



Rapport annuel d'activité

2018

**Centre national de référence de
la leptospirose**

**Année d'exercice
2017**

Responsables : Mathieu Picardeau, Pascale Bourhy
Technicien(ne)s : Farida Zinini, Guillaume Rey/Céline Lorigoux, Nathalie Armatys
Assistante : Sylvie Murguet

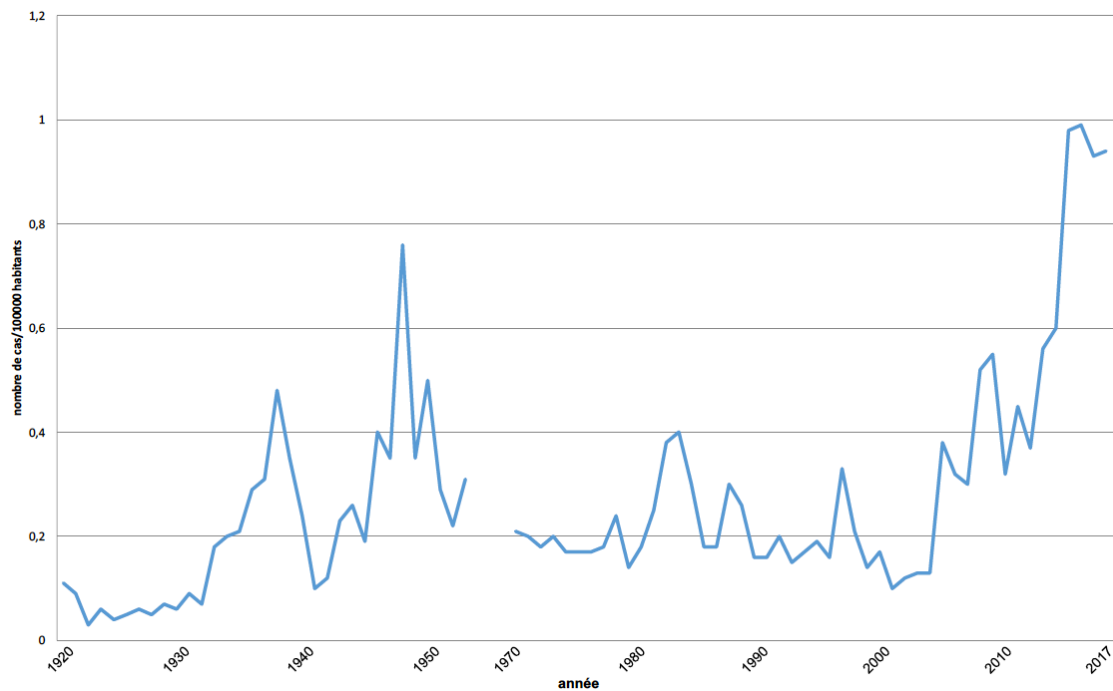
Nous remercions :

Dr. A. Septfons (Santé publique France)
Dr C. Delmas et Dr L. Cavalié (CHU de Toulouse)
Dr L. Collet (CH de Mayotte, Mamoudzou)
Dr P. Lanotte (CHRU de Tours)
Dr. M. Mapotoeke (Direction de la Santé, Papeete)
Dr E. Cart-Tanneur et O. Schaal (Laboratoire Biomnis, Lyon)
Dr S. Trombert-Paolantoni (Laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise)
Dr C. Roure Sobas (Hospices Civils de Lyon)
Dr G. Dubourg (Hôpitaux de Marseille)
Dr E. Tuaille et Dr M. Brun (CHU de Montpellier)
Dr N. Lemaitre (CHRU de Lille)
Dr J .P. Grangeon et L. Floury (Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de la Nouvelle Calédonie, Nouméa)
Dr A. Berlioz-Arthaud et Dr S. Bisser (Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne)
Dr C. Herrmann (CHU Les Abymes, Pointe-à-Pitre)
Dr R. Théodose, et Dr C. Olive (CHU de Fort de France)
Dr F. Pagès, E. Balleydier, H. Youssouf (ARS Océan Indien)
Dr A. Kodjo (VetAgro Sup, Campus vétérinaire de Lyon, Marcy l'Etoile)
Dr A. Léon (Laboratoire départemental Frank Duncombe, Caen)

pour leurs précieuses collaborations pour l'élaboration du rapport annuel.

