Transversale	61 (70%)	1108 (63%)
Total	87	1759

Tableau 13 : Répartition des types d'étude

Les études transversales sont grandement majoritaires. Au contraire, les études de cohorte, nécessitant un suivi dans le temps de l'échantillon étudié sont largement sous-représentées.

2.3.1.5 Méthode diagnostique employée

Il existe une multitude de tests pour le diagnostic de la leptospirose humaine, présentant chacun un certain nombre d'avantages et de limites (cf paragraphe 1.2.5 Diagnostic). Cette diversité de tests est présente au sein des études retenues. Les différents tests ont été regroupés en 9 catégories. La répartition des articles/observations est exposée dans le tableau 14.

Méthode diagnostique employée	Code	Nombre d'articles (part des articles totaux)	Nombre d'observations (part des observations totales)
MAT	MAT	35 (40%)	781 (44%)
ELISA	ELISA	19 (22%)	400 (23%)
Autres tests sérologiques	OtherSero	3 (3%)	47 (3%)
Microscopie	Micro	1 (1%)	13 (1%)
Méthode moléculaire	Mol	1 (1%)	4 (~0%)
Plusieurs tests par individu	Several	6 (7%)	174 (10%)
Différents tests sur des individus distincts	Diff	12 (14%)	253 (14%)
Signes cliniques	ClinSigns	9 (10%)	67 (4%)
Non renseigné	Unknown	2 (2%)	20 (1%)
Total		88*	1759

*L'étude de Morgan *et al.* (2002) apparaît dans les deux catégories « ClinSigns » et « Diff ».

Tableau 14 : Répartition des différentes méthodes diagnostiques employées

On peut noter que dans la majorité des cas, des tests sérologiques sont employés. Le test d'agglutination microscopique (MAT) est ainsi employé seul dans 35 des publications de la base de données. Les tests d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) sur immunoglobulines M et/ou G sont eux utilisés seuls dans 19 articles. D'autres tests sérologiques sont également employés tels que les Lepto-dipstick tests [136], [137], ou l'immuno-fluorescence indirecte [138]. La microscopie en champ sombre est employée dans un seul article [139], tout comme la méthode moléculaire de qPCR [75].

Un grand nombre d'études fait appel à une combinaison de tests (sérologiques, moléculaires, de culture bactérienne) en association sur un même individu ou sur des individus distincts.

Neuf des publications intégrées à l'analyse se fondent sur la présence de signes cliniques évocateurs de leptospirose humaine, éventuellement confirmée sur certains individus-cas par la réalisation d'un test sérologique.

Une étude s'intéresse à la fois aux facteurs de risque de positivité à un test de laboratoire et au développement de signes cliniques [140]. Elle apparaît donc dans deux catégories, ce qui est à l'origine du nombre total d'articles de 88.

2.3.1.6 Catégories et sous-catégories de facteurs de risque

L'ensemble des observations intégrées dans la base de données se répartit quasi équitablement dans les quatre catégories de facteurs de risque définies précédemment : « Activities », « Animals », « Env » et « SocioDemo » (tableau 15).

Code catégorie	Nombre d'observations (part des observations totales)
Activities	523 (30%)
Animals	463 (26%)
Env	268 (15%)
SocioDemo	505 (29%)
Total	1759

Tableau 15 : Répartition des observations au sein des différentes catégories de facteurs de risque d'infection par les leptospires

Code catégorie	Code sous-catégorie	Nombre d'observations (part des observations totales)
Activities	In	33 (2%)
	Out	199 (11%)
	Behaviour	55 (3%)
	WaterAct	151 (9%)
	Protection	56 (3%)
	OtherAct	29 (2%)
Animals	Pet	76 (4%)
	ProdAn	222 (13%)
	Rodents	123 (7%)
	OtherAn	29 (2%)
	AnyAn	13 (1%)
Env	RuralEnv	52 (3%)
	UrbanEnv	15 (1%)
	Climate	56 (3%)
	Dirty	48 (3%)
	House	44 (2,5%)
	Water	44 (2%)
	OtherEnv	9 (1%)
SocioDemo	Gender	44 (2,5%)
	Age	72 (4%)
	IncSan	156 (9%)
	Education	43 (2%)
	Health	131 (7%)
	OtherSD	59 (3%)

Tableau 16 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de premier niveau de facteurs de risque d'infection par les leptospires

Au sein des sous-catégories de facteurs de risque la répartition est beaucoup plus inégale (tableau 16). Les sous-catégories fortement représentées concernent le contact direct ou indirect avec des animaux de production et des rongeurs ou encore des activités professionnelles ou de loisirs d'extérieur et induisant un contact avec les eaux douces de surface ainsi que les conditions financières et sanitaires ou des facteurs en lien avec la santé.

La répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième et troisième niveaux est présentée en annexe (annexes 3 et 4).

2.3.2 Modèles statistiques

Modèle statistique	Code sous-catégorie	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M1 ₁	Out	199	2,15	1,80	2,58
M1 ₂ *	Out	199	1,93	1,60	2,32
	Year2 = B	/	Référence		
	Year2 = A	/	1,75	1,14	2,69
M2 ₁ *	Behaviour	55	1,68	1,32	2,13
M3 ₁	WaterAct	151	2,19	1,87	2,56
M3 ₂ *	WaterAct	151	1,60	1,11	2,30
	Zone = SEAsia	/	Référence		
	Zone = SAsia	/	1,73	1,06	2,82
M3 ₃ *	WaterAct	151	1,77	1,47	2,13
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	1,69	1,27	2,26
M3 ₄ *	WaterAct	151	2,33	1,75	3,09
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = MAT	/	0,64	0,44	0,93
M4 ₁	OtherAct	29	1,42	1,18	1,70
M4 ₂	OtherAct	29	1,35	1,14	1,58
	Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	1,55	1,05	2,28

*Modèle statistique final

Tableau 17 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Activités »

La pratique d'une activité professionnelle à risque ou de loisir d'extérieur (« Out ») multiplie par plus de deux le risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* (modèle M1₁). Le risque associé à ce type d'exposition varie significativement selon l'année de publication des articles (M1₂), avec un risque 75% supérieur dans les études publiées avant 2005, par rapport à celles publiées depuis 2005 (OR = 1,75 ; IC95% : 1,14 - 2,69).

Les activités professionnelles d'intérieur et l'absence d'emploi (« In ») n'ont aucun effet significatif sur le risque d'infection par les leptospires.

Au contraire, les comportements à risque (« Behaviour », M2₁) augmentent de 68% ce risque. Les individus pratiquant des activités aquatiques ou ayant contact avec des eaux douces de surface ou de la boue (« WaterAct ») présentent un risque environ deux fois supérieur d'infection par les leptospires (M3₁). Ce risque est significativement lié à la zone géographique

étudiée (M3₂), au type d'étude mesurant ce risque (M3₃) ainsi qu'à la méthode diagnostique employée pour confirmer les cas d'infection (M3₄). Le risque est ainsi 73% supérieur chez les individus exposés en Asie du Sud, 69% supérieur dans les études cas-témoin et 36% inférieur si le diagnostic employé est la MAT. La considération simultanée de ces modérateurs deux à deux ne permet pas de réduire l'hétérogénéité et aboutit à un des deux modérateurs non significatif, suggérant la présence de colinéarité entre ces modérateurs : les observations pour la sous-population « WaterAct » réalisées en Asie du Sud sont plus souvent des études cas-témoins et utilisent plus souvent les méthodes ELISA. Il n'est donc pas possible de savoir lequel ou lesquels de ces trois modérateurs influence le risque d'infection par les leptospires pour les individus pratiquant ces activités.

Concernant les autres activités, non classées dans ces diverses sous-catégories (« OtherAct »), le risque estimé est significativement associé au modèle statistique utilisé (M4₂) puisqu'il est 55% supérieur dans les modèles multivariés par rapport aux modèles univariés. Aussi, la réalisation de ces autres activités (tâches ménagères, voyages, travail non déclaré) augmente le risque d'infection par les bactéries *Leptospira* de 35% (OR = 1,35 ; IC95% : 1,14 - 1,58) selon le résultat des analyses univariées. Cependant, aucun effet significatif n'est mis en évidence lorsqu'on distingue au sein de ces autres activités les sous-catégories correspondant aux tâches ménagères (« CleanCook ») et aux voyages (« Travels »).

Modèle statistique	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M51*	RiskJob	163	2,11	1,73	2,58
M61	OutLeisure	36	2,00	1,51	2,66
M62*	OutLeisure	36	1,60	1,24	2,06
	Year2 = B	/	Référence		
	Year2 = A	/	2,18	1,32	3,61
M63*	OutLeisure	36	1,65	1,04	2,61
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Diff	/	2,55	1,25	5,20
M71*	Barefoot	28	1,58	1,13	2,20
M81*	TobAlco	18	1,91	1,23	2,96
M91*	WorkEat	9	1,79	1,24	2,58
M101*	OtherAct2	6	1,51	1,30	1,75
M111	SwimBath	55	2,11	1,76	2,54
M112*	SwimBath	55	1,98	1,46	2,69
	Type = CrossSec / Method = ELISA	/	Référence		
	Method = MAT	/	0,65	0,45	0,93
	Type = CaseCon	/	1,70	1,21	2,38
M113*	SwimBath	55	1,77	1,13	2,75
	Zone = SEAsia / Method = ELISA	/	Référence		
	Method = MAT	/	0,56	0,36	0,87
	Zone = SAsia	/	1,97	1,24	3,12
M121	WalkWat	49	2,34	1,81	3,02
M122*	WalkWat	49	3,97	1,57	10,04
	Zone = Caribb / Type = CrossSec / Method = ELISA	/	Référence		
	Method = OtherSero	/	0,19	0,05	0,81
	Type = CaseCon	/	1,83	1,06	3,16
	Zone = SAsia	/	0,40	0,19	0,83
M131*	OtherWat	47	2,06	1,63	2,61
M141*	NonProtect	13	1,61	1,25	2,09

*Modèle statistique final

Tableau 18 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau de la catégorie « Activités »

L'exercice d'une profession à risque (« RiskJob », M51) multiplie le risque d'infection par plus de deux (OR = 2,11 ; IC95% : 1,73 – 2,58).

Le risque associé à la pratique d'une activité de loisir d'extérieur (« OutLeisure ») est plus de deux fois supérieur dans les publications d'avant 2005 par rapport aux plus récentes (M6₂) ou lors d'utilisation de tests diagnostiques différents au sein d'une même étude (M6₃). Aussi, le risque associé à ce facteur (« OutLeisure ») est respectivement de 1,6 (IC95% : 1,24 - 2,06) et de 1,65 (IC95% : 1,04 - 2,61) pour les publications les plus récentes et pour la méthode ELISA (référence des modérateurs des deux modèles M6₂ et M6₃). La considération simultanée de ces deux modérateurs ne permet pas de réduire l'hétérogénéité résiduelle, suggérant la présence de colinéarité entre ceux-ci.

Parmi les comportements à risque, la marche pieds nus (« Barefoot », M7₁), la consommation d'alcool et de tabac (« TobAlco », M8₁) et la consommation de nourriture sur le lieu de travail (« WorkEat », M9₁) sont associées à des risques respectifs de 1,91, 1,58 et 1,79.

La sous-catégorie « OtherAct2 », regroupant le travail non déclaré et le temps de travail hebdomadaire élevé (peu importe la profession), est associée à risque majoré de 51%.

Les baignades dans les eaux naturelles de surface multiplient par plus de deux le risque d'infection (OR = 2,11 ; IC95% : 1,76 – 2,54). Ce risque est légèrement diminué, respectivement à 1,98 et 1,77, lorsque corrigé pour la méthode ELISA et les études de type transversales (M11₂) ou lorsque corrigé pour la méthode ELISA et la zone Asie du Sud Est (M11₃). Toutefois, le modèle tri-varié n'est pas significatif pour au moins un modérateur, montrant que les modèles M11₂ et M11₃ sont liés par de la colinéarité entre les modérateurs inclus dans ces deux modèles.

Le simple fait de marcher dans l'eau (« WalkWat »), est associé à un risque d'infection proche de quatre lorsque corrigé pour la zone Caraïbe, le type d'étude transversal et la méthode ELISA (M12₂).

Les autres types de contacts avec l'eau et activités aquatiques (« OtherWat », M13₁) correspondant à la pêche, au canoë, au lavage de vêtements dans une eau de surface multiplient le risque par 2,06 (IC95% : 1,63 – 2,61).

Enfin, le fait de ne pas porter de vêtements longs ou d'équipements de protection lors de la pratique d'activités à risque (« NonProtect », M14₁) augmente le risque d'infection de 60% (OR = 1,61 ; IC95% : 1,25 – 2,09).

Modèle statistique	Code sous-catégorie de troisième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M15 ₁	AnCont	68	1,94	1,43	2,61
M15 ₂ *	AnCont	68	4,55	1,99	10,44
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,21	0,05	0,96
	Zone = EAfrica	/	0,29	0,10	0,83
	Zone = Wasia	/	0,23	0,06	0,89
M16 ₁	Field	47	1,86	1,34	2,60
M16 ₂ *†	Field	44	1,46	1,15	1,86
M17 ₁ *	TownServ	11	1,39	1,03	1,86
M18 ₁ *	OtherRiskJob	37	2,98	2,08	4,27
M19 ₁ *	Gardening	12	2,42	1,31	4,49
M20 ₁	CampingWood	14	2,22	1,71	2,88
M20 ₂ *	CampingWood	14	1,75	1,40	2,20
	Year2 = B	/	Référence		
	Year2 = A	/	1,54	1,08	2,19
M20 ₃ *	CampingWood	14	1,88	1,55	2,28
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	1,73	1,12	2,66
M20 ₄ *	CampingWood	14	1,87	1,42	2,47
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Diff	/	1,72	1,04	2,84
M21 ₁ *	Hunting	8	2,82	1,61	4,94
M21 ₂ *	Hunting	8	2,34	1,46	3,74
	Year2 = B	/	Référence		
	Year2 = A	/	3,22	1,11	9,28

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 19 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau de la catégorie « Activités »

Parmi les professions à risque, celles étant à l'origine d'un contact avec les animaux (« AnCont ») sont associées à un risque de 1,94 (M15₁). Cependant, il faut noter un fort effet de la zone géographique étudiée. Corrigé pour la zone Caraïbe (référence du modèle M15₂) il est ainsi de 4,55 (IC95% = 1,99 – 10,44). Il est respectivement, 79%, 71% et 77% inférieur en Asie du Sud-Est, Afrique de l'Est et Asie occidentale. La réalisation de tâches agricoles (« Field ») majore le risque d'infection de 46%, après analyse de sensibilité et retrait

d'observations aberrantes du modèle (M16₂). Les employés de services municipaux et professionnels du bâtiment (« TownServ », M17₁) sont soumis à un risque de 1,39 (IC95% : 1,03 – 1,86). Enfin, les autres professions à risque (« OtherRiskJob », M18₁) telles que les professions médicales et les militaires notamment, sont sujettes à un risque d'infection multiplié par près de trois (OR = 2,98, IC95% : 2,08 – 4,27).