Résumé analytique

On recense, pour la quatrième année consécutive, une incidence proche de 1 cas / 100 000 habitants en métropole en 2017. Il s'agit des plus fortes incidences enregistrées depuis qu'une surveillance est mise en place en métropole. Pour l'année 2017, une couverture élargie du diagnostic (prise en compte des données de diagnostic des hôpitaux de Lille, Lyon et Montpellier) a contribué au maintien de cette forte incidence. Cette augmentation du nombre de cas est retrouvée dans d'autres pays européens et pourrait être due au réchauffement climatique, à l'augmentation des comportements à risques comme les sports aquatiques et/ou à une utilisation accrue des tests de diagnostic. Comme les années précédentes, le sérotype Icterohaemorrhagiae est le principal sérotype retrouvé chez les cas diagnostiqués par la sérologie par micro-agglutination (M.A.T.). Il faut cependant noter que depuis le changement de la nomenclature des actes de biologie médicale en septembre 2014, la technique de M.A.T., seule aujourd'hui à pouvoir identifier le sérotype infectant, n'est plus remboursée et les demandes de MAT sont en baisse, entraînant une perte d'informations sur les souches qui circulent. Pour ce qui est des départements et territoires ultramarins, un nombre record de 871 cas a été recensé dans les régions Outre-Mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, Polynésie, Mayotte, Ile de La Réunion, Nouvelle Calédonie). Dans toutes les régions, l'incidence est plus élevée qu'en 2016 et cette incidence est de 7 fois (La Réunion) à plus de 80 fois (Mayotte) plus élevée qu'en métropole. On retrouve le caractère saisonnier de la leptospirose avec l'apparition de pics épidémiques lors de la saison des pluies ou de phénomènes climatiques inhabituels tels que les ouragans. Dans l'ensemble, on notera une sous-estimation du nombre de cas largement dépendante du système de surveillance mis en place et de la sensibilisation des médecins locaux à la maladie.

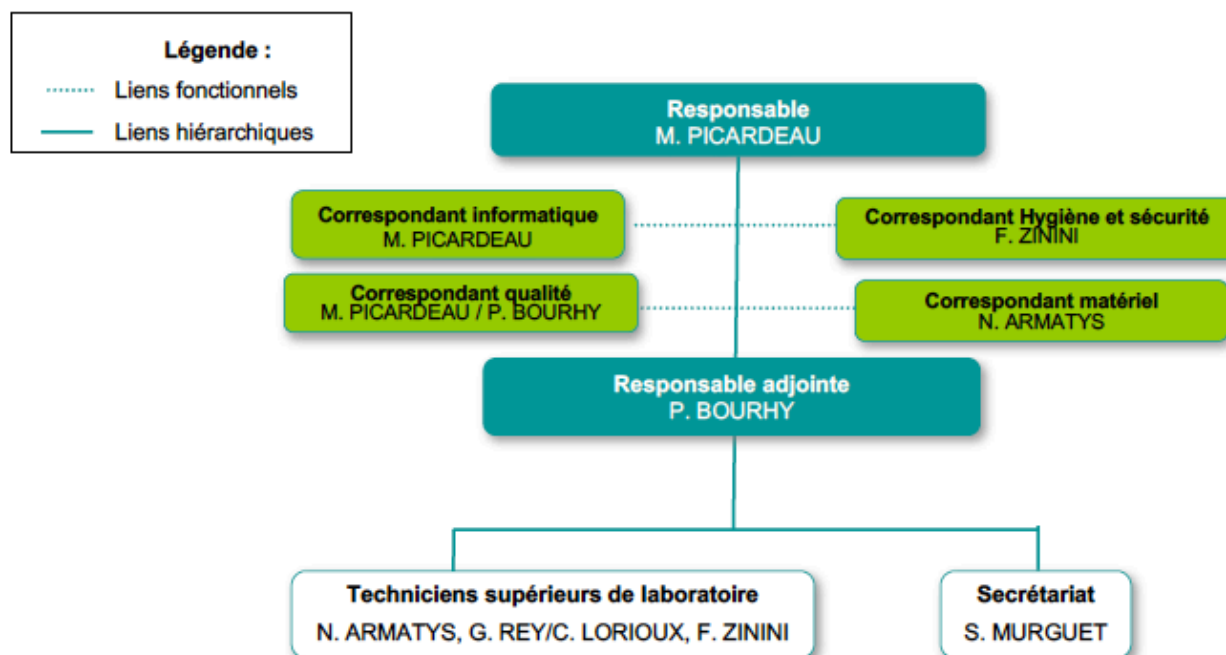


Abstract

For the fourth consecutive year, there is an incidence close to 1 case / 100,000 inhabitants in mainland France in 2017. These are the highest incidences recorded since a passive surveillance was implemented in mainland France. For the year 2017, an expanded coverage of the diagnosis (taking into account diagnostic data from hospitals in Lille, Lyon and Montpellier) contributed to maintaining this high incidence. This increase in the number of cases is found in other European countries and could be due to global warming, increased risk behavior such as water sports and / or increased use of diagnostic tests. As in previous years, the serogroup Icterohaemorrhagiae is the main serogroup found in cases diagnosed by microagglutination (M.A.T.). It should be noted, however, that since the change in the nomenclature of medical biology acts in September 2014, the M.A.T., which is currently the only one able to identify the infective serogroup, is no longer reimbursed and request for M.A.T analysis are decreasing, leading to a loss of information about the circulating strains. In the french overseas departments and territories, a record of 871 cases were reported (Martinique, Guadeloupe, Guyana, Polynesia, Mayotte, La Réunion Island, New Caledonia). In all regions, the incidence is higher than in 2016 and this incidence is from 7 times (La Réunion) to more than 80 times (Mayotte) higher than in mainland France. The seasonal nature of leptospirosis is found with the appearance of epidemic peaks during the rainy season or unusual climatic events such as hurricanes. Overall, there is an underestimation of the number of cases due to the absence of non-specific symptoms of the disease and the lack of awareness among the medical community.

1. Missions et organisation du CNR

Organigramme du Centre National de Référence de la leptospirose



Pas de changements par rapport au rapport de l'année précédente. La description détaillée est présentée en annexe 1. Le CNR est accrédité pour la norme ISO 15189 pour le test de M.A.T. (mars 2014) et le test ELISA IgM (mars 2015). La démarche qualité a été poursuivie en 2017 notamment à travers des audits.

2. Activités d'expertise

La description des techniques disponibles est en annexe 2. Pas de changements majeurs de nos activités d'expertise pour 2017. Le CNR reste un laboratoire de référence pour l'identification et le typage des leptospires ; nous sommes notamment un des seuls laboratoires au monde à réaliser la technique de M.A.T. (développée il y a près d'un siècle par Martin et Pettit à l'Institut Pasteur) qui est la technique de référence pour le diagnostic sérologique et permet dans certains cas d'identifier le sérotype infectant. Pas de souches isolées en métropole en 2017. L'identification des souches circulantes se fait maintenant principalement par séquençage Illumina quand la souche est isolée ou quand la quantité de l'ADN bactérien le permet par typage moléculaire directement à partir des échantillons biologiques.

2.1. Évolutions des techniques

Séquençage du génome. La Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur est ouverte à l'ensemble des CNR (voir ci-après chapitre 2.6.). P2M regroupe les demandes et permet ainsi l'utilisation en routine du séquençage à haut débit multi-pathogènes par les technologies Illumina. Nous avons défini le « core genome » notamment grâce au séquençage des souches de notre collection afin de développer une méthode de « core genome MLST ». Le séquençage des génomes de leptospires vise à remplacer, à court terme, l'identification moléculaire et sérologique des souches en cultures. Une analyse comparative des génomes des souches d'origines géographiques différentes et responsables de formes plus ou moins sévères doit aussi nous permettre de mieux évaluer la diversité des leptospires, d'identifier de nouveaux facteurs de virulence et de déterminer les facteurs responsables de l'adaptation à l'hôte (associations souche-réservoir animal).

2.2. Travaux d'évaluation des techniques, réactifs et trousse

Depuis le changement de la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) en septembre 2014 et le remboursement de l'ELISA IgM, un nombre de plus en plus important des cas sont identifiés à l'aide de kits ELISA

commerciaux. Nous avons demandé aux deux principaux laboratoires réalisant le diagnostic de la leptospirose, Biomnis et Cerba, de nous envoyer des sérums testés à l'aide du test ELISA IgM Serion. Ces sérums ont été analysés par le CNR et comparés à l'ELISA « maison » Pasteur puis, pour les résultats discordants, par M.A.T. Voir résultats chap. 6.1.

Nous avons aussi participé à l'évaluation de tests rapides (ELISA IgM Serion, ELISA IgM « Pasteur » et test immunoblot GenBio) qui a donné lieu à une publication (Evaluation of different serological assays for early diagnosis of leptospirosis in Martinique (French West Indies). Courdurie C, Le Govic Y, Bourhy P, Alexer D, Pailla K, Theodose R, Cesaire R, Rosine J, Hochedez P, Olive C. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun 23;11(6):e0005678)

Le CNR a aussi testé le kit *EurobioPlex Leptospire PCR* pour le diagnostic en PCR temps réel de la leptospirose humaine.

2.3. Techniques transférées vers d'autres laboratoires

Pas de techniques transférées en 2017.

2.4. Collections de matériel biologique

L'organisation, les conditions de stockage et de mise à disposition des collections de matériel biologique du CNR figurent dans l'annexe 1.

Nombre de souches ou échantillons de matériel biologique issus des collections du CNR distribués :

Distribution d'ADN de leptospires

- 7 ADN : Centre IRD de Guyane, UMR MIVEGEC, Cayenne, Guyane Française.
- 22 ADN : Victoria Hospital, Molecular Biology Department, Ile Maurice.
- 17 ADN : Campus Vétérinaire - VetAgro Sup, Laboratoire des Leptospires, Marcy l'Etoile.

Distribution de souches de leptospires

- 2 souches : Merial Bacterial Antigens Laboratory, Laboratoire Lyon Gerland, Lyon
- 24 souches : Institut Pasteur d'Algérie, Laboratoire d'analyses médicales, Alger, Algérie.
- 1 souche : Société Eurofins, Expertises Environnementales, Maxeville.
- 9 souches : Hôpital de la Croix Rousse, Laboratoire de Bactériologie, Lyon.
- 1 souche : Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Nouméa, Nouvelle Calédonie.
- 2 souches : Société Imaxio, Lyon.
- 1 souche : Collection DSMZ Braunschweig, Allemagne

Distribution de sérums :

- 6 sérums : Laboratoire de Bactériologie/Biologie Moléculaire, Institut Fédératif de Biologie CHU PURPAN, Toulouse.