Au sein des activités de loisir d'extérieur, le jardinage (« Gardening », M19₁) multiplie le risque d'infection par un facteur 2,42. Les activités de loisirs à la campagne, en forêt ainsi que le camping (« CampingWood ») augmentent le risque d'infection de 122% (M20₁). Ce risque est significativement dépendant de l'année de publication de l'étude (M20₂), du type d'étude réalisée (M20₃) ainsi que du test diagnostique utilisé (M20₄). Le risque est ainsi 54% supérieur dans les études publiées avant 2005 par rapport aux plus récentes, 73% supérieur dans les études cas-témoin par rapport aux études transversales et 72% supérieur si plusieurs tests différents sont employés en comparaison à l'ELISA. Les modèles bivariés n'étant pas significatifs pour au moins un des modérateurs, il existe de la colinéarité liant ces trois modérateurs. Il n'est donc pas possible de distinguer l'influence de ces modérateurs sur le risque d'infection lors d'exposition à ces activités (« CampingWood »). Enfin, la chasse (« Hunting », M21₂) est associée à un risque corrigé pour les études publiées après 2005 de 2,34 (IC95% : 1,46 – 3,74).

Modèle statistique	Code sous-catégorie	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M22 ₁ *	Pet	76	1,29	1,07	1,55
M23 ₁	ProdAn	222	1,66	1,38	2,00
M23 ₂ *	ProdAn	222	3,47	1,76	6,82
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,37	0,16	0,84
	Zone = CSAm	/	0,37	0,16	0,85
	Zone = EAfrica	/	0,44	0,20	0,99
M23 ₃ *	ProdAn	222	1,48	1,19	1,85
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	1,50	1,01	2,22
M24 ₁ *	Rodents	123	2,12	1,71	2,63
M25 ₁	OtherAn	29	1,34	1,20	1,49
M25 ₂ *	OtherAn	29	1,29	1,16	1,44
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	4,29	1,95	9,42
	Type = Cohort	/	26,27	2,70	255,34
M26 ₁	AnyAn	13	1,50	1,11	2,04
M26 ₂ *	AnyAn	13	6,71	1,99	22,60
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,18	0,05	0,63
	Zone = SAsia	/	0,17	0,05	0,61

*Modèle statistique final

Tableau 20 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Animals »

Le contact avec des animaux de compagnie (« Pet », M22₁) augmente de 29% le risque d'infection.

Le contact avec des animaux de production (« ProdAn ») est associé à un risque corrigé de 3,47 pour la zone des Caraïbes (M23₂) et de 1,48 pour les études transversales (M23₃). Les modèles M23₂ et M23₃ sont liés par de la colinéarité entre les deux modérateurs, le modèle bivarié n'étant pas significatif.

L'exposition directe ou indirecte aux rongeurs (« Rodents », M24₁) est à l'origine d'un risque majoré de 112% (OR = 2,12, IC95% : 1,71 – 2,63).

Le contact avec les autres espèces animales, principalement sauvages (« OtherAn »), est associé à un risque de 1,29, corrigé pour les études transversales (M25₂). Ce risque est multiplié respectivement par 4,29 et 26,27 dans les études cas-témoins et de cohorte.

On observe également que la catégorie correspondant aux animaux dont l'espèce n'est pas précisée dans l'étude (« AnyAn ») est associée à un risque corrigé pour la zone Caraïbe (référence du modèle M26₂) de 6,71 (IC95% : 1,99 – 22,60). Ce risque, si exposé, est significativement plus faible de 82% en Asie du Sud-Est et 83% en Asie du Sud.

Modèle statistique	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M27 ₁ *	Cat	21	1,24	1,00	1,52
M28 ₁	AnyPet	15	1,73	1,13	2,64
M28 ₂ *	AnyPet	15	3,06	1,41	6,63
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,23	0,06	0,88
M29 ₁	Mono	62	1,51	1,14	2,00
M29 ₂ *	Mono	62	3,90	1,82	8,35
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,26	0,09	0,71
	Zone = CSAm	/	0,27	0,10	0,77
	Zone = EAfrica	/	0,27	0,10	0,72
M30 ₁	Poly	75	1,63	1,26	2,11
M30 ₂ *†	Poly	74	1,52	1,21	1,91
M31 ₁	Dead	25	1,37	1,21	1,54
M31 ₂ *†	Dead	23	1,31	1,15	1,48
M32 ₁	AnExcreta	44	1,58	1,23	2,04
M32 ₂ *	AnExcreta	44	4,39	2,49	7,74
	Method = ELISA / Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	0,84	0,72	0,98
	Method = Diff	/	0,29	0,14	0,58
	Method = MAT	/	0,33	0,19	0,58
	Method = Micro	/	0,33	0,18	0,59
M33 ₁	AnyProdAn	16	1,94	1,20	3,13
M33 ₂ *†	AnyProdAn	15	11,53	3,07	43,25
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Diff	/	0,08	0,02	0,35
	Method = MAT	/	0,17	0,04	0,68

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 21 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau de la catégorie « Animals »

Au sein de ces animaux de compagnie, aucun effet significatif n'a été observé concernant le contact avec les chiens. Le contact avec les chats (« Cat », M27₁) augmente en revanche le risque d'infection par les leptospires de 24%. La catégorie « AnyPet », correspondant aux observations ne distinguant pas les différentes espèces d'animaux de compagnie, est associée à un risque corrigé pour la zone Caraïbe de 3,06. Il est 77% plus faible en Asie du Sud-Est.

L'exposition aux animaux de production monogastriques (porc, cheval) et à la volaille (« Mono ») augmente le risque d'infection de 51% (M29₁). Le risque corrigé pour la zone Caraïbe (référence du modèle M29₂) est de 3,90 (IC95% : 1,82 – 8,35). Il est significativement plus faible en Asie du Sud-Est, Afrique de l'Est et en Amérique centrale et du Sud. Le risque associé au contact avec les polygastriques (« Poly ») est de 1,52 (IC95% : 1,21 – 1,91) après analyse de sensibilité et retrait de valeurs aberrantes du modèle (M30₂). Le contact avec des cadavres et organes animaux (« Dead », M31₂) majore le risque d'infection de 31%. Celui avec des fèces ou urines animales (« AnExcreta ») est associé à un risque corrigé pour l'ELISA et un modèle d'analyse univarié de 4,39 (M32₂). Il est 16% plus faible lors d'analyses multivariées, 71% inférieur si différents tests sont employés dans l'étude et 67% inférieur pour la MAT ou pour un diagnostic par microscopie. La catégorie « AnyProdAn », correspondant aux observations d'études ne distinguant pas les différentes espèces d'animaux de production, est associée à un risque corrigé pour l'ELISA de 11,53 (M33₂). Il est respectivement 92% et 83% plus faible pour différents tests diagnostiques employés dans une même étude et pour la MAT.

Modèle statistique	Code sous-catégorie de troisième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M34 ₁ ‡	Pig	37	1,30	0,94	1,79
M34 ₂ *	Pig	37	3,42	1,45	8,08
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,29	0,10	0,83
	Zone = CSAm	/	0,25	0,08	0,83
	Zone = EAfrica	/	0,25	0,09	0,72
M35 ₁ *	Poultry	16	1,53	1,10	2,11
M36 ₁	Horse	9	1,97	1,37	2,83
M36 ₂ *	Horse	9	15,11	2,29	99,86
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = CSAm	/	0,11	0,01	0,91
	Zone = WEur	/	0,08	0,01	0,79
M36 ₃ *	Horse	9	1,55	1,28	1,87
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	2,29	1,32	3,99

*Modèle statistique final

‡Modèle proche de la significativité

Tableau 22 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau de la catégorie « Animals »

Parmi les monogastriques, le contact avec des porcs (« Pig ») est associé à un risque corrigé pour la zone Caraïbe (référence du modèle M34₂) de 3,42 (IC95% : 1,45 - 8,08). Ce risque est moindre de 71% et 75% respectivement en Asie du Sud-Est d'une part, et en Amérique centrale et du Sud ou en Afrique de l'Est d'autre part. Le contact avec des volailles (« Poultry », M35₁) majore le risque d'infection de 53%. Le risque corrigé pour la zone Caraïbe (référence du modèles M36₂) associé au contact avec le cheval (« Horse ») est de 15,11. Ce risque est diminué de 89% et 92% respectivement en Asie du Sud-Est et en Europe occidentale. Le risque associé au cheval corrigé pour les études transversales est de 1,55. Il est 2,29 fois supérieur dans les études cas-témoins (M36₃). Le modèle bivarié associant les deux modérateurs des modèles M36₂ et M36₃ (« Zone » et « Type ») n'est pas significatif pour la zone géographique suggérant la présence de colinéarité entre ces modérateurs. Il est donc impossible de savoir lequel de ces deux modérateurs influence le risque d'infection par les leptospires chez les individus en contact avec des chevaux.

Au sein des polygastriques, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les bovins et les petits ruminants (ovins et caprins). Ces catégories n'ont donc pas été distinguées et n'ont pas fait l'œuvre de modèles statistiques.

Modèle statistique	Code sous-catégorie	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M37 ₁	Climate	56	1,72	1,31	4,96
M37₂*†	Climate	55	1,60	1,26	2,04
M38 ₁	RuralEnv	52	1,93	1,54	7,04
M38₂*	RuralEnv	52	3,95	1,72	9,06
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = SEAsia	/	0,23	0,07	0,69
M38₃*	RuralEnv	52	1,77	1,19	2,65
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Several	/	4,94	1,44	16,88
M39 ₁	DirtyRisk	45	1,67	1,37	2,02
M39₂*	DirtyRisk	45	1,35	1,08	1,68
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	1,60	1,13	2,28
M40 ₁	HouseRisk	26	1,70	1,29	2,25
M40₂*	HouseRisk	26	1,47	1,22	1,78
	Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	2,98	1,69	5,25
M41 ₁	OtherEnv	9	2,67	1,36	18,24
M41₂*†	OtherEnv	8	5,07	2,73	9,42
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	0,31	0,11	0,83
M41₃*†	OtherEnv	8	5,57	3,56	8,71
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Diff	/	0,17	0,07	0,43

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 23 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « Env »

Parmi les facteurs environnementaux, la catégorie « Climate » regroupant l'exposition à un climat pluvieux et l'exposition à des inondations, est associée à un risque d'infection majoré de 60% (M37₂).

L'exposition à un environnement rural (« RuralEnv ») est associée à un risque d'infection par les leptospires élevé pour la zone Caraïbe (OR = 3,95 ; IC95% : 1,72 – 9,06) (M38₂). Ce risque est également cinq fois plus important dans les études employant plusieurs tests diagnostiques pour distinguer les cas des témoins par rapport à celles employant les techniques ELISA, pour

lequel il est de 1,77 (M38₃). Le modèle bivarié associant les deux modérateurs des modèles M38₂ et M38₃ n'est pas significatif.

L'insalubrité de l'environnement proche du domicile « DirtyRisk » est associée à un risque corrigé pour les études transversales de 1,35 (M39₂). Ce risque est 60% supérieur dans les études cas-témoins.

La catégorie « HouseRisk », regroupe la présence du domicile dans un point bas (« Low ») et la nature précaire des matériaux de construction du foyer (« Precarious »). Elle est associée à un risque corrigé pour les analyses univariées de 1,47 (M40₂). Cette valeur est quasiment triplée pour les analyses multivariées.

Les autres caractéristiques environnementales (« OtherEnv ») telles que la présence avérée de leptospires pathogènes dans l'environnement ou la propreté du foyer sont associées à un risque de 2,67 (M41₁). Ce risque est significativement lié au type d'étude réalisée (M41₂) et au test diagnostique employé (M41₃). Le risque est ainsi 69% inférieur dans les études cas-témoins par rapport aux études transversales (OR = 5,07 ; IC95% : 2,73 – 9,42), 83% inférieur si différents tests sont employés par rapport à l'ELISA (OR = 5,57 ; IC95% = 3,56 – 8,71). La considération simultanée de ces deux modérateurs aboutit à un des deux modérateurs non significatif, traduisant la présence de colinéarité entre eux. Il n'est donc pas possible de savoir lequel de ces deux modérateurs influence le risque d'infection chez les individus exposés à ce type d'environnement (« OtherEnv »).

Modèle statistique	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M42 ₁	Rural	32	2,49	1,87	3,32
M42 ₂ *†	Rural	28	3,58	2,01	6,37
	Zone = Caribb / Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	0,69	0,54	0,88
	Zone = EAfrica	/	0,42	0,20	0,89
M42 ₃ *	Rural	32	2,23	1,73	2,89
	Type = CrossSec / Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	0,73	0,58	0,91
	Type = CaseCon	/	2,60	1,49	4,54
M43 ₁ *	Farms	9	1,52	1,21	1,92
M44 ₁ *	Flooding	38	1,47	1,12	1,93
M45 ₁	Rain	18	2,59	1,38	4,86
M45 ₂ *†	Rain	16	1,72	1,17	2,54
M46 ₁ *	Trash	30	1,58	1,30	1,91
M47 ₁ *	InlandWat	42	1,63	1,23	2,17

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 24 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de deuxième niveau de facteurs de risque de la catégorie « Env »

Au sein de la catégorie « RuralEnv », trois sous-catégories ont été distinguées : la zone de vie définie explicitement comme rurale (« Rural »), la présence de végétation développée autour du logement ou du lieu de travail (« Vegetation ») et la présence de champs cultivés et/ou d'élevages à proximité du foyer ou du lieu de travail (« Farms »). La sous-catégorie « Rural » est associée à un risque corrigé pour la zone Caraïbe et pour les analyses univariées de 3,58 (M42₂) et de 2,23 lorsque corrigé pour les études transversales et les analyses univariées (M42₃). Le modèle associant ces trois modérateurs n'améliore pas l'hétérogénéité résiduelle et aboutit à au moins un des trois modérateurs non significatif. La présence de fermes (« Farms », M43₁) à proximité du domicile augmente le risque d'infection de 52%. Aucun effet significatif n'a été mis en évidence pour la sous-catégorie « Vegetation ».

Au sein des caractéristiques climatiques on distingue l'exposition à des inondations (« Flooding », M44₁) et l'exposition à un climat pluvieux (« Rain », M45₂) associées à des risques respectifs de 1,47 et 1,72.

La présence de déchets accumulés ou d'une décharge à ciel ouvert à proximité du foyer (« Trash », M46₁) majore le risque d'infection par les leptospires de 58% (OR = 1,58, IC95% : 1,30 – 1,91)

Enfin, la présence d'eaux douces de surface à proximité du domicile (« InlandWat », M47₁) majore le risque d'infection de 63%.

Modèle statistique	Code sous-catégorie de troisième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M48 ₁ *	NearOS	15	2,12	1,33	3,36
M49 ₁ *	High	6	0,99	0,98	0,99
M50 ₁	Low	6	1,82	1,16	2,84
M50 ₂ *	Low	6	1,53	1,21	1,95
	Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	2,44	1,32	4,48
M51 ₁	Precarious	20	1,72	1,23	2,39
M51 ₂ *†	Precarious	18	1,36	1,11	1,66

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 25 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de troisième niveau de facteurs de risque de la catégorie « Env »

La proximité du domicile avec un égout à ciel ouvert (« NearOS », M48₁) augmente le risque d'infection de 112% (OR = 2,12 ; IC95% : 1,33 – 3,36). La situation du foyer sur un point haut à l'échelle de la commune (« High », M49₁) ne diminue le risque d'infection que de 1%. Au contraire, le risque associé à la situation du foyer dans un point bas (« Low ») corrigé pour les analyses univariées est de 1,53. Il est multiplié par un facteur 2,44 dans les analyses multivariées (M50₂). La nature précaire des matériaux de construction du domicile (« Precarious », M51₂) augmente le risque d'infection de 36%.

Modèle statistique	Code sous-catégorie	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M52 ₁	HealthRisk	106	2,69	1,88	3,87
M52 ₂ *	HealthRisk	106	2,01	1,30	3,10
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	2,27	0,31	16,53
M53 ₁ *	HealthProtector	25	0,62	0,44	0,88
M54 ₁	OtherSD	59	1,42	1,13	1,79
M54 ₂ *	OtherSD	59	1,37	1,10	1,69
	Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	1,22	1,05	1,42

*Modèle statistique final

Tableau 26 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo »

Les facteurs liés à la santé ont un effet significatif sur le risque d'infection. La catégorie « HealthRisk » regroupant la présence de lésions cutanées et d'une mauvaise hygiène corporelle (« SkinLesions »), la présence de maladie concomitante ou antérieure (« Illness ») et le contact avec des cas avérés de leptospirose (« CasContact ») est associée à un risque corrigé pour les études transversales de 2,01 (IC95% : 1,30 – 3,10). Ce risque est multiplié par un facteur 2,27 dans les études cas-témoins (M52₁). A l'inverse, la catégorie « HealthProtector » regroupant l'absence ou un faible nombre de lésions cutanées et une bonne hygiène corporelle (« FewSkinLesions ») ainsi que la prise d'un traitement antibiotique (« Trt ») est associée à un risque minoré de 38%.

La catégorie des autres données socio-démographiques (« OtherSD ») correspondant à l'appartenance ethnique (« Ethnicity »), au quartier de résidence (« District ») et aux caractéristiques génotypiques (« Genotype ») notamment, est associée à un risque corrigé pour les analyses univariées de 1,37. Il est 22% supérieur pour les analyses multivariées (M54₂).

Modèle statistique	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Nombre d'observations	Odds Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M55 ₁	Male	37	1,71	1,44	2,02
M55 ₂ *	Male	37	2,61	1,33	5,12
	Zone = Caribb	/	Référence		
	Zone = WEur	/	0,29	0,10	0,79
M56 ₁ *	Age2	46	1,28	1,06	1,53
M57 ₁	LowEd	26	1,85	1,39	2,47
M57 ₂ *	LowEd	26	2,83	1,96	4,08
	Method = ELISA	/	Référence		
	Method = Diff	/	0,51	0,28	0,94
	Method = MAT	/	0,52	0,32	0,86
M58 ₁	SkinLesions	58	2,85	1,95	4,16
M58 ₂ *	SkinLesions	58	1,98	1,23	3,21
	Type = CrossSec	/	Référence		
	Type = CaseCon	/	2,35	1,11	4,95
M59 ₁	Illness	37	2,21	1,09	4,48
M59 ₂ *	Illness	37	2,55	1,29	5,03
	Zone = SEAsia	/	Référence		
	Zone = EAfrica	/	0,25	0,10	0,62
	Zone = Pacific	/	14,22	3,00	67,30
M60 ₁	Trt	15	0,49	0,37	0,65
M60 ₂ *†	Trt	14	0,53	0,40	0,71
M61 ₁ *	Ethnicity	18	1,63	1,13	2,35
M62 ₁	District	20	1,58	1,14	2,18
M62 ₂ *	District	20	2,42	1,66	3,52
	Zone = SEAsia	/	Référence		
	Zone = CSAm	/	0,48	0,31	0,76
	Zone = EAfrica	/	0,42	0,24	0,73

*Modèle statistique final

†Retrait d'observation(s) après analyse de sensibilité

Tableau 27 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de deuxième niveau de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo »

L'appartenance au sexe masculin (« Male ») est associée à un risque plus fort d'infection de 71% (OR = 1,71 ; IC95% : 1,44 – 2,02) (M55₁). Mais ce risque varie significativement selon la zone géographique étudiée. Ainsi le risque corrigé pour la zone Caraïbe est de 2,61. Il est 71% inférieur en Europe occidentale.

Les individus âgés de plus de 40 ans (« Age2 », M56₁) ont un risque 38% plus élevé d'être infectés par des leptospires.

Par ailleurs, un niveau d'éducation bas (« LowEd ») est associé à un risque corrigé pour la méthode ELISA de 2,83 (IC95% : 1,96 – 4,08). Il est quasiment 50% plus faible dans le cas d'emploi de la MAT ou de différents tests au sein d'une même étude (M57₂).

La présence de lésions cutanées et la mauvaise hygiène corporelle (« SkinLesions ») sont associées à un risque corrigé pour les études transversales de 1,98 (M58₂). Les individus souffrant ou ayant souffert d'une autre maladie présentent un risque d'infection de 2,55 en Asie du Sud-Est. Ce risque est moindre de 75% en Afrique de l'Est, mais multiplié par un facteur 14,22 en région Pacifique (M59₂). La prise d'un traitement antibiotique (« Trt », M60₂) diminue le risque d'infection de 47%.

Enfin les catégories « Ethnicity », décrivant l'appartenance ethnique et « District », décrivant le quartier de résidence, ne permettent pas tirer de conclusion claire, puisqu'elles regroupent des ethnies et quartiers divers, sans critère particulier permettant de les différencier d'autres ethnies ou quartiers.

Modèle statistique	Code sous-catégorie de troisième niveau	Nombre d'observations	Odd Ratio	Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95%	Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95%
M63 ₁ *	LowInc	16	1,95	1,52	2,50
M64 ₁	GoodSan	21	0,72	0,57	0,92
M64 ₂ *	GoodSan	21	0,81	0,66	0,99
	Model = U	/	Référence		
	Model = M	/	0,53	0,35	0,83
M65 ₁ *	BadSan	90	1,39	1,09	1,77

*Modèle statistique final

Tableau 28 : Modèles statistiques significatifs des sous-catégories de troisième niveau de facteurs de risque de la catégorie « SocioDemo »

Les basses couches sociales présentent un risque plus élevé d'infection que les autres. En effet, un faible revenu (« LowInc », M63₁) et de mauvaises conditions sanitaires (« BadSan », M65₁) sont associés respectivement à des risques de 1,95 (IC95% : 1,52 – 2,50) et 1,39 (IC95% : 1,09 – 1,77). A l'inverse, des conditions sanitaires favorables (« GoodSan ») telles que l'eau courante potable à domicile ou la présence de toilettes dans le foyer par exemple, diminuent le risque d'infection de 19% pour les analyses univariées. Le risque corrigé pour les analyses multivariées est 47% plus faible que pour les analyses univariées (M64₂).

3 Discussion

3.1 Méthodes utilisées

La méta-analyse proposée dans ce document est réalisée selon les recommandations PRISMA. Les modèles à effets mixtes ont été favorisés dans notre cas, dans la mesure où plusieurs données issues de la même étude étaient mobilisées dans la même régression. Les différentes étapes de la méta-analyse ont été respectées et les modèles finaux proposés apparaissent robustes, malgré certaines limites d'interprétation.

L'ajout de modérateurs dans les modèles a permis une baisse de l'hétérogénéité (mesurée par les changements de l'indicateur σ^2), et ce pour plusieurs sous-catégories de facteurs de risque. Une analyse de sensibilité a été réalisée pour chacun des modèles univariés et multivariés présentés dans ce document permettant dans certains cas de réduire encore davantage l'hétérogénéité résiduelle des modèles.

La composition de la base de données a conduit à ignorer une partie des résultats de la littérature, dans la mesure où ceux-ci n'étaient pas présentés sous la forme d'odds ratio, risques relatifs ou prévalence ratios associés à un intervalle de confiance à 95% (aucun autre indicateur de variance n'étant présenté dans les articles issus des recherches bibliographiques). En outre, seuls les articles disponibles *via* les licences de l'ENVT en langue anglaise ont été pris en compte. Toutefois, la puissance de cette méta-analyse reste élevée, en compilant les résultats de 87 études, soit 1759 observations distinctes. Cette multitude de données a cependant conduit à une réelle difficulté de classification des divers facteurs de risque étudiés dans chaque publication.

Ainsi, la répartition en catégories et sous-catégories imbriquées de facteurs de risque qui a été réalisée dans notre étude revêt un caractère intéressant de classification. Cependant, elle mène à une certaine redondance dans les résultats exposés puisque chaque sous-catégorie porte une information identique à une partie de la catégorie dans laquelle elle s'insère. Par ailleurs, certaines catégories ne sont pas interprétables en tant que telles, puisque comprenant des facteurs à la fois protecteurs et à risque vis-à-vis de l'infection par les bactéries du genre *Leptospira* (exemples : « Protection », « Income », « Sanitary », « Education », « Health », « OSewer », « Elevation »...). Ces dernières catégories n'ont d'ailleurs pas fait l'objet de modèles statistiques présentés dans ce document. En outre, la diversité des tests de laboratoire employés dans les études retenues a posé également un problème de classification avec la

création des classes « Several » et « Diff » ne portant pas une information claire et aisément interprétable puisque regroupant différents tests.

3.2 Description des données

L'ensemble des données recueillies se répartit sur 35 ans (de 1985 à 2019), permettant ainsi d'évaluer l'évolution dans le temps des divers facteurs de risque de la maladie mais aussi des méthodes de réalisation des études. Au sein de notre étude, les publications récentes sont largement majoritaires, pouvant traduire à la fois une préoccupation grandissante vis-à-vis de la leptospirose ou une évolution dans la réalisation des études épidémiologiques, se rapprochant davantage de nos critères de sélection.

En outre, ces données représentent 40 territoires ou pays distincts, répartis sur 4 continents différents. La répartition des articles et observations est cependant relativement inégale. Cette répartition reflète en partie la géographie de la leptospirose. Effectivement, l'incidence de la maladie et donc la préoccupation à son égard est supérieure dans les régions tropicales et où les conditions sanitaires sont favorables à la transmission de l'infection. Néanmoins, on note une absence de représentation dans notre étude de certaines régions du globe, notamment une grande part du continent africain. Cette sous-représentation n'est pas uniquement dû au biais de sélection des articles de notre étude et est mis en avant dans d'autres publications [127].

3.3 Résultats

La grande majorité des sous-catégories de facteurs de risque testées donnent des résultats significatifs dans les modèles à effets mixtes employés. En effet, la plupart des publications intégrées dans notre méta-analyse ont des résultats significatifs.

Les facteurs de risque identifiés dans cette étude se répartissent dans chacune des 4 classes de facteurs distinguées : les activités et comportements individuels (« Activities »), les contacts avec les animaux (« Animals »), les caractéristiques de l'environnement à grande ou plus petite échelle (« Env ») ainsi que les caractéristiques socio-démographiques et de santé des individus étudiés (« SocioDemo »). Cette répartition illustre bien la complexité de l'épidémiologie de la leptospirose humaine et la nécessité d'une gestion intégrée, bien résumée par le concept « OneHealth », de tous ces facteurs dans la prévention de la maladie [76].

La majorité des facteurs de risque ayant trait aux activités professionnelles ou de loisir et comportements individuels se révèle être significativement associée à l'infection par les

bactéries du genre *Leptospira*. Ainsi les activités professionnelles à risque (OR = 2,11 ; IC95% : 1,73 – 2,58) telles que les métiers induisant un contact avec des animaux (éleveurs, vétérinaires ...), les professions agricoles, les métiers d'éboueur, d'égoutier, de forestier, les employés de services municipaux, les militaires ou encore les professions de santé sont à risque vis-à-vis de la leptospirose. Cette association entre certaines activités professionnelles et l'infection par les leptospires est reconnue mondialement, et est même un des facteurs de risque principaux dans les pays développés et de climat tempéré où l'exposition dans le domaine domestique est faible [10]. Les activités de loisirs d'eau douce (pêche, canoë, triathlon, canyoning...) dont la pratique s'est beaucoup développée ces 20 dernières années [42], sont également à risque (OR = 2,19 ; IC95% : 1,87 – 2,56). Notre étude révèle d'ailleurs que l'immersion dans l'eau n'est pas nécessaire puisque le simple fait de marcher dans l'eau est suffisant pour majorer le risque d'infection (OR = 2,34 ; IC95% : 1,81 – 3,02). Par ailleurs, le jardinage, la chasse et tout type d'activité extérieure sont également à risque. Toutes ces activités sont effectivement susceptibles d'induire un contact direct ou indirect (*via* l'eau ou le sol contaminé) avec l'urine d'un animal excréteur de leptospires. En outre, la marche pieds nus (OR = 1,58 ; IC95% : 1,13 – 2,20), favorisant l'apparition de lésions cutanées sur les pieds en contact direct un sol potentiellement contaminé, est un comportement à risque, surtout dans les zones d'endémie. Autres comportements favorisant l'infection, la prise de repas sur le lieu de travail et la consommation d'alcool et de tabac, majorent certainement la probabilité de contact des mains souillées, lors d'activités professionnelles à risque, avec la muqueuse orale. Enfin, bien que le port d'équipements protecteurs ne soit pas un facteur protecteur significatif dans notre étude, l'absence de port de ces équipements ou du moins de vêtements longs et couvrants lors d'activités professionnelles ou de loisirs à risque augmente le risque d'infection de 60%, d'autant plus si les individus présentent des lésions cutanées. La prise en compte de ces données revêt un intérêt considérable dans la prévention de la maladie, notamment au sein du milieu professionnel.

Le contact direct avec les animaux représente une voie de contamination majeure chez l'homme vis-à-vis de la leptospirose, maladie zoonotique. Ainsi, notre étude révèle un risque significativement supérieur d'infection lors de contact avec toutes les catégories animales testées (animaux domestiques de production et de compagnie mais aussi animaux sauvages dont les rongeurs). Seul le chien n'est pas associé à un risque significatif. De ce fait, bien que les rongeurs constituent un réservoir majeur pour la leptospirose humaine [74], du fait de leur statut de porteurs, souvent asymptomatiques, et excréteurs d'une multitude de sérovars de leptospires et de leur présence dans une grande variété d'environnements, parfois à forte proximité des

habitations et lieux d'activités humaines, il convient également de prendre en compte le risque associé au contact avec d'autres espèces. Ces résultats sont en accord avec d'autres études, mettant en avant le rôle prépondérant des animaux d'élevage dans le cycle de transmission des leptospires à l'homme, au sein de certains environnements ruraux notamment [75].

Parmi les facteurs environnementaux, notre étude révèle que la vie en zone rurale augmente le risque d'infection par des leptospires (OR = 1,93 ; IC95% : 1,54 – 7,04). Les zones rurales constituent en effet un lieu où la présence de la faune domestique et sauvage est plus importante et où les activités d'élevage et d'agriculture, activités à risque, sont plus développées. A l'inverse, cette méta-analyse ne met pas en évidence de lien entre l'environnement urbain et l'infection par les bactéries *Leptospira*.

En outre, les climats pluvieux et favorables aux inondations majorent également le risque d'infection, participant à la répartition géographique de la maladie, davantage concentrée dans les régions tropicales du globe. L'insalubrité du milieu de vie, particulièrement criante dans les zones de bidonvilles où la prévalence de la maladie et les épidémies sont nombreuses, est également un facteur de risque notoire. Cette insalubrité est à mettre en lien avec l'exposition aux rongeurs (principalement aux rats) dont le risque a été démontré. La prévention de la maladie nécessite donc de porter un intérêt particulier aux populations défavorisées, comme le démontrent également les risques associés à un faible niveau d'éducation (OR = 1,85 ; IC95% : 1,39 – 2,47), à de faibles revenus (OR = 1,95 ; IC95% : 1,52 – 2,50) et à l'absence d'accès à l'eau potable et autres installations sanitaires (OR = 1,39 ; IC95% : 1,09 – 1,77). Les mesures éducatives sur la connaissance des voies de contamination et les comportements à éviter sont ainsi essentielles. De plus, cette étude souligne l'intérêt protecteur d'une antibioprofylaxie vis-à-vis de l'infection. Cette solution peut être envisagée à l'échelle individuelle lors de pratique ponctuelle d'activités à risque (activités de loisir) ou sur des populations à risque en conséquence d'événements climatiques tels que des inondations par exemple. Cependant, il est nécessaire de rappeler que l'utilisation d'antibiotiques à visée prophylactique doit être extrêmement raisonnée en raison des risques de développement de résistances bactériennes, sujet majeur de préoccupation en santé humaine et animale.