2.5. Activités d'expertise

- Identification de souches à partir de cultures :

Mayotte (23 souches), CH Mamoudzou :

9 *L. borgpetersenii* séro groupe Mini souche ST1/ ST8

5 *L. interrogans* séro groupe Pyrogenes souche ST2

1 *L. kirschneri* séro groupe Grippothyphosa souche ST6

1 *L. kirschneri* séro groupe Mini/ Hebdomadis souche ST3

6 *L. mayottensis* séro groupe Pyrogenes/Ballum souche ST5

- Envois hebdomadaires d'une série de 12 antigènes au Laboratoire ACSEDIATE, Maisons-Alfort
- Contrôle de lots de milieu de culture pour leptospires (EMJH) commercialisés par la société Bio-Rad®.
- Contrôle de l'identité de la souche rentrant dans la composition du vaccin humain par la société Imaxio.
- Contrôle de l'identité des souches rentrant dans la composition du vaccin chien par la société Merial.

2.6. Activités de séquençage

Le CNR a-t-il eu accès à une plateforme de séquençage ?

OUI, l'Institut Pasteur est doté d'une plateforme dite Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M), qui est ouverte à l'ensemble des CNR ainsi qu'aux laboratoires de référence dans le Réseau International des Instituts Pasteur et instituts associés. Dans un esprit de mutualisation technologique, P2M regroupe les demandes et permet ainsi l'utilisation en routine du séquençage à haut débit multi-pathogènes.

La technologie utilisée par cette plateforme de séquençage est la technologie Illumina (fabrication des librairies + séquenceurs). Les banques sont préparées avec le kit Nextera XT et engagées sur le séquenceur NextSeq 500. Une série de matériels est également utilisée pour réaliser les contrôles de qualité tout au long du processus de fabrication de séquence. Des robots pipeteur et extracteur permettent d'homogénéiser et de normaliser les ADN et amplicons avant d'entrer dans le pipeline de production.

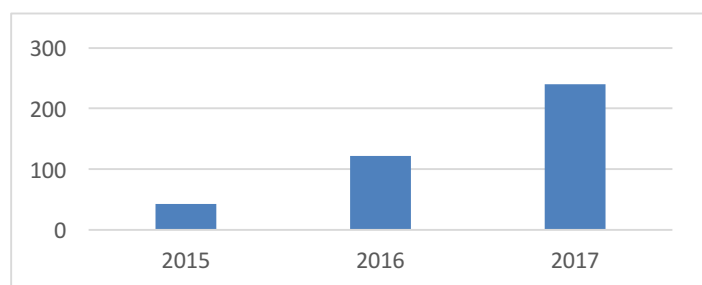


Figure 1 : Nombre de souches séquencées par la technique Illumina.

- Le CNR a-t-il eu accès à une expertise bio-informatique ?

Les CNR ont à l'heure actuelle la possibilité de faire appel à une expertise bio-informatique, en sollicitant les services supports en interne à l'Institut Pasteur. Ils ont actuellement accès aux bio-informaticiens du Centre de Bio-informatique, Bio-statistique et Biologie Intégrative (C3BI), qui qualifient et réalisent une analyse de premier niveau (contaminations, qualité, assemblage) sur les données sortantes. Ces bio-informaticiens peuvent également apporter leur aide aux CNR, pour le développement de méthodes de génotypage et d'autres pipelines d'analyses des séquences, y compris en cas d'épidémie. Malheureusement, la demande est très supérieure à l'offre (1,2 ETP dédié) et les CNR ne peuvent donc pas être aidés simultanément. Les CNR et les unités qui les hébergent doivent donc faire appel à des ingénieurs ou bio-informaticiens membres de leur équipe de recherche ou employés sur contrat dédié. Par ailleurs, le nombre d'ETP de bio-informaticiens affecté à la plateforme dédiée aux CNR fait l'objet d'une négociation interne annuelle.

- o Outils utilisés pour l'analyse des séquences :

Utilisation de CLC Genomics Workbench.

- Le CNR a-t-il fait appel aux techniques de séquençage à des fins de santé publique ?

OUI, le séquençage des souches de notre collection ainsi que celles envoyées pour identification nous permet de mieux évaluer la diversité des souches circulantes, en remplacement des techniques moléculaires comme le champ pulsé.

- Si OUI, pour quelles activités :

- o Investigations d'épidémies ? oui, si les souches sont isolées mais cela est rarement le cas.

- o Surveillance ? oui, on peut ainsi, par exemple, suivre l'émergence de nouveaux clones comme par exemple à Mayotte où de nombreuses souches sont isolées (plus de 200 sur les 10 dernières années). Le séquençage des souches circulantes est aussi essentiel pour mieux évaluer la diversité des souches. Ceci a un impact sur l'évaluation des tests de diagnostic et l'efficacité des vaccins.