Par ailleurs, notre étude met en évidence, un risque majoré d'infection chez l'homme par rapport à la femme, probablement en lien avec une exposition supérieure aux activités à risque. Enfin, l'utilisation dans beaucoup d'études de tests sérologiques et le temps de persistance des anticorps anti-leptospires dans l'organisme dépassant plusieurs mois à années, expliquent très certainement le risque associé à la catégorie d'âge dépassant 40 ans, la probabilité d'avoir été exposé à des leptospires augmentant avec l'âge.

L'ajout de modérateurs dans nos modèles statistiques permet de mettre en évidence l'effet de certaines covariables d'intérêt. Un des effets se dégageant de ces modèles multivariés est celui de l'année de publication de l'étude. Ainsi, pour plusieurs catégories de facteurs de risque appartenant au domaine des activités professionnelles et de loisirs, le risque estimé est jusqu'à plus de trois fois supérieur dans les études publiées avant 2005 par rapport aux plus récentes. Cette observation peut correspondre à une diminution du risque au cours du temps, associée à une meilleure prévention vis-à-vis de l'infection (meilleure connaissance des sources et voies d'infection humaine, antibioprophylaxie lors de risque d'exposition prévisible, port d'équipements protecteurs lors de pratique d'activités à risque). Elle peut aussi traduire une évolution dans la réalisation des études et ainsi dans l'estimation du risque (méthode de sélection et taille de l'échantillon d'individus étudiés, tests diagnostiques employés et seuil de positivité choisi...).

D'un point de vue géographique on observe deux effets principaux de la covariable « Zone ». D'une part, on note un risque significativement plus élevé en région Caraïbe lors de contact avec des animaux et lors de vie en environnement rural. Cette observation pourrait traduire l'existence de pratiques d'élevage à risque ou encore une prévalence supérieure de l'infection par les leptospires des animaux d'élevage dans cette zone. D'autre part, notre étude met en évidence un risque significativement plus fort en Asie du Sud par rapport à l'Asie du Sud-Est lors de contacts avec l'eau, pouvant indiquer un niveau de contamination supérieur de l'environnement en Asie du Sud ou de pratiques dans cette région du globe associées à un risque d'infection plus élevé.

Concernant les méthodes diagnostiques employées, plusieurs des modèles multivariés de notre étude mettent en lumière une surestimation du risque lors d'utilisation d'une technique ELISA par rapport à la MAT. Malgré son statut de test de référence, certaines études tendent à montrer une faible sensibilité de la MAT [94], d'autant plus que certaines des publications retenues dans notre méta-analyse n'utilisent cette technique que sur un échantillon et non sur des paires d'échantillons prélevés à 8-10 jours d'intervalle comme le préconise l'OMS [91]. En outre, la sensibilité de la MAT dépend également du seuil de positivité choisi dans les études, devant être adapté au niveau d'endémicité de la maladie dans la région, mais aussi de la présence dans le panel d'antigènes utilisés des sérovars locaux. Ainsi, cette différence révélée par notre étude serait davantage en lien avec une faible sensibilité de la MAT plutôt qu'un défaut de spécificité des méthodes ELISA, leur spécificité étant pour la plupart relativement proche de celle de la MAT.

Dans la grande majorité des modèles multivariés où le type d'étude présente un effet significatif, on note une surestimation du risque dans les études cas-témoins, par rapport aux études transversales. L'origine de cette différence n'est pas évidente. Cependant, on remarque également que l'effet du type d'étude se confond dans de nombreux modèles avec l'effet d'autres covariables, notamment la zone géographique et la méthode diagnostique employée. Il n'est donc pas possible avec les données mobilisées ici d'identifier le rôle réel de la variable type d'étude (« Type »).

La variable « Model » est associée au risque de leptospirose pour sept des facteurs d'exposition étudiés. Etonnamment, aucune tendance claire ne se dégage puisque tantôt l'analyse multivariée majore l'estimation du risque tantôt elle le diminue. Néanmoins, dans certains cas l'effet modérateur de cette variable est fort (majoration du risque estimé de 300% pour la catégorie « HouseRisk » par exemple). Ainsi, il est regrettable que certaines études, incluses dans cette méta-analyse, ne présentent pas de résultats d'analyses multivariées, permettant d'apprécier de manière plus juste les facteurs de risque d'infection par les leptospires.

Enfin, les analyses statistiques réalisées dans cette étude ne permettent pas de comparer les facteurs de risque entre eux. La base de données ainsi proposée mérite donc d'être analysée de manière encore plus approfondie afin de pouvoir établir une hiérarchie au sein des facteurs de risque identifiés.

Conclusion

Cette étude propose une méta-analyse sur les facteurs de risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* chez l'homme.

L'analyse met en évidence la grande variété des facteurs de risque d'infection par les leptospires. Ces facteurs appartiennent aussi bien au domaine des activités et comportements individuels, qu'à celui des caractéristiques environnementales et sociales du milieu. La grande majorité des facteurs d'exposition étudiés dans ce document est significativement associée à un risque d'infection majoré. Cependant, les analyses réalisées dans cette étude ne permettent pas d'établir une comparaison et donc d'évaluer le poids relatif de ces divers facteurs de risque.

En outre, cette étude identifie l'effet de covariables temporelle, géographique et méthodologiques dans l'estimation du risque associé à divers facteurs d'exposition. Ainsi, il apparaît que l'estimation du risque est souvent majorée dans les études anciennes par rapport aux études récentes. Le risque associé à l'exposition aux animaux semble largement plus marqué au sein de la zone Caraïbe qu'ailleurs. Enfin, l'utilisation de techniques ELISA augmente également le risque estimé pour un certain nombre de facteurs par rapport à la MAT. Ces résultats originaux permettent de faire un point sur la littérature à ce jour. Compte tenu de l'importance croissante de la leptospirose, une meilleure connaissance des facteurs de risque de la maladie chez l'homme est essentielle afin d'améliorer sa prévention chez les populations les plus concernées ainsi que, pour le praticien, d'initier un traitement précoce chez les cas suspects. Des développements supplémentaires sur les stratégies à mettre en place autour de cette maladie apparaissent donc nécessaires.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussignée, Agnès WARET-SZKUTA, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Antoine BERTAULT** intitulée « **Facteurs de risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* chez l'homme : une méta analyse** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.

Fait à Toulouse, le 13/01/2020
Docteur Agnès WARET-SZKUTA
Enseignant-chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse



Vu :
Le Directeur de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Pierre SANS



Vu :
Le Président du jury :
Professeure Sandra MALAUD



Vu et autorisation de l'impression :
Présidence de l'Université Paul Sabatier



M. Antoine BERTAULT
a été admis(e) sur concours en : 2014
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 18/07/2018
a validé son année d'approfondissement le 16/07/2019
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider



Bibliographie

- [1] H. Mohammed, C. Nozha, K. Hakim, et F. Abdelaziz, « *Leptospira*: morphology, classification and pathogenesis », *J. Bacteriol. Parasitol.*, vol. 02, n° 06, p. 4, 2011, doi: 10.4172/2155-9597.1000120.
- [2] H. Dikken et E. Kmety, « Chapter VIII serological typing methods of leptospire », in *Methods in Microbiology*, vol. 11, Elsevier, 1978, p. 259-307.
- [3] P. N. Levett, « Leptospirosis », *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, n° 2, p. 296-326, avr. 2001, doi: 10.1128/CMR.14.2.296-326.2001.
- [4] A. F. B. Victoriano *et al.*, « Leptospirosis in the Asia Pacific region », *BMC Infect. Dis.*, vol. 9, n° 147, p. 9, sept. 2009, doi: 10.1186/1471-2334-9-147.
- [5] A. Marquez, Z. Djelouadji, V. Lattard, et A. Kodjo, « Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospire », *Int. Microbiol. Off. J. Span. Soc. Microbiol.*, vol. 20, n° 4, p. 184-193, 2017, doi: 10.2436/20.1501.01.302.
- [6] P. Perolat *et al.*, « *Leptospira fainei* sp. nov., isolated from pigs in Australia », *Int. J. Syst. Bacteriol.*, vol. 48, n° 3, p. 851-858, juill. 1998, doi: 10.1099/00207713-48-3-851.
- [7] C. Goarant, « Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries », *Res. Rep. Trop. Med.*, vol. 7, p. 49-62, sept. 2016, doi: 10.2147/RRTM.S102543.
- [8] N. Day, « Leptospirosis: epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis », *UpToDate*, p. 20, 2019.
- [9] A. R. Bharti *et al.*, « Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 3, n° 12, p. 757-771, déc. 2003, doi: 10.1016/S1473-3099(03)00830-2.
- [10] B. Adler et A. de la Peña Moctezuma, « *Leptospira* and leptospirosis », *Vet. Microbiol.*, vol. 140, n° 3-4, p. 287-296, janv. 2010, doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.
- [11] T. R. Fraga, E. Carvalho, L. Isaac, et A. S. Barbosa, « *Leptospira* and Leptospirosis », in *Molecular Medical Microbiology*, Elsevier, 2015, p. 1973-1990.
- [12] C. Boursaux-Eude, I. S. Girons, et R. Zuerner, « *Leptospira* genomics », *Electrophoresis*, vol. 19, n° 4, p. 589-592, avr. 1998, doi: 10.1002/elps.1150190421.
- [13] C. M. Fraser, « Complete genome sequence of *Treponema pallidum*, the syphilis spirochete », *Science*, vol. 281, n° 5375, p. 375-388, juill. 1998, doi: 10.1126/science.281.5375.375.
- [14] C. M. Fraser *et al.*, « Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, *Borrelia burgdorferi* », *Nature*, vol. 390, n° 6660, p. 580-586, déc. 1997, doi: 10.1038/37551.
- [15] D. M. Bulach *et al.*, « Genome reduction in *Leptospira borgpetersenii* reflects limited transmission potential », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 103, n° 39, p. 14560-14565, sept. 2006, doi: 10.1073/pnas.0603979103.
- [16] K. V. Evangelista et J. Coburn, « *Leptospira* as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses », *Future Microbiol.*, vol. 5, n° 9, p. 1413-1425, sept. 2010, doi: 10.2217/fmb.10.102.
- [17] S.-X. Ren *et al.*, « Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing », *Nature*, vol. 422, n° 6934, p. 888-893, avr. 2003, doi: 10.1038/nature01597.
- [18] M. Picardeau *et al.*, « Genome sequence of the saprophyte *Leptospira biflexa* provides insights into the evolution of leptospira and the pathogenesis of leptospirosis », *PLOS ONE*, vol. 3, n° 2, p. e1607, févr. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0001607.
- [19] S. Khairani-Bejo, A. R. Bahaman, M. Zamri-Saad, et A. R. Mutalib, « The survival of *Leptospira interrogans* serovar Hardjo in the Malaysian environment », *J. Anim. Vet. Adv.*, vol. 3, n° 3, p. 123-129, 2004.
- [20] M. Saito *et al.*, « Comparative analysis of *Leptospira* strains isolated from environmental soil and water in the Philippines and Japan », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 79, n° 2, p. 601-609, janv. 2013, doi: 10.1128/AEM.02728-12.

- [21] D. J. W. Smith et H. R. M. Self, « Observations on the survival of *Leptospira australis* in soil and water », *Epidemiol. Infect.*, vol. 53, n° 4, p. 436-444, déc. 1955, doi: 10.1017/S0022172400000942.
- [22] G. Andre-Fontaine, F. Aviat, et C. Thorin, « Waterborne leptospirosis: survival and preservation of the virulence of pathogenic *Leptospira* spp. in fresh water », *Curr. Microbiol.*, vol. 71, n° 1, p. 136-142, juill. 2015, doi: 10.1007/s00284-015-0836-4.
- [23] S. L. Chang, M. Buckingham, et M. P. Taylor, « Studies on *Leptospira icterohaemorrhagiae*; survival in water and sewage; destruction in water by halogen compounds, synthetic detergents, and heat », *J. Infect. Dis.*, vol. 82, n° 3, p. 256-266, juin 1948, doi: 10.1093/infdis/82.3.256.
- [24] J. Parker et M. Walker, « Survival of a pathogenic *Leptospira* serovar in response to combined in vitro pH and temperature stresses », *Vet. Microbiol.*, vol. 152, n° 1-2, p. 146-150, août 2011, doi: 10.1016/j.vetmic.2011.04.028.
- [25] V. Barragan, S. Olivas, P. Keim, et T. Pearson, « Critical knowledge gaps in our understanding of environmental cycling and transmission of *Leptospira* spp. », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 83, n° 19, p. e01190-17, oct. 2017, doi: 10.1128/AEM.01190-17.
- [26] G. Trueba, S. Zapata, K. Madrid, P. Cullen, et D. Haake, « Cell aggregation: a mechanism of pathogenic *Leptospira* to survive in fresh water », *Int. Microbiol.*, vol. 7, p. 35-40, 2004.
- [27] P. Ristow *et al.*, « Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires », *Microbiology*, vol. 154, n° 5, p. 1309-1317, mai 2008, doi: 10.1099/mic.0.2007/014746-0.
- [28] K. Vinod Kumar, C. Lall, R. V. Raj, K. Vedhagiri, et P. Vijayachari, « Coexistence and survival of pathogenic leptospires by formation of biofilm with *Azospirillum* », *FEMS Microbiol. Ecol.*, vol. 91, n° 0, juin 2015, doi: 10.1093/femsec/fiv051.
- [29] D. A. Haake et P. N. Levett, « Leptospirosis in humans », in *Leptospira and Leptospirosis*, vol. 387, B. Adler, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015, p. 65-97.
- [30] J. H. Gollop, A. R. Katz, R. C. Rudoy, et D. M. Sasaki, « Rat-bite leptospirosis », *West. J. Med.*, vol. 159, n° 1, p. 76-77, juill. 1993.
- [31] N. A. Harrison et W. R. Fitzgerald, « Leptospirosis-can it be a sexually transmitted disease? », *Postgrad. Med. J.*, vol. 64, n° 748, p. 163-164, févr. 1988.
- [32] G. Puliyath et S. Singh, « Leptospirosis in pregnancy », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 31, n° 10, p. 2491-2496, oct. 2012, doi: 10.1007/s10096-012-1625-7.
- [33] C. A. Bolin et P. Koellner, « Human-to-human transmission of *Leptospira interrogans* by milk », *J. Infect. Dis.*, vol. 158, n° 1, p. 246-247, juill. 1988, doi: 10.1093/infdis/158.1.246.
- [34] É. F. Silva *et al.*, « The terminal portion of leptospiral immunoglobulin-like protein LigA confers protective immunity against lethal infection in the hamster model of leptospirosis », *Vaccine*, vol. 25, n° 33, p. 6277-6286, août 2007, doi: 10.1016/j.vaccine.2007.05.053.
- [35] É. F. Silva *et al.*, « Characterization of virulence of *Leptospira* isolates in a hamster model », *Vaccine*, vol. 26, n° 31, p. 3892-3896, juill. 2008, doi: 10.1016/j.vaccine.2008.04.085.
- [36] T. De Brito, A. M. G. da Silva, et P. A. E. Abreu, « Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review », *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, vol. 60, n° 23, p. 10, mai 2018, doi: 10.1590/s1678-9946201860023.
- [37] S. B. Agampodi, M. A. Matthias, A. C. Moreno, et J. M. Vinetz, « Utility of quantitative polymerase chain reaction in leptospirosis diagnosis: association of level of leptospiremia and clinical manifestations in Sri Lanka », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 54, n° 9, p. 1249-1255, mai 2012, doi: 10.1093/cid/cis035.
- [38] V. M. Arean, « The pathologic anatomy and pathogenesis of fatal human leptospirosis (Weil's disease) », *Am. J. Pathol.*, vol. 40, n° 4, p. 393-423, avr. 1962.
- [39] T. De Brito, L. F. Menezes, D. M. C. Lima, S. Lourenço, A. M. G. Silva, et V. A. F. Alves, « Immunohistochemical and *in situ* hybridization studies of the liver and kidney in human leptospirosis », *Virchows Arch.*, vol. 448, n° 5, p. 576-583, mai 2006, doi: 10.1007/s00428-006-0163-z.

- [40] S. Miyahara, M. Saito, T. Kanemaru, S. Y. A. M. Villanueva, N. G. Gloriani, et S. Yoshida, « Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease », *Int. J. Exp. Pathol.*, vol. 95, n° 4, p. 271-281, août 2014, doi: 10.1111/iep.12085.
- [41] F. Merien, J. Truccolo, Y. Rougier, G. Baranton, et P. Perolat, « In vivo apoptosis of hepatocytes in guinea pigs infected with *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae », *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 169, n° 1, p. 95-102, 1998, doi: 10.1111/j.1574-6968.1998.tb13304.x.
- [42] B. Adler, Éd., *Leptospira and leptospirosis*. Heidelberg etc., Allemagne, Pays multiples: Springer, 2015.
- [43] N. J. Herath, S. A. Kularatne, K. G. Weerakoon, A. Wazil, N. Subasinghe, et N. V. Ratnatunga, « Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka », *BMC Res. Notes*, vol. 7, n° 1, p. 398, 2014, doi: 10.1186/1756-0500-7-398.
- [44] M. Mori *et al.*, « Outbreak of leptospirosis during a scout camp in the Luxembourg Belgian province, Belgium, summer 2012 », *Epidemiol. Infect.*, vol. 143, n° 8, p. 1761-1766, juin 2015, doi: 10.1017/S0950268814002763.
- [45] K. M. O'Neil, L. S. Rlekmarr, et A. A. Lazarus, « Pulmonary manifestations of leptospirosis », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 13, n° 4, p. 705-709, juin 1991.
- [46] S. Gulati et A. Gulati, « Pulmonary manifestations of leptospirosis », *Lung India*, vol. 29, n° 4, p. 347-353, 2012, doi: 10.4103/0970-2113.102822.
- [47] S. R. Zaki, W.-J. Shieh, Epidemic Working Group at Ministry of Health in Nicaragua, Pan American Health Organisation, US Department of Agriculture, et Centers for Disease Control and Prevention, « Leptospirosis associated with outbreak of acute febrile illness and pulmonary haemorrhage, Nicaragua, 1995 », *The Lancet*, vol. 347, n° 9000, p. 535-536, févr. 1996, doi: 10.1016/S0140-6736(96)91167-8.
- [48] J. F. P. Wagenaar *et al.*, « Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality », *Trop. Med. Int. Health*, vol. 15, n° 2, p. 152-159, 2010, doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02434.x.
- [49] T. D. Brito *et al.*, « Cardiovascular involvement in human and experimental leptospirosis: Pathologic findings and immunohistochemical detection of leptospiral antigen », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, vol. 81, n° 3, p. 207-214, janv. 1987, doi: 10.1080/00034983.1987.11812114.
- [50] A. Lambert *et al.*, « FlaA proteins in *Leptospira interrogans* are essential for motility and virulence but are not required for formation of the flagellum sheath », *Infect. Immun.*, vol. 80, n° 6, p. 2019-2025, juin 2012, doi: 10.1128/IAI.00131-12.
- [51] K. Yuri, Y. Takamoto, M. Okada, T. Hiramune, N. Kikuchi, et R. Yanagawa, « Chemotaxis of leptospire to hemoglobin in relation to virulence », *Infect. Immun.*, vol. 61, n° 5, p. 2270-2272, mai 1993.
- [52] A. I. Ko, C. Goarant, et M. Picardeau, « *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen », *Nat. Rev. Microbiol.*, vol. 7, n° 10, p. 736-747, oct. 2009, doi: 10.1038/nrmicro2208.
- [53] N. W. Charon et S. F. Goldstein, « Genetics of motility and chemotaxis of a fascinating group of bacteria: the spirochetes », *Annu. Rev. Genet.*, vol. 36, n° 1, p. 47-73, déc. 2002, doi: 10.1146/annurev.genet.36.041602.134359.
- [54] R. B. Marshall, « The route of entry of leptospire into the kidney tubule », *J. Med. Microbiol.*, vol. 9, n° 2, p. 149-152, mai 1976, doi: 10.1099/00222615-9-2-149.
- [55] D. A. Haake et M. A. Lovett, « Interjunctional invasion of endothelial cell monolayers », in *Methods in Enzymology*, vol. 236, Academic Press, 1994, p. 447-463.
- [56] M. A. Barocchi, A. I. Ko, M. G. Reis, K. L. McDonald, et L. W. Riley, « Rapid translocation of polarized MDCK cell monolayers by *Leptospira interrogans*, an invasive but nonintracellular pathogen », *Infect. Immun.*, vol. 70, n° 12, p. 6926-6932, déc. 2002, doi: 10.1128/iai.70.12.6926-6932.2002.

- [57] K. A. Kline, S. Fälker, S. Dahlberg, S. Normark, et B. Henriques-Normark, « Bacterial adhesins in host-microbe interactions », *Cell Host Microbe*, vol. 5, n° 6, p. 580-592, juin 2009, doi: 10.1016/j.chom.2009.05.011.
- [58] M. Tsuchimoto, M. Niikura, E. Ono, H. Kida, et R. Yanagawa, « Leptospiral attachment to cultured cells », *Zentralblatt Für Bakteriologie. Mikrobiol. Hyg. Ser. Med. Microbiol. Infect. Dis. Virol. Parasitol.*, vol. 258, n° 2, p. 268-274, déc. 1984, doi: 10.1016/S0176-6724(84)80044-9.
- [59] D. D. Breiner, M. Fahey, R. Salvador, J. Novakova, et J. Coburn, « *Leptospira interrogans* binds to human cell surface receptors including proteoglycans », *Infect. Immun.*, vol. 77, n° 12, p. 5528-5536, déc. 2009, doi: 10.1128/IAI.00546-09.
- [60] T. J. Moriarty *et al.*, « Vascular binding of a pathogen under shear force through mechanistically distinct sequential interactions with host macromolecules », *Mol. Microbiol.*, vol. 86, n° 5, p. 1116-1131, déc. 2012, doi: 10.1111/mmi.12045.
- [61] F. Costa *et al.*, « Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 9, n° 9, p. e0003898, sept. 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003898.
- [62] D. Musso et B. La Scola, « Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge », *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, vol. 46, n° 4, p. 245-252, août 2013, doi: 10.1016/j.jmii.2013.03.001.
- [63] C. Lau, L. Smythe, et P. Weinstein, « Leptospirosis: an emerging disease in travellers », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 8, n° 1, p. 33-39, janv. 2010, doi: 10.1016/j.tmaid.2009.12.002.
- [64] C. L. Lau, L. D. Smythe, S. B. Craig, et P. Weinstein, « Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 104, n° 10, p. 631-638, oct. 2010, doi: 10.1016/j.trstmh.2010.07.002.
- [65] A. J. McMichael, R. E. Woodruff, et S. Hales, « Climate change and human health: present and future risks », *The Lancet*, vol. 367, n° 9513, p. 859-869, mars 2006, doi: 10.1016/S0140-6736(06)68079-3.
- [66] B. Dufour, F. Moutou, A. M. Hattenberger, et F. Rodhain, « Global change: impact, management, risk approach and health measures – the case of Europe », *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epizoot.*, vol. 27, n° 2, p. 541-550, 2008.
- [67] M. J. Pappachan, « Relation of rainfall pattern and epidemic leptospirosis in the Indian state of Kerala », *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 58, n° 12, p. 1054-1054, déc. 2004, doi: 10.1136/jech.2003.018556.
- [68] L. Kawaguchi *et al.*, « Seroprevalence of leptospirosis and risk factor analysis in flood-prone rural areas in Lao PDR », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 78, n° 6, p. 957-961, 2008.
- [69] C. Barcellos et P. C. Sabroza, « The place behind the case: leptospirosis risks and associated environmental conditions in a flood-related outbreak in Rio de Janeiro », *Cad. Saúde Pública*, vol. 17, p. S59-S67, 2001, doi: 10.1590/S0102-311X2001000700014.
- [70] R. T. Trevejo *et al.*, « Epidemic leptospirosis associated with pulmonary hemorrhage—Nicaragua, 1995 », *J. Infect. Dis.*, vol. 178, n° 5, p. 1457-1463, nov. 1998, doi: 10.1086/314424.
- [71] J. K. G. Smith, M. M. Young, K. L. Wilson, et S. B. Craig, « Leptospirosis following a major flood in Central Queensland, Australia », *Epidemiol. Infect.*, vol. 141, n° 3, p. 585-590, mars 2013, doi: 10.1017/S0950268812001021.
- [72] A. T. Amilasan *et al.*, « Outbreak of leptospirosis after flood, the Philippines, 2009 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 18, n° 1, p. 91-94, janv. 2012, doi: 10.3201/eid1801.101892.
- [73] S. Solomon et IPCC, Éd., *Climate change 2007: the physical science basis; contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, 1st published. New York: UNEP, 2007.
- [74] F. Costa *et al.*, « Influence of household rat infestation on *Leptospira* transmission in the urban slum environment », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, n° 12, p. e3338, déc. 2014, doi: 10.1371/journal.pntd.0003338.
- [75] V. Barragan *et al.*, « High *Leptospira* diversity in animals and humans complicates the search for common reservoirs of human disease in rural Ecuador », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, n° 9, p. e0004990, sept. 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004990.

- [76] M. Jancloes *et al.*, « Towards a “One Health” strategy against leptospirosis », *GRF Davos PlanetRisk Spec. Issue One Health Part III*, vol. 2, n° 3, p. 29-29, avr. 2014, doi: 10.1111/j.1939-165X.1975.tb00055.x.
- [77] A. I. Ko, M. G. Reis, C. M. R. Dourado, W. D. J. Jr, et L. W. Riley, « Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil », *The Lancet*, vol. 354, p. 820-825, 1999.
- [78] A. P. Sugunan *et al.*, « Risk factors associated with leptospirosis during an outbreak in Middle Andaman, India », *Indian J. Med. Res.*, vol. 130, p. 67-73, 2009.
- [79] C. Goarant, S. Laumond-Barny, J. Perez, F. Vernel-Pauillac, S. Chanteau, et A. Guigon, « Outbreak of leptospirosis in New Caledonia: diagnosis issues and burden of disease », *Trop. Med. Int. Health*, vol. 14, n° 8, p. 926-929, août 2009, doi: 10.1111/j.1365-3156.2009.02310.x.
- [80] S. G. de Vries *et al.*, « Travel-related leptospirosis in the Netherlands 2009–2016: An epidemiological report and case series », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 24, p. 44-50, juill. 2018, doi: 10.1016/j.tmaid.2018.05.002.
- [81] N. Rodriguez-Valero *et al.*, « Leptospirosis in Spanish travelers returning from Chiang Mai: a case series », *Travel Med. Infect. Dis.*, vol. 23, p. 77-79, mai 2018, doi: 10.1016/j.tmaid.2018.02.013.
- [82] C. van de Werve, A. Perignon, S. Jauréguiberry, F. Bricaire, P. Bourhy, et E. Caumes, « Travel-related leptospirosis: a series of 15 imported cases. », *J. Travel Med.*, vol. 20, n° 4, p. 228-231, 2013.
- [83] M. Bandara, M. Ananda, K. Wickramage, E. Berger, et S. Agampodi, « Globalization of leptospirosis through travel and migration », *Glob. Health*, vol. 10, n° 61, p. 9, déc. 2014, doi: 10.1186/s12992-014-0061-0.
- [84] P. Bovet, C. Yersin, F. Merien, C. E. Davis, et P. Perolat, « Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean) », *Int. J. Epidemiol.*, vol. 28, n° 3, p. 583-590, juin 1999, doi: 10.1093/ije/28.3.583.
- [85] D. Ashford *et al.*, « Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 63, n° 5-6, p. 249–254, 2000.
- [86] E. L. Gouveia *et al.*, « Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 14, n° 3, p. 505-508, mars 2008, doi: 10.3201/eid1403.071064.
- [87] G. Watt, L. P. Padre, M. Tuazon, et C. Calubaquib, « Skeletal and cardiac muscle involvement in severe, late leptospirosis », *J. Infect. Dis.*, vol. 162, n° 1, p. 266-269, juill. 1990, doi: 10.1093/infdis/162.1.266.
- [88] O. Shpilberg, Y. Shaked, M. K. Maier, D. Samra, et Y. Samra, « Long-term follow-up after leptospirosis. », *South. Med. J.*, vol. 83, n° 4, p. 405-407, 1990.
- [89] H. Dupont, D. Dupont-Perdrizet, J. L. Perie, S. Zehner-Hansen, B. Jarrige, et J. B. Daijardin, « Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 25, n° 3, p. 720-724, sept. 1997, doi: 10.1086/513767.
- [90] B. A. Mythri, « Laboratory diagnosis of leptospirosis: a review », *J. Evol. Med. Dent. Sci.*, vol. 4, n° 50, p. 8759-8769, juin 2015, doi: 10.14260/jemds/2015/1269.
- [91] World Health Organization, « Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control », oct. 2003, doi: 10.1590/S0036-46652003000500015.
- [92] S. V. Budihal, « Leptospirosis diagnosis: competency of various laboratory tests », *J. Clin. Diagn. Res.*, vol. 8, n° 1, p. 199-202, 2014, doi: 10.7860/JCDR/2014/6593.3950.
- [93] M. Picardeau, « Diagnosis and epidemiology of leptospirosis », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 43, n° 1, p. 1-9, janv. 2013, doi: 10.1016/j.medmal.2012.11.005.
- [94] D. Limmathurotsakul *et al.*, « Fool’s gold: Why imperfect reference tests are undermining the evaluation of novel diagnostics: a reevaluation of 5 diagnostic tests for leptospirosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 55, n° 3, p. 322-331, août 2012, doi: 10.1093/cid/cis403.
- [95] M. G. A. Goris et R. A. Hartskeerl, « Leptospirosis serodiagnosis by the microscopic agglutination test », in *Current Protocols in Microbiology*, R. Coico, A. McBride, J. M. Quarles, B. Stevenson, et R. K. Taylor, Éd. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2014, p. 12E.5.1-12E.5.18.