- Si le séquençage est utilisé par le CNR, décrire les analyses bio-informatiques conduites (cgMLST, wgMLST, serogroupe/serotype prediction, resistome prediction, analyse phylogénétique, ...) et préciser si elles sont faites en première ligne ou en complément d'autres techniques (indiquer alors lesquelles). Le séquençage de génome est maintenant utilisé de façon systématique pour l'identification des souches reçues. Nous utilisons un schéma de core genome MLST (cgMLST) pour identifier l'espèce et le génotype de la souche. Nous travaillons actuellement sur ce schéma pour pouvoir aussi identifier le sérovar et/ou le serogroupe. Notre schéma de cgMLST va remplacer à court terme la technique d'électrophorèse en champ pulsé qui est lourde à réaliser. L'utilisation du schéma cgMLST a aussi l'avantage de pouvoir partager les informations sur les génotypes rencontrés à travers une base de données qui sera centralisée à l'Institut Pasteur.

- Nombre de séquences réalisées dans l'année : 240 dont 50 à des fins de surveillance et 190 pour la mise au point de notre schéma de cgMLST (Figure 1).

- Modalités de sélection des souches pour séquençage : aucune sélection (séquençage de toutes les souches reçues)

Si le séquençage est utilisé par le CNR, où sont déposées les séquences brutes (fastaq files) : dans des bases de données fermées et si les génomes sont utilisés dans des publications, dans des bases de données publiques sans métadonnées associées

3. Activités de surveillance

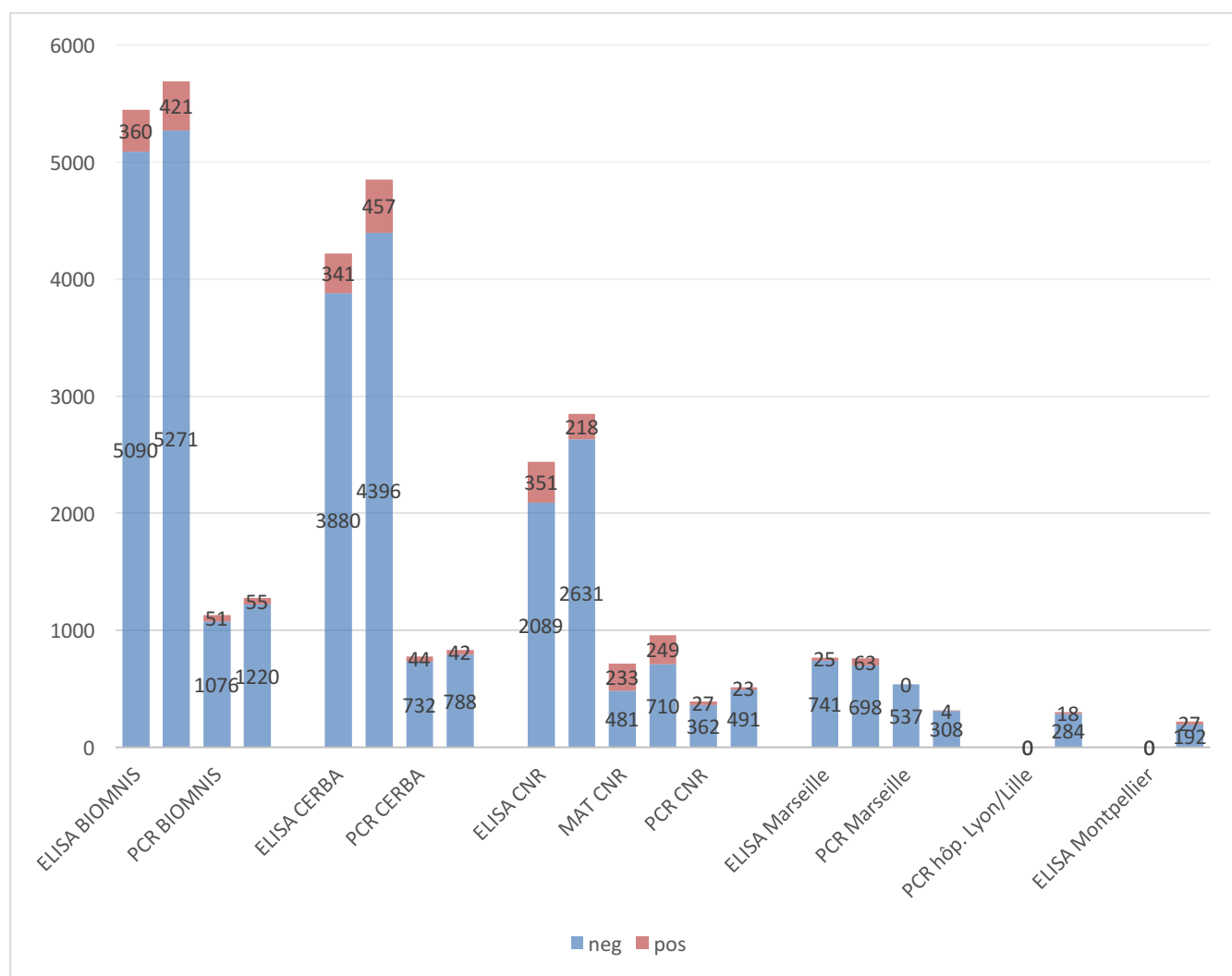
Pour la Métropole, on notera le maintien d'un niveau élevé du nombre de cas (>0,9 cas /100000 habitants) grâce notamment à une couverture plus large du territoire (mise en place de tests rapides de type ELISA et PCR par un plus grand nombre de laboratoires). Pour l'Outre-mer, l'incidence est plus élevée dans toutes les régions, cette augmentation significative peut être due aux conditions climatiques de 2017 (fortes pluies, ouragans, etc).

3.1. Description du réseau de partenaires

- Définition des cas

Les cas comptabilisés dans notre rapport incluent les cas avec une clinique évocatrice pour lesquels il a été mis en évidence la bactérie (en culture) ou son génome (par PCR) ou une sérologie positive par ELISA IgM (PanBio, Serion ou ELISA « maison » Pasteur) ou MAT (**Figure 2**). Pour la sérologie M.A.T., le seuil de 1/100, avec au moins un sérotype pathogène, est retenu en métropole et dans les régions d'outre-mer (Guyane, Martinique, Guadeloupe, Mayotte) excepté La Réunion et la Nouvelle-Calédonie où le seuil de 1/400 est retenu. La détermination du sérotype est donnée par l'antigène donnant le titre le plus élevé en MAT.

Figure 2 : Diagnostic de la leptospirose dans les principaux laboratoires en 2016 (colonne de gauche) et 2017 (colonne de droite).



L'activité diagnostic est assurée par :

- Le CNR

Le CNR contribue largement au diagnostic de la maladie par la sérologie (ELISA IgM et MAT) et la PCR. Pour 2017, le CNR a réalisé 3808 sérologies (dont 959 MAT) et 514 PCR. Avec 23 PCR positives (5% des analyses demandées) et 218 sérologies positives par ELISA (8% des analyses demandées) et 249 par MAT (26% des sérologies demandées) (**Figure 1**).

- Un réseau de partenaires biologistes pratiquant le diagnostic :

En métropole :

- Hospices civils de Lyon : Centre de Biologie et de Pathologie Nord (Dr C. Roure Sobas) : 15 cas positifs par PCR sur un total de 200 (11%).
- CHU de Toulouse : Laboratoire de Bactériologie-Hygiène (Dr C. Delmas et Dr L. Cavalié). 5 cas dépistés en sérologie MAT et 2 par PCR.
- CHRU de Tours : Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière (Dr P. Lanotte). 1 PCR positive pour 23 échantillons testés.
- CHRU de Lille : Centre de Biologie-Pathologie (Dr N. Lemaitre) : 3 échantillons positifs sur 104 PCR réalisées (3,5%). La PCR cible *lipL32*.
- CHU Montpellier : Laboratoire de Bactériologie (Dr E. Tuaille et Dr M. Brun). 7 échantillons positifs par PCR (kit Omunis) et 27 échantillons positifs sur 219 en ELISA IgM (kit Serion) (8,1%).
- Assistance Publique Hôpitaux de Marseille. Dr D. Raoult et Dr G. Dubourg : 1 073 analyses ont été effectuées (1303 en 2016) dont 63 ont été positives par ELISA IgM (kit Serion) (8% des demandes) et 4 par PCR sur 312 échantillons (1,3%).
- CHU de Toulouse (Dr C. Delmas et Dr L. Cavalié) : 2 PCR positives et 5 échantillons positifs par MAT.
- Lyon/Paris : Laboratoire Biomnis (Mme O. Schaal et Dr E. Cart-Tanneur) : 7 051 analyses ont été effectuées (6 850 en 2017) dont 5 544 (79%) concernent la métropole (81% en 2016). 797 analyses étaient positives (11%) dont 572 pour des demandes en métropole (72%). Environ 4% des PCR et 11% des sérologies demandées sont positives.
- Cergy-Pontoise : Laboratoire CERBA (Dr S. Trombert-Paolantoni) : 4 983 analyses ont été effectuées (4 852 en 2016); 3 786 demandées en métropole (76%). 368 prélèvements étaient positifs (7,4%) : avec 43 PCR et 325 sérologies par ELISA IgM Serion (n'incluant pas les sérologies limites) positives.

En Outre-mer :

- Guadeloupe. Le CHU de Pointe-à-Pitre (Dr C. Herrmann-Storck) a réalisé 240 PCR dont 32 se sont avérées positives (13%) et 373 analyses par ELISA IgM (Serion) dont 43 séropositifs (12 % des demandes). Les ELISA positifs ou douteux sont envoyés au CNR pour infirmation/confirmation du diagnostic par le MAT.
- Martinique : le CHU de Fort-de-France a diagnostiqué 45 cas positifs par PCR.
- Guyane. Institut Pasteur de la Guyane (Dr A. Berlioz-Arthaud et Dr S. Bisser) : Les sérologies traitées par ELISA IgM (PanBio) ont été envoyées pour confirmation par le MAT au CNR.
- La Nouvelle-Calédonie : le Centre de Biologie Médicale (Dr A.C. Gourinat) de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) effectue la totalité des diagnostics de Nouvelle-Calédonie. Pour 2017, 92 cas confirmés.