- [96] S. C. Sehgal, P. Vijayachari, S. Sharma, et A. P. Sugunan, « LEPTO Dipstick: a rapid and simple method for serodiagnosis of acute leptospirosis », *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, vol. 93, n° 2, p. 161-164, mars 1999, doi: 10.1016/S0035-9203(99)90293-6.
- [97] M. G. A. Goris *et al.*, « Establishment of valid laboratory cases definition of human leptospirosis », *J. Bacteriol. Parasitol.*, vol. 03, n° 02, p. 8, 2012, doi: 10.4172/2155-9597.1000132.
- [98] M. I. Rosa *et al.*, « IgM ELISA for leptospirosis diagnosis: a systematic review and meta-analysis », *Ciênc. Saúde Coletiva*, vol. 22, n° 12, p. 4001-4012, déc. 2017, doi: 10.1590/1413-812320172212.14112016.
- [99] A. Ahmed, M. F. M. Engelberts, K. R. Boer, N. Ahmed, et R. A. Hartskeerl, « Development and validation of a real-time PCR for detection of pathogenic *Leptospira* species in clinical materials », *PLoS ONE*, vol. 4, n° 9, p. e7093, sept. 2009, doi: 10.1371/journal.pone.0007093.
- [100] S. Villumsen, R. Pedersen, M. B. Borre, P. Ahrens, J. S. Jensen, et K. A. Krogfelt, « Novel TaqMan® PCR for detection of *Leptospira* species in urine and blood: Pit-falls of *in silico* validation », *J. Microbiol. Methods*, vol. 91, n° 1, p. 184-190, oct. 2012, doi: 10.1016/j.mimet.2012.06.009.
- [101] A. Slack, M. Symonds, M. Dohnt, C. Harris, D. Brookes, et L. Smythe, « Evaluation of a modified Taqman assay detecting pathogenic *Leptospira* spp. against culture and *Leptospira*-specific IgM enzyme-linked immunosorbent assay in a clinical environment », *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 57, n° 4, p. 361-366, avr. 2007, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.10.004.
- [102] M. C. Ooteman, A. R. Vago, et M. C. Koury, « Evaluation of MAT, IgM ELISA and PCR methods for the diagnosis of human leptospirosis », *J. Microbiol. Methods*, vol. 65, n° 2, p. 247-257, mai 2006, doi: 10.1016/j.mimet.2005.07.015.
- [103] J. Truccolo, F. Charavay, F. Merien, et P. Perolat, « Quantitative PCR assay to evaluate ampicillin, ofloxacin, and doxycycline for treatment of experimental leptospirosis », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 46, n° 3, p. 848-853, mars 2002, doi: 10.1128/AAC.46.3.848-853.2002.
- [104] D. M. Brett-Major et R. Coldren, « Antibiotics for leptospirosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2, n° CD008264, févr. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD008264.pub2.
- [105] G. Watt *et al.*, « Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis », *The Lancet*, p. 3, févr. 1988.
- [106] C. N. Edwards, G. D. Nicholson, T. A. Hassell, C. O. R. Everard, et J. Callender, « Penicillin therapy in icteric leptospirosis », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 39, n° 4, p. 388-390, oct. 1988, doi: 10.4269/ajtmh.1988.39.388.
- [107] J. B. L. McClain, « Doxycycline therapy for leptospirosis », *Ann. Intern. Med.*, vol. 100, n° 5, p. 696, mai 1984, doi: 10.7326/0003-4819-100-5-696.
- [108] J. M. Vinetz, « A mountain out of a molehill: do we treat acute leptospirosis, and if so, with what? », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n° 12, p. 1514-1515, juin 2003, doi: 10.1086/375275.
- [109] D. R. Hospenthal et C. K. Murray, « In vitro susceptibilities of seven *Leptospira* species to traditional and newer antibiotics », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, n° 8, p. 2646-2648, août 2003, doi: 10.1128/AAC.47.8.2646-2648.2003.
- [110] A. D. Alexander et P. L. Rule, « Penicillins, cephalosporins, and tetracyclines in treatment of hamsters with fatal leptospirosis. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 30, n° 6, p. 835-839, déc. 1986, doi: 10.1128/AAC.30.6.835.
- [111] R. A. Ressler *et al.*, « Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 52, n° 8, p. 2750-2754, août 2008, doi: 10.1128/AAC.00044-08.
- [112] F. Guidugli, A. A. Castro, et Á. N. Atallah, « Antibiotics for leptospirosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 2, n° CD001306, 2009.
- [113] T. Panaphut, S. Domrongkitchaiporn, A. Vibhagool, B. Thinkamrop, et W. Susaengrat, « Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 36, n° 12, p. 1507-1513, juin 2003, doi: 10.1086/375226.

- [114] L. Andrade, S. Cleto, et A. C. Seguro, « Door-to-dialysis time and daily hemodialysis in patients with leptospirosis: impact on mortality », *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, n° 4, p. 739-744, juill. 2007, doi: 10.2215/CJN.00680207.
- [115] N. Herath *et al.*, « Sequel and therapeutic modalities of leptospirosis associated severe pulmonary haemorrhagic syndrome (SPHS); a Sri Lankan experience », *BMC Infect. Dis.*, vol. 19, n° 451, déc. 2019, doi: 10.1186/s12879-019-4094-0.
- [116] M. Mailloux, R. Lambert, et M. Chenu, « Vaccination humaine contre la leptospirose icterohémorragique », *Médecine Hygiène*, vol. 41, p. 1025-1030, 1983.
- [117] R. D. Feigin, L. A. Lobes, D. Anderson, et L. Pickering, « Human leptospirosis from immunized dogs », *Ann. Intern. Med.*, vol. 79, n° 6, p. 777-785, déc. 1973, doi: 10.7326/0003-4819-79-6-777.
- [118] C. A. Bolin et D. P. Alt, « Use of a monovalent leptospiral vaccine to prevent renal colonization and urinary shedding in cattle exposed to *Leptospira borgpetersenii* serovar hardjo », *Am. J. Vet. Res.*, vol. 62, n° 7, p. 995-1000, 2001.
- [119] S. C. Sehgal, A. P. Sugunan, M. V. Murhekar, S. Sharma, et P. Vijayachari, « Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 13, n° 4, p. 249-255, févr. 2000, doi: 10.1016/S0924-8579(99)00134-X.
- [120] M. A. Mwachui, L. Crump, R. Hartskeerl, J. Zinsstag, et J. Hattendorf, « Environmental and behavioural determinants of leptospirosis transmission: a systematic review », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 9, n° 9, p. e0003843, sept. 2015, doi: 10.1371/journal.pntd.0003843.
- [121] C. L. Lau *et al.*, « Leptospirosis in American Samoa 2010: epidemiology, environmental drivers, and the management of emergence », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 86, n° 2, p. 309-319, févr. 2012, doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0398.
- [122] J. Sejvar *et al.*, « Leptospirosis in “eco-challenge” athletes, Malaysian Borneo, 2000 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 9, n° 6, p. 702-707, juin 2003, doi: 10.3201/eid0906.020751.
- [123] S. Chusri *et al.*, « Single dosage of doxycycline for prophylaxis against leptospiral infection and leptospirosis during urban flooding in southern Thailand: A non-randomized controlled trial », *J. Infect. Chemother.*, vol. 20, n° 11, p. 709-715, nov. 2014, doi: 10.1016/j.jiac.2014.07.016.
- [124] M. Schneider *et al.*, « The use of chemoprophylaxis after floods to reduce the occurrence and impact of leptospirosis outbreaks », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 14, n° 6, p. 594, juin 2017, doi: 10.3390/ijerph14060594.
- [125] F. Guidugli, A. A. Castro, et Á. N. Atallah, « Antibiotics for preventing leptospirosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, vol. 4, n° CD001305, 2009.
- [126] E. T. Takafuji *et al.*, « An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 310, n° 8, p. 497-500, févr. 1984, doi: 10.1056/NEJM198402233100805.
- [127] S. G. de Vries, B. J. Visser, I. M. Nagel, M. G. A. Goris, R. A. Hartskeerl, et M. P. Grobusch, « Leptospirosis in Sub-Saharan Africa: a systematic review », *Int. J. Infect. Dis.*, vol. 28, p. 47-64, nov. 2014, doi: 10.1016/j.ijid.2014.06.013.
- [128] M. Sakundarno, D. Bertolatti, B. Maycock, J. Spickett, et S. Dhaliwal, « Risk factors for leptospirosis infection in humans and implications for public health intervention in Indonesia and the Asia-Pacific region », *Asia Pac. J. Public Health*, vol. 26, n° 1, p. 15-32, janv. 2014, doi: 10.1177/1010539513498768.
- [129] C. Naing, S. A. Reid, S. N. Aye, N. H. Htet, et S. Ambu, « Risk factors for human leptospirosis following flooding: a meta-analysis of observational studies », *PLOS ONE*, vol. 14, n° 5, p. e0217643, mai 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0217643.
- [130] K. Escandón-Vargas, L. Osorio, et M. Astudillo-Hernández, « Seroprevalence and factors associated with *Leptospira* infection in an urban district of Cali, Colombia », *Cad. Saúde Pública*, vol. 33, n° 5, p. e00039216, 2017, doi: 10.1590/0102-311x00039216.
- [131] E. J. Awosanya, P. Nguku, A. Oyemakinde, et O. Omobowale, « Factors associated with probable cluster of Leptospirosis among kennel workers in Abuja, Nigeria », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 16, n° 144, 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.16.144.3529.

- [132] K. Desai, F. Patel, P. Patel, S. Nayak, N. Patel, et R. Bansal, « A case–control study of epidemiological factors associated with leptospirosis in South Gujarat region », *J. Postgrad. Med.*, vol. 62, n° 4, p. 223-227, 2016, doi: 10.4103/0022-3859.188551.
- [133] A. Dreyfus, P. Wilson, J. Collins-Emerson, J. Benschop, S. Moore, et C. Heuer, « Risk factors for new infection with *Leptospira* in meat workers in New Zealand », *Occup. Environ. Med.*, vol. 72, n° 3, p. 219-225, 2014, doi: 10.1136/oemed-2014-102457.
- [134] A. Dreyfus, J. Benschop, J. Collins-Emerson, P. Wilson, M. Baker, et C. Heuer, « Sero-prevalence and risk factors for leptospirosis in abattoir workers in New Zealand », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 11, n° 2, p. 1756-1775, févr. 2014, doi: 10.3390/ijerph110201756.
- [135] S. G. Prabhakaran, S. Shanmughapriya, S. Dhanapaul, A. James, et K. Natarajaseenivasan, « Risk factors associated with rural and urban epidemics of leptospirosis in Tiruchirappalli District of Tamilnadu, India », *J. Public Health*, vol. 22, n° 4, p. 323-333, août 2014, doi: 10.1007/s10389-014-0611-1.
- [136] P. Phraisuwan *et al.*, « Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999 », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 8, n° 12, p. 1455-1459, déc. 2002, doi: 10.3201/eid0812.020180.
- [137] S. Sehgal, P. Vijayachari, et A. P. Sugunan, « Leptospirosis disease burden estimation and surveillance networking in India », *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, vol. 34, n° 2, p. 170-177, 2003.
- [138] A. Dircio Montes Sergio *et al.*, « Leptospirosis prevalence in patients with initial diagnosis of dengue », *J. Trop. Med.*, vol. 2012, p. 5, 2012, doi: 10.1155/2012/519701.
- [139] N. E. Joel, M. M. Maribel, R. S. Beatriz, et V. C. Oscar, « Leptospirosis prevalence in a population of Yucatan, Mexico », *J. Pathog.*, vol. 2011, p. 5, 2011, doi: 10.4061/2011/408604.
- [140] J. Morgan *et al.*, « Outbreak of leptospirosis among triathlon participants and community residents in Springfield, Illinois, 1998 », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 34, p. 1593-1599, juill. 2002, doi: 10.1086/340615.
- [141] E. A. Abiayi *et al.*, « Knowledge, Attitudes, Risk factors and Practices (KARP) that favor *Leptospira* infection among abattoir workers in North Central Nigeria », *Asian J. Epidemiol.*, vol. 8, n° 4, p. 104-113, avr. 2015, doi: 10.3923/aje.2015.104.113.
- [142] J. Adjemian *et al.*, « Zoonotic infections among employees from Great Smoky Mountains and Rocky Mountain national parks, 2008–2009 », *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, vol. 12, n° 11, p. 922-931, nov. 2012, doi: 10.1089/vbz.2011.0917.
- [143] S. B. Agampondi, D. B. Nuggeoda, V. Thevanesam, et J. M. Vinetz, « Characteristics of rural leptospirosis patients admitted to referral hospitals during the 2008 leptospirosis outbreak in Sri Lanka: Implications for developing public health control measures », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 92, n° 1, p. 139-144, janv. 2015, doi: 10.4269/ajtmh.14-0465.
- [144] D. M. Aguiar *et al.*, « Anti-*Leptospira* spp and anti-*Brucella* spp antibodies in humans from rural area of Monte Negro municipality, state of Rondônia, Brazilian Western Amazon », *Braz. J. Microbiol.*, vol. 38, p. 93-96, mars 2007, doi: 10.1590/S1517-83822007000100019.
- [145] L. Alavi, S. M. Alavi, et M. M. Khoshkho, « Risk factors of leptospirosis in Khuzestan, South West of Iran, 2012 », *Int. J. Enteric Pathog.*, vol. 1, n° 2, p. 68-71, déc. 2013, doi: 10.17795/ijep15248.
- [146] C. Alvarado-Esquivel, L. F. Sánchez-Anguiano, et J. Hernández-Tinoco, « Seroepidemiology of *Leptospira* exposure in general population in rural Durango, Mexico », *BioMed Res. Int.*, vol. 2015, p. 5, 2015, doi: 10.1155/2015/460578.
- [147] A. Araghian, A. Elmi, M. Farahbakhsh, S. Hosseini, et S. Faezi, « Seroepidemiology of leptospirosis in Guilan province, northern Iran: comparison between MAT and IgM-ELISA techniques », *J. Infect. Dev. Ctries.*, vol. 12, n° 2, p. 109-114, févr. 2018, doi: 10.3855/jidc.9426.
- [148] J. Benschop, C. Heuer, P. Jaros, J. Collins-Emerson, A. Midwinter, et P. Wilson, « Sero-prevalence of leptospirosis in workers at a New Zealand slaughterhouse », vol. 122, n° 1307, p. 39-47, 2009.
- [149] P. Bhardwaj, J. K. Kosambiya, et V. Desai, « A case control study to explore the risk factors for acquisition of leptospirosis in Surat city, after flood », *Indian J. Med. Sci.*, vol. 62, n° 11, p. 431-438, 2008, doi: 10.4103/0019-5359.48454.

- [150] H. M. Biggs *et al.*, « Leptospirosis among hospitalized febrile patients in northern Tanzania », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 85, n° 2, p. 275-281, août 2011, doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0176.
- [151] A. binti Daud *et al.*, « Leptospirosis and workplace environmental risk factors among cattle farmers in northeastern Malaysia », *Int. J. Occup. Environ. Med.*, vol. 9, n° 2, p. 88-96, avr. 2018, doi: 10.15171/ijoem.2018.1164.
- [152] S. O. Brockmann *et al.*, « Risk factors for human *Leptospira* seropositivity in South Germany », *SpringerPlus*, vol. 5, n° 1796, p. 8, déc. 2016, doi: 10.1186/s40064-016-3483-8.
- [153] M. G. Bruce *et al.*, « Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico », *Acta Trop.*, vol. 96, n° 1, p. 36-46, oct. 2005, doi: 10.1016/j.actatropica.2005.07.001.
- [154] E. R. Campagnolo *et al.*, « Analysis of the 1998 outbreak of leptospirosis in Missouri in humans exposed to infected swine », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 216, n° 5, p. 676-682, mars 2000, doi: 10.2460/javma.2000.216.676.
- [155] J. E. Childs, B. S. Schwartz, T. G. Ksiazek, R. R. Graham, J. W. LeDuc, et G. E. Glass, « Risk factors associated with antibodies to leptospires in inner-city residents of Baltimore: a protective role for cats », *Am. J. Public Health*, vol. 82, n° 4, p. 597-599, avr. 1992, doi: 10.2105/AJPH.82.4.597.
- [156] S. Colt, B. I. Pavlin, J. L. Kool, E. Johnson, J. P. McCool, et A. J. Woodward, « Human leptospirosis in the federated states of Micronesia: a hospital-based febrile illness survey », *BMC Infect. Dis.*, vol. 14, n° 1, déc. 2014, doi: 10.1186/1471-2334-14-186.
- [157] E. A. J. Cook, W. A. de Glanville, L. F. Thomas, S. Kariuki, B. M. de C. Bronsvoort, et E. M. Fèvre, « Risk factors for leptospirosis seropositivity in slaughterhouse workers in western Kenya », *Occup. Environ. Med.*, vol. 74, n° 5, p. 357-365, 2016, doi: 10.1136/oemed-2016-103895.
- [158] R. Y. Demers, R. Frank, P. Demers, et M. Clay, « Leptospiral exposure in Detroit rodent control workers », *Am. J. Public Health*, vol. 75, n° 9, p. 1090-1091, sept. 1985, doi: 10.2105/AJPH.75.9.1090.
- [159] S. Desai *et al.*, « Resurgence of field fever in a temperate country: an epidemic of leptospirosis among seasonal strawberry harvesters in Germany in 2007 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 48, n° 6, p. 691-697, mars 2009, doi: 10.1086/597036.
- [160] J. P. Dias *et al.*, « Factors associated with *Leptospira* sp infection in a large urban center in northeastern Brazil », *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, vol. 40, n° 5, p. 499-504, oct. 2007, doi: 10.1590/S0037-86822007000500002.
- [161] C. P. Douglin, « Risk factors for severe leptospirosis in the parish of St. Andrew, Barbados », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 3, n° 1, p. 78-80, mars 1997, doi: 10.3201/eid0301.970114.
- [162] A. Dreyfus *et al.*, « *Leptospira* seroprevalence and risk factors in health centre patients in Hoima district, western Uganda », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, n° 8, p. e0004858, août 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004858.
- [163] S. Esmaeili, A. Hashemi Shahraki, F. Bagheri Amiri, M. Karimi, et E. Mostafavi, « Serological survey of leptospirosis among different groups in western Iran », *Trop. Doct.*, vol. 47, n° 2, p. 124-128, 2016, doi: 10.1177/0049475516665766.
- [164] L. M. Esteves *et al.*, « Human leptospirosis: seroreactivity and genetic susceptibility in the population of São Miguel island (Azores, Portugal) », *PLoS ONE*, vol. 9, n° 9, p. e108534, sept. 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0108534.
- [165] R. D. M. Felzemburgh *et al.*, « Prospective study of leptospirosis transmission in an urban slum community: role of poor environment in repeated exposures to the *Leptospira* agent », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, n° 5, p. e2927, mai 2014, doi: 10.1371/journal.pntd.0002927.
- [166] S. H. Goh *et al.*, « Risk factors and prediction of leptospiral seropositivity among dogs and dog handlers in Malaysia », *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 16, n° 9, p. 11, avr. 2019, doi: 10.3390/ijerph16091499.
- [167] P. Hochedez *et al.*, « Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, 2011. », *Eurosurveillance Eur. Cent. Dis. Prev. Control*, vol. 18, n° 18, p. 20472, 2013.
- [168] P. Hochedez *et al.*, « Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 84, n° 4, p. 621-626, avr. 2011, doi: 10.4269/ajtmh.2011.10-0502.

- [169] M. A. S. Johnson *et al.*, « Environmental exposure and leptospirosis, Peru », *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 10, n° 6, p. 1016-1022, juin 2004, doi: 10.3201/eid1006.030660.
- [170] A. Jurke *et al.*, « Serological survey of *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Leptospira* spp., *Echinococcus*, Hanta-, TBE- and XMR-virus infection in employees of two forestry enterprises in North Rhine–Westphalia, Germany, 2011–2013 », *Int. J. Med. Microbiol.*, vol. 305, n° 7, p. 652-662, oct. 2015, doi: 10.1016/j.ijmm.2015.08.015.
- [171] R. Kamath, S. Pattanshetty, N. S. Nair, et S. Swain, « Studying risk factors associated with human leptospirosis », *J. Glob. Infect. Dis.*, vol. 6, n° 1, p. 3-9, 2014, doi: 10.4103/0974-777X.127941.
- [172] J. Keenan, M. Aung, G. Ervin, G. McGwin, et P. Jolly, « Risk factors for clinical leptospirosis from western Jamaica », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 83, n° 3, p. 633-636, sept. 2010, doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0609.
- [173] M. M. Lakhani, « Factors associated with leptospirosis in the district Valsad, Gujarat, India, 2008 », *Natl. Inst. Epidemiol. Indian Counc. Med. Res.*, 2009.
- [174] C. L. Lau, A. C. A. Clements, C. Skelly, A. J. Dobson, L. D. Smythe, et P. Weinstein, « Leptospirosis in American Samoa – estimating and mapping risk using environmental data », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 6, n° 5, p. e1669, mai 2012, doi: 10.1371/journal.pntd.0001669.
- [175] C. L. Lau *et al.*, « Human leptospirosis infection in Fiji: an eco-epidemiological approach to identifying risk factors and environmental drivers for transmission », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 10, n° 1, p. e0004405, janv. 2016, doi: 10.1371/journal.pntd.0004405.
- [176] C. B. Leal-Castellanos, R. García-Suárez, E. González-Figueroa, J. L. Fuentes-Allen, et J. E.-D. la Peña, « Risk factors and the prevalence of leptospirosis infection in a rural community of Chiapas, Mexico », *Epidemiol. Infect.*, vol. 131, n° 3, p. 1149-1156, 2003.
- [177] E. A. P. Maciel *et al.*, « Household transmission of *Leptospira* infection in urban slum communities », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 2, n° 1, p. e154, janv. 2008, doi: 10.1371/journal.pntd.0000154.
- [178] M. J. Maze *et al.*, « Risk factors for human acute leptospirosis in northern Tanzania », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 12, n° 6, p. e0006372, juin 2018, doi: 10.1371/journal.pntd.0006372.
- [179] P. Meny *et al.*, « Seroprevalence of leptospirosis in human groups at risk due to environmental, labor or social conditions », *Rev. Argent. Microbiol.*, avr. 2019, doi: 10.1016/j.ram.2019.01.005.
- [180] J. Mohd Ridzuan, B. Aziah, et W. Zahiruddin, « Work environment-related risk factors for leptospirosis among plantation workers in tropical countries: evidence from Malaysia », *Int. J. Occup. Environ. Med.*, vol. 7, n° 3, p. 156-163, juill. 2016, doi: 10.15171/ijoem.2016.699.
- [181] A. W. Moll van Charante, J. Groen, P. G. H. Mulder, S. G. T. Rijpkema, et A. D. M. E. Osterhaus, « Occupational risks of zoonotic infections in Dutch forestry workers and muskrat catchers », *Eur. J. Epidemiol.*, vol. 14, n° 2, p. 109-116, févr. 1998.
- [182] A. Nardone *et al.*, « Risk factors for leptospirosis in metropolitan France: results of a national case-control study, 1999-2000 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 39, n° 5, p. 751-753, 2004.
- [183] H. Padmanabha *et al.*, « Geographic variation in risk factors for SFG rickettsial and leptospiral exposure in Colombia », *Vector-Borne Zoonotic Dis.*, vol. 9, n° 5, p. 483-490, oct. 2009, doi: 10.1089/vbz.2008.0092.
- [184] E. Rachou, M. Ricquebourg, et J.-D. Yovanovitch, « La leptospirose humaine à la Réunion en 2003 : Résultats d'une étude cas-témoins », Observatoire Régional de la Santé, La Réunion, 2004.
- [185] A. A. N. Rafizah *et al.*, « Risk factors of leptospirosis among febrile hospital admissions in northeastern Malaysia », *Prev. Med.*, vol. 57, p. S11-S13, 2013, doi: 10.1016/j.yjmed.2012.12.017.
- [186] M. Ratsitorahina *et al.*, « Has Madagascar lost its exceptional leptospirosis free-like status? », *PLOS ONE*, vol. 10, n° 4, p. e0122683, avr. 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0122683.
- [187] R. B. Reis *et al.*, « Impact of environment and social gradient on *Leptospira* infection in urban slums », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 2, n° 4, p. e228, avr. 2008, doi: 10.1371/journal.pntd.0000228.

- [188] M. E. Reller *et al.*, « Unsuspected leptospirosis is a cause of acute febrile illness in Nicaragua », *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, n° 7, p. e2941, juill. 2014, doi: 10.1371/journal.pntd.0002941.
- [189] E. J. Sanders *et al.*, « Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1966 », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 61, n° 3, p. 399-404, 1999.
- [190] J. M. Sanhueza, C. Heuer, P. R. Wilson, J. Benschop, et J. M. Collins-Emerson, « Prevalence and risk factors for *Leptospira* exposure in New Zealand veterinarians », *Epidemiol. Infect.*, vol. 143, n° 10, p. 2116-2125, juill. 2015, doi: 10.1017/S0950268815000515.
- [191] J. M. Sanhueza, C. Heuer, P. R. Wilson, J. Benschop, et J. M. Collins-Emerson, « Seroprevalence and risk factors for *Leptospira* seropositivity in beef cattle, sheep and deer farmers in New Zealand », *Zoonoses Public Health*, vol. 64, n° 5, p. 370-380, août 2017, doi: 10.1111/zph.12317.
- [192] U. Sarkar *et al.*, « Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 66, n° 5, p. 605-610, mai 2002, doi: 10.4269/ajtmh.2002.66.605.
- [193] L. Schoonman et E. S. Swai, « Risk factors associated with the seroprevalence of leptospirosis, amongst at-risk groups in and around Tanga city, Tanzania », *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, vol. 103, n° 8, p. 711-718, déc. 2009, doi: 10.1179/000349809X12554106963393.
- [194] R. Shrestha *et al.*, « Determinants of clinical leptospirosis in Nepal », *Zoonoses Public Health*, vol. 65, n° 8, p. 972-983, déc. 2018, doi: 10.1111/zph.12516.
- [195] M. C. Simon, C. Ortega, J. L. Alonso, O. Girones, J. L. Muzquiz, et J. Garcia, « Risk factors associated with the seroprevalence of leptospirosis among students at the veterinary school of Zaragoza University », *Vet. Rec.*, vol. 144, n° 11, p. 287-291, mars 1999, doi: 10.1136/vr.144.11.287.
- [196] M. L. Sohail *et al.*, « Seroprevalence and risk factor analysis of human leptospirosis in distinct climatic regions of Pakistan », *Acta Trop.*, vol. 181, p. 79-83, mai 2018, doi: 10.1016/j.actatropica.2018.01.021.
- [197] E. J. Stern *et al.*, « Outbreak of leptospirosis among adventure race participants in Florida, 2005 », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 50, n° 6, p. 843-849, mars 2010, doi: 10.1086/650578.
- [198] C. H. Storck, D. Postic, I. Lamaury, et J. M. Perez, « Changes in epidemiology of leptospirosis in 2003–2004, a two El Niño Southern Oscillation period, Guadeloupe archipelago, French West Indies », *Epidemiol. Infect.*, vol. 136, n° 10, p. 1407-1415, oct. 2008, doi: 10.1017/S0950268807000052.
- [199] R. Sulong *et al.*, « Risk factors associated with leptospirosis among town service workers », *Int. Med. J.*, vol. 18, p. 83-88, juin 2011.
- [200] L. Suryani, H. Pramodyo, S. Andarini, et Sudarto, « The biotic environmental as risk factors human leptospirosis in Yogyakarta, Indonesia », présenté à Towards the sustainable use of biodiversity in a changing environment: from basic to applied research: Proceeding of the 4th International Conference on Biological Science, Yogyakarta, Indonesia, 2016, p. 020035, doi: 10.1063/1.4953509.
- [201] P. Tangkanakul *et al.*, « Risk factors associated with leptospirosis in northeastern Thailand, 1998. », *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 63, n° 3, p. 204-208, sept. 2000, doi: 10.4269/ajtmh.2000.63.204.
- [202] K. T. D. Thai *et al.*, « Seroepidemiology of leptospirosis in southern Vietnamese children », *Trop. Med. Int. Health*, vol. 11, n° 5, p. 738-745, mai 2006, doi: 10.1111/j.1365-3156.2006.01619.x.
- [203] S. Thayaparan, « Seroepidemiological study of leptospirosis among the communities living in periurban areas of Sarawak, Malaysia », *Med. Malays.*, vol. 70, n° 5, p. 288-294, 2015.
- [204] N. B. Vanasco, M. F. Schmelting, J. Lottersberger, F. Costa, A. I. Ko, et H. D. Tarabla, « Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005) », *Acta Trop.*, vol. 107, n° 3, p. 255-258, sept. 2008, doi: 10.1016/j.actatropica.2008.06.007.
- [205] R. Vimal Raj *et al.*, « Changing trend in the seroprevalence and risk factors of human leptospirosis in the South Andaman Island, India », *Zoonoses Public Health*, vol. 65, n° 6, p. 683-689, sept. 2018, doi: 10.1111/zph.12478.

- [206] E. A. S. Whitney, E. Ailes, L. M. Myers, J. T. Saliki, et R. L. Berkelman, « Prevalence of and risk factors for serum antibodies against *Leptospira* serovars in US veterinarians », *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, vol. 234, n° 7, p. 938-944, avr. 2009, doi: 10.2460/javma.234.7.938.
- [207] S. A. Zaki et P. Shanbag, « Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study », *Infection*, vol. 38, n° 4, p. 285-291, août 2010, doi: 10.1007/s15010-010-0030-3.