- Ile de La Réunion : le diagnostic est réalisé par le CHU Nord, CHU Sud, Groupe Hospitalier Est Réunion et Centre hospitalier Gabriel Martin. 57 cas en 2017 soit 54 PCR et 3 sérologies.
- Mayotte : le Centre Hospitalier de Mamoudzou (Dr L. Collet) a recensé 170 cas positifs par PCR.
- Polynésie Française : 199 cas diagnostiqués à l'Institut Territorial Louis Mallardé (Dr. D. Musso) et au CH de Polynésie française (Dr. S. Lastère), répartis en 131 cas confirmés (par PCR) et 68 cas probables (symptômes évocateurs et sérologie ELISA positive en IgM).

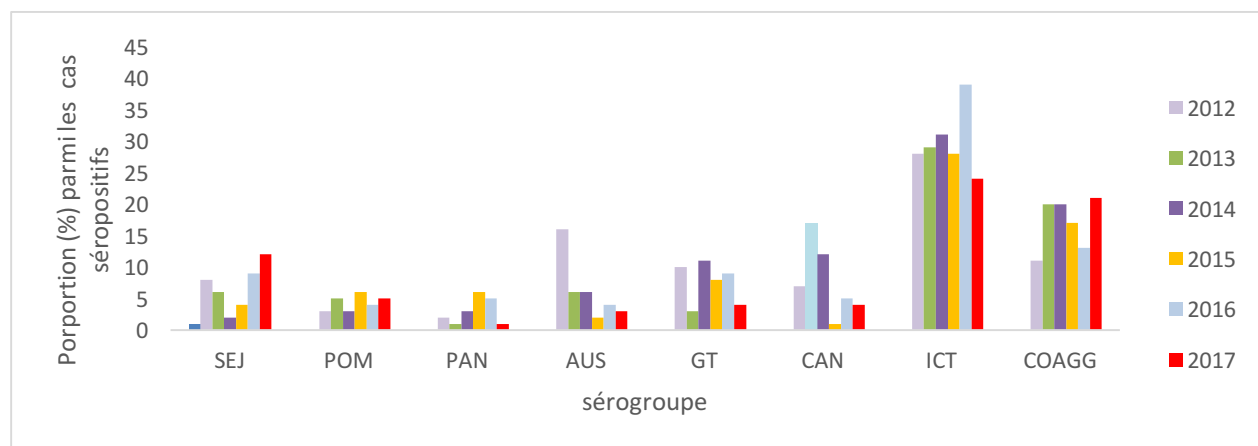
3.2. Surveillance de l'évolution et des caractéristiques des infections

Cas de leptospirose en Métropole

En métropole, comme pour les années 2014 (627 cas), 2015 (631 cas) et 2016 (592), on observe un nombre très élevé de cas en 2017 avec 602 cas. Sur ces 4 dernières années, on a donc une augmentation de l'incidence avec une incidence record supérieure à 0,9 cas/100 000 habitants jamais enregistrée depuis 1920 (incidence plus de deux fois plus élevée qu'en 2011). En métropole, plus de 75 % des cas sont des hommes, l'âge moyen est de 45 ans. Pour les cas documentés (environ 25% des cas), plus de 85 % des cas n'avaient pas effectué de voyages le mois précédant l'apparition des symptômes. Pour les autres cas, un voyage en région endémique (Amérique Latine, Afrique, Asie du Sud-Est, Antilles ou Océan Indien) est reporté.

Plus de 85% des cas en métropole ont été diagnostiqués par PCR ou ELISA IgM sans qu'il soit possible d'identifier le sérovar/sérogroupe en cause. Suite au changement de nomenclature en 2014, le remplacement progressif du MAT (non remboursé) par l'ELISA (remboursé) entraîne une perte d'information sur les sérogroupe infectants. Le MAT est réalisé au CNR de manière systématique sur tous sérums limites ou positifs par ELISA. Ainsi, 959 sérologies MAT ont été réalisées au CNR en 2017 (2016 : 714 sérologies) par rapport à environ 3000 dans les années précédant le changement de nomenclature. Pour les cas diagnostiqués par le MAT, le sérogroupe Icterohaemorrhagiae est prédominant (32% des cas ; 28-39% des cas sur la période 2012-2015). Pour 28% des cas, le sérogroupe n'a pu être identifié à cause de réactions croisées ou co-agglutinations. On retrouve ensuite le sérogroupe Sejroe (16%) qui semble en augmentation par rapport aux années précédentes. Les autres sérogroupe identifiés, c'est à dire les sérogroupe Canicola, Grippotyphosa, Panama, Pomona et Australis, représentent moins de 10% des cas en 2017 (Figure 3).

Figure 3: Répartition des principaux sérogroupe identifiés par MAT parmi les cas positifs. AUS, Australis ; CAN, Canicola ; GRI, Grippotyphosa ; ICT, Icterohaemorrhagiae; SEJ, Sejroe; PAN, Panama; POM, Pomona; COAGG, co-agglutinations.