Annexes

Annexe 1 : Liste des articles inclus dans la méta-analyse

Auteur et année de publication	Pays/territoire étudié	Nombre d'observations
Abiayi <i>et al.</i> 2015 [141]	Nigeria	17
Adjemian <i>et al.</i> 2012 [142]	Etats-Unis	2
Agampondi <i>et al.</i> 2015 [143]	Sri Lanka	34
Aguiar <i>et al.</i> 2007 [144]	Brésil	1
Alavi <i>et al.</i> 2013 [145]	Iran	13
Alvarado-Esquivel <i>et al.</i> 2015 [146]	Mexique	2
Araghian <i>et al.</i> 2018 [147]	Iran	3
Ashford <i>et al.</i> 2000 [85]	Nicaragua	49
Awosanya <i>et al.</i> 2013 [131]	Nigeria	12
Barragan <i>et al.</i> 2016 [75]	Equateur	4
Benschop <i>et al.</i> 2009 [148]	Nouvelle-Zélande	4
Bhardwaj <i>et al.</i> 2008 [149]	Inde	28
Biggs <i>et al.</i> 2011 [150]	Tanzanie	2
binti Daud <i>et al.</i> 2018 [151]	Malaisie	10
Bovet <i>et al.</i> 1999 [84]	Seychelles	31
Brockmann <i>et al.</i> 2016 [152]	Allemagne	43
Bruce <i>et al.</i> 2005 [153]	Porto-Rico	20
Campagnolo <i>et al.</i> 2000 [154]	Etats-Unis	11
Childs <i>et al.</i> 1992 [155]	Etats-Unis	14
Chusri <i>et al.</i> 2014 [123]	Thaïlande	42
Colt <i>et al.</i> 2014 [156]	Micronésie	14
Cook <i>et al.</i> 2016 [157]	Kenya	44
Demers <i>et al.</i> 1985 [158]	Etats-Unis	1
Desai <i>et al.</i> 2016 [132]	Inde	54
Desai <i>et al.</i> 2009 [159]	Allemagne	8
Dias <i>et al.</i> 2007 [160]	Brésil	12
Dircio Montes Sergio <i>et al.</i> 2012 [138]	Mexique	4
Douglin <i>et al.</i> 1997 [161]	Barbade	4
Dreyfus <i>et al.</i> 2014 [133]	Nouvelle-Zélande	39
Dreyfus <i>et al.</i> 2016 [162]	Ouganda	46
Escandon-Vargas <i>et al.</i> 2017 [130]	Colombie	42
Esmaili <i>et al.</i> 2016 [163]	Iran	8
Esteves <i>et al.</i> 2014 [164]	Açores	12
Felzemburgh <i>et al.</i> 2014 [165]	Brésil	20
Gorant <i>et al.</i> 2009 [79]	Nouvelle-Calédonie	9
Goh <i>et al.</i> 2019 [166]	Malaisie	14
Hochedez <i>et al.</i> 2013 [167]	Martinique	2
Hochedez <i>et al.</i> 2011 [168]	Martinique	1
Joel <i>et al.</i> 2011 [139]	Mexique	13
Johnson <i>et al.</i> 2004 [169]	Pérou	12

Jurke <i>et al.</i> 2015 [170]	Allemagne	12
Kamath <i>et al.</i> 2014 [171]	Inde	29
Kawaguchi <i>et al.</i> 2008 [68]	Laos	32
Keenan <i>et al.</i> 2010 [172]	Jamaïque	54
Lakhani <i>et al.</i> 2009 [173]	Inde	44
Lau, Skelly <i>et al.</i> 2012 [121]	Samoa américaines	28
Lau, Clements <i>et al.</i> 2012 [174]	Samoa américaines	6
Lau <i>et al.</i> 2016 [175]	Fidji	46
Leal-Castellanos <i>et al.</i> 2003 [176]	Mexique	38
Maciel <i>et al.</i> 2008 [177]	Brésil	3
Maze <i>et al.</i> 2018 [178]	Tanzanie	116
Meny <i>et al.</i> 2019 [179]	Argentine	4
Mohd Ridzuan <i>et al.</i> 2016 [180]	Malaisie	11
Moll van Charante <i>et al.</i> 1998 [181]	Danemark	1
Morgan <i>et al.</i> 2002 [140]	Etats-Unis	6
Nardone <i>et al.</i> 2004 [182]	France	21
Padmanabha <i>et al.</i> 2009 [183]	Colombie	19
Phraisuwan <i>et al.</i> 2002 [136]	Thaïlande	27
Prabhakaran <i>et al.</i> 2014 [135]	Inde	64
Rachou <i>et al.</i> 2004 [184]	La Réunion	42
Rafizah <i>et al.</i> 2013 [185]	Malaisie	10
Ratsitorahina <i>et al.</i> 2015 [186]	Madagascar	1
Reis <i>et al.</i> 2008 [187]	Brésil	30
Reller <i>et al.</i> 2014 [188]	Nicaragua	3
Sanders <i>et al.</i> 1999 [189]	Porto-Rico	1
Sanhueza <i>et al.</i> 2015 [190]	Nouvelle-Zélande	20
Sanhueza <i>et al.</i> 2017 [191]	Nouvelle-Zélande	5
Sarkar <i>et al.</i> 2002 [192]	Brésil	29
Schoonman, Swai 2009 [193]	Tanzanie	3
Sehgal <i>et al.</i> 2003 [137]	Inde	16
Sejvar <i>et al.</i> 2003 [122]	Malaisie	5
Shrestha <i>et al.</i> 2018 [194]	Népal	29
Simon <i>et al.</i> 1999 [195]	Espagne	9
Sohail <i>et al.</i> 2018 [196]	Pakistan	28
Stern <i>et al.</i> 2010 [197]	Etats-Unis	10
Storck <i>et al.</i> 2008 [198]	Guadeloupe	12
Sugunan <i>et al.</i> 2009 [78]	Inde	38
Sulong <i>et al.</i> 2011 [199]	Malaisie	46
Suryani <i>et al.</i> 2016 [200]	Indonésie	3
Tangkanakul <i>et al.</i> 2000 [201]	Thaïlande	14
Thai <i>et al.</i> 2006 [202]	Vietnam	28
Thayaparan <i>et al.</i> 2015 [203]	Malaisie	23
Trevejo <i>et al.</i> 1998 [70]	Nicaragua	14
Vanasco <i>et al.</i> 2008 [204]	Argentine	13
Vimal Raj <i>et al.</i> 2018 [205]	Inde	15
Whitney <i>et al.</i> 2009 [206]	Etats-Unis	49
Zaki, Shanbag 2010 [207]	Inde	1

Cat	Subcat	Sub2cat	Sub3cat	OR_RR_PR	yi	InfCI	SupCI	SE	vi
Env	RuralEnv	Rural		2,1	0,7419	1,2	3,6	0,275	0,076
SocioDemo	Gender	Male		0,7	-0,357	0,5	1,2	0,275	0,076
SocioDemo	Age	Age1		1,5	0,4055	0,7	3	0,354	0,125
SocioDemo	Age	Age1		1,8	0,5878	1	3,3	0,309	0,096
SocioDemo	Age	Age1		1,7	0,5306	0,9	3,3	0,338	0,115
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,6	0,47	0,8	3	0,321	0,103
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	0,7	-0,357	0,2	2	0,536	0,287
SocioDemo	IncSan	Sanitary	GoodSan	0,7	-0,357	0,3	1,5	0,389	0,151
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	2,1	0,7419	0,7	6,5	0,576	0,332
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,7	-0,357	0,4	1,1	0,231	0,053
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,6	-0,511	0,4	1	0,261	0,068
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,6	-0,511	0,3	0,9	0,207	0,043
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,5	-0,693	0,3	1	0,354	0,125
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,4	-0,916	0,1	1,5	0,674	0,455
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	0,2	-1,609	0,03	1,7	1,092	1,192
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	3,2	1,1632	1	10,2	0,591	0,35
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,9	0,6419	1,1	3,5	0,312	0,097
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,5	0,4055	0,7	3	0,354	0,125
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,4	0,3365	1,1	1,9	0,156	0,024
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,2	0,1823	0,7	2	0,261	0,068
SocioDemo	IncSan	Sanitary	BadSan	1,2	0,1823	0,6	2,1	0,286	0,082
SocioDemo	IncSan	Sanitary	GoodSan	1,2	0,1823	0,1	4,5	0,674	0,455
SocioDemo	IncSan	Sanitary	GoodSan	0,3	-1,204	0,2	0,6	0,354	0,125
Animals	ProdAn	Mono	Horse	1,6	0,47	0,9	2,9	0,303	0,092
Animals	ProdAn	Poly	Cattle	1,1	0,0953	0,6	2,1	0,33	0,109
Animals	ProdAn	Mono	Pig	1,1	0,0953	0,6	1,7	0,222	0,049
Animals	Pet	Dog		1	0	0,6	1,8	0,3	0,09
Animals	Rodents			1,5	0,4055	0,6	4	0,5	0,25
Animals	Rodents			1	0	0,6	2	0,354	0,125
Activities	WaterAct	SwimBath		2,5	0,9163	1,3	4,6	0,311	0,097
Activities	WaterAct	OtherWat		2,5	0,9163	0,4	13,9	0,875	0,766
Activities	WaterAct	OtherWat		2,4	0,8755	1,2	4,7	0,343	0,118
Activities	WaterAct	SwimBath		1,5	0,4055	0,7	3,2	0,387	0,149
Activities	Out	OutLeisure	CampingWood	2,4	0,8755	1,5	3,9	0,248	0,061
Activities	OtherAct	CleanCook		2,3	0,8329	1,4	3,8	0,256	0,066
Activities	OtherAct	CleanCook		1,9	0,6419	1,1	3,2	0,266	0,071
Activities	WaterAct	WalkWat		1,8	0,5878	0,6	4,9	0,511	0,261
Animals	ProdAn	Poly	Cattle	1,6	0,47	0,9	2,8	0,286	0,082
Activities	OtherAct	CleanCook		1,5	0,4055	0,9	2,4	0,24	0,058
Activities	WaterAct	WalkWat		1,5	0,4055	0,8	3,1	0,37	0,137
Activities	Out	RiskJob	Field	1,5	0,4055	0,8	2,7	0,3	0,09
Activities	OtherAct	CleanCook		1,3	0,2624	0,8	2,2	0,268	0,072
Activities	Behaviour	Barefoot		1,3	0,2624	0,8	2,1	0,245	0,06
Activities	OtherAct	Travels		1,3	0,2624	0,7	2,5	0,334	0,111
Activities	OtherAct	CleanCook		1	0	0,6	1,6	0,24	0,058
Env	RuralEnv	Rural		2,61	0,9594	1,06	6,45	0,462	0,213
Activities	Out	OutLeisure	CampingWood	2,08	0,7324	1,14	3,79	0,306	0,094
Activities	OtherAct	CleanCook		1,8	0,5878	0,72	4,51	0,469	0,22
SocioDemo	IncSan	Sanitary	GoodSan	0,42	-0,868	0,22	0,8	0,329	0,108

Annexe 2 : Extrait de la base de données 2/2

Annexe 3 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau

Code catégorie	Code sous-catégorie	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Nombre d'observations (part des observations totales)
Activities	In	NoJob	12 (0,7%)
		Office	21 (1,2%)
	Out	RiskJob	163 (9,3%)
		OutLeisure	36 (2,0%)
	Behaviour	Barefoot	28 (1,6%)
		TobAlco	18 (1,0%)
		WorkEat	9 (0,5%)
	WaterAct	SwimBath	55 (3,1%)
		WalkWat	49 (2,8%)
		OtherWat	47 (2,7%)
	Protection	Protect	43 (2,4%)
		NonProtect	13 (0,7%)
	OtherAct	CleanCook	12 (0,7%)
Travels		11 (0,6%)	
OtherAct2		6 (0,3%)	
Animals	Pet	Dog	40 (2,3%)
		Cat	21 (1,2%)
		AnyPet	15 (0,8%)
	ProdAn	Mono	62 (3,5%)
		Poly	75 (4,3%)
		Dead	25 (1,4%)
		AnExcreta	44 (2,5%)
		AnyProdAn	16 (0,9%)
	OtherAn	\	
Rodents	\		
Env	RuralEnv	Rural	32 (1,8%)
		Vegetation	11 (0,6%)
		Farms	9 (0,5%)
	UrbanEnv	\	
	Climate	Flooding	38 (2,1%)
		Rain	18 (1,0%)
	Dirty	Trash	30 (1,7%)
		OSewer	18 (1,0%)
	House	Elevation	12 (0,7%)
		Material	32 (1,8%)
	Water	InlandWat	42 (2,4%)
Dry		2 (0,1%)	
OtherEnv	\		

SocioDemo	Gender	Male	37 (2,1%)
		Female	7 (0,4%)
	Age	Age1	26 (1,5%)
		Age2	46 (2,6%)
	IncSan	Income	45 (2,6%)
		Sanitary	111 (6,3%)
	Education	HighEd	17 (1,0%)
		LowEd	26 (1,5%)
	Health	SkinLesions	58 (3,3%)
		FewSkinLesions	10 (0,6%)
		Illness	37 (2,1%)
		Trt	15 (0,8%)
		CasContact	11 (0,6%)
	OtherSD	Ethnicity	18 (1,0%)
		District	20 (1,1%)
		Genotype	12 (0,7%)
Miscellaneous		9 (0,5%)	

Annexe 3 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de deuxième niveau

Annexe 4 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau

Code catégorie	Code sous-catégorie	Code sous-catégorie de deuxième niveau	Code sous-catégorie de troisième niveau	Nombre d'observations
Activities	Out	RiskJob	AnCont	68 (3,9%)
			Field	47 (2,7%)
			TownServ	11 (0,6%)
			OtherRiskJob	37 (2,1%)
		OutLeisure	Gardening	12 (0,7%)
			CampingWood	16 (0,9%)
			Hunting	8 (0,4%)
Animals	ProdAn	Mono	Pig	37 (2,1%)
			Poultry	16 (0,9%)
			Horse	9 (0,5%)
		Poly	Cattle	49 (2,8%)
			SmallRum	26 (1,5%)
Env	Dirty	OSewer	FarOS	3 (0,2%)
			NearOS	15 (0,8%)
	House	Elevation	High	6 (0,3%)
			Low	6 (0,3%)
		Material	Robust	12 (0,7%)
			Precarioous	20 (1,1%)
SocioDemo	IncSan	Income	HighInc	29 (1,6%)
			LowInc	16 (0,9%)
		Sanitary	GoodSan	21 (1,2%)
			BadSan	90 (5,1%)

Annexe 4 : Répartition des observations au sein des sous-catégories de facteurs de risque de troisième niveau

Toulouse, 2020

NOM : BERTAULT

PRENOM : ANTOINE

TITRE : Facteurs de risque d'infection par les bactéries du genre *Leptospira* chez l'homme : une méta-analyse

RESUME :

La leptospirose humaine est une maladie bactérienne reconnue comme la zoonose la plus répandue à travers le monde. Son épidémiologie est complexe et la connaissance de ses facteurs de risque est essentielle afin de prévenir l'infection. Cette étude propose une méta-analyse sur les différents facteurs de risque d'infection humaine par les bactéries du genre *Leptospira*.

Une base de données regroupant 1759 observations issues de 87 études publiées entre 1985 et 2019 a été constituée. La méta-analyse a été réalisée selon les procédures classiques. La majorité des facteurs d'exposition étudiés est significativement associée au risque d'infection par les leptospires. Ces facteurs sont nombreux et appartiennent aussi bien au domaine des activités professionnelles et de loisir et comportements individuels, qu'à celui des caractéristiques environnementales et sociales du milieu. Les analyses statistiques réalisées ne permettent pas de comparer et donc hiérarchiser ces divers facteurs de risque.

MOTS CLES : leptospirose, facteurs de risque, infection, méta-analyse, bactérie, leptospire, épidémiologie, prévention

TITLE: Risk factors associated with human *Leptospira* infection: a meta-analysis

SUMMARY: Human leptospirosis is a bacterial disease known as the most widespread zoonosis in the world. Its epidemiology is complex and identifying its risk factors is essential to prevent the infection. The aim of this study is to meta-analyse the risk factors associated with human *Leptospira* infection.

A dataset including 1 759 observations from 87 studies published from 1985 to 2019 was established. The conduct of the meta-analysis was done according to the classic procedures. Almost all the studied risk factors are significantly associated with the risk of *Leptospira* infection. These factors are numerous and belong to the field of occupational and recreational activities and individual behaviours as well as environmental and social features. The statistical analyses performed in this study don't allow to compare them with each other.

KEYWORDS: leptospirosis, risk factors, infection, meta-analysis, bacterium, leptospire, epidemiology, prevention