En 2017, les incidences les plus élevées (>1,4 cas/100 000 habitants) sont observées en Franche-Comté, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Corse et Aquitaine. Au contraire, les régions de Alsace, Lorraine, Haute Normandie, Bretagne (forte baisse par rapport à 2016, année de cas groupés dans un club de kayak) et Lorraine ont les incidences les moins élevées (<0,5 cas/100 000 habitants). On notera une augmentation significative en 2017 par rapport à 2016 pour les régions de Languedoc Roussillon et Provence-Alpes-Côte d'Azur du fait de la présence de deux laboratoires de diagnostic (hôpitaux de Montpellier et Marseille) de recrutement régional (Tableaux 1, 2 et 3).

Tableau 1 : Répartition du nombre de cas (lieu d'hospitalisation) en France métropolitaine par départements et régions.

Région	Département	Année					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
Alsace		10	7	10	7	14	7
	67 Bas-Rhin	6	1	7	3	5	5
	68 Haut-Rhin	4	6	3	4	9	2
Aquitaine		15	23	45	45	48	46
	24 Dordogne	2	1	5	6	4	2
	33 Gironde	4	7	19	17	14	24
	40 Landes	2	1	1	4	8	2
	47 Lot-et-Garonne	0	7	8	2	5	6
	64 Pyrénées-Atlantiques	7	7	12	16	17	12
Auvergne		2	7	8	21	12	13
	03 Allier	2	2	4	5	3	4
	15 Cantal	0	5	1	4	3	2
	43 Haute-Loire	0	0	1	4	4	1
	63 Puy-de-Dôme	0	0	2	8	2	6
Bourgogne		8	3	12	23	13	10
	21 Côte-d'Or	1	0	2	8	4	7
	58 Nièvre	1	0	3	1	0	0
	71 Saône-et-Loire	4	3	4	12	8	2
	89 Yonne	2	0	3	2	1	1
Bretagne		37	22	46	34	41	16
	22 Côtes-d'Armor	5	5	9	7	7	3
	29 Finistère	7	6	10	12	7	2
	35 Ille-et-Vilaine	23	6	18	8	18	8
	56 Morbihan	2	5	9	7	9	3
Centre		14	9	39	23	20	18
	18 Cher	0	4	4	3	5	2
	28 Eure-et-Loir	3	1	4	1	3	2
	36 Indre	1	1	8	2	1	1
	37 Indre-et-Loire	4	0	13	9	6	3
	41 Loir-et-Cher	5	1	3	6	1	2
	45 Loiret	1	2	7	2	4	8
Champagne-Ardenne		14	3	21	28	19	12
	08 Ardennes	7	1	11	7	8	5
	10 Aube	4	0	1	5	4	1
	51 Marne	3	2	8	13	6	4
	52 Haute-Marne	0	0	1	3	1	2
Corse		3	6	6	5	4	6
	2A Corse-du-Sud	1	5	6	5	4	2
	2B Haute-Corse	2	1	0	0	0	4
Franche-Comté		26	44	21	24	24	23
	25 Doubs	11	29	12	9	10	11
	39 Jura	5	9	2	6	4	7
	70 Haute-Saône	7	5	6	7	3	2
	90 Territoire de Belfort	3	1	1	2	7	3
Ile-de-France		55	37	93	72	76	89
	75 Paris	24	20	25	29	34	35
	77 Seine-et-Marne	6	1	6	7	7	6
	78 Yvelines	2	4	9	5	4	4
	91 Essonne	3	3	2	5	5	9
	92 Hauts-de-Seine	3	2	6	3	5	4
	93 Seine-Saint-Denis	3	0	4	8	4	15
	94 Val-de-Marne	12	4	35	8	12	10
	95 Val-d'Oise	2	3	6	7	5	6
Languedoc-Roussillon		2	9	11	8	13	28
	11 Aude	0	0	0	0	3	0
	30 Gard	1	1	2	3	4	3
	34 Hérault	1	3	2	3	3	24
	48 Lozère	0	0	2	0	0	0
	66 Pyrénées-Orientales	0	5	5	2	3	1

Région	Département	Année					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
Limousin		3	3	6	7	9	8
	19 Corrèze	3	2	3	1	2	2
	23 Creuse	0	1	1	2	3	4
	87 Haute-Vienne	0	0	2	4	4	2
Lorraine		3	6	17	13	13	8
	54 Meurthe-et-Moselle	0	4	9	5	6	4
	55 Meuse	0	0	4	2	2	0
	57 Moselle	1	2	3	5	2	3
	88 Vosges	2	0	1	1	3	1
Midi-Pyrénées		11	19	26	42	34	31
	09 Ariège	0	0	2	2	4	0
	12 Aveyron	1	2	7	5	5	1
	31 Haute-Garonne	8	5	10	22	17	22
	32 Gers	1	0	0	3	0	0
	46 Lot	0	0	5	5	2	1
	65 Hautes-Pyrénées	1	4	1	2	2	4
	81 Tarn	0	3	1	2	4	2
	82 Tarn-et-Garonne	0	5	0	1	0	1
Nord, Pas-de-Calais		19	13	35	35	25	33
	59 Nord	18	10	31	25	23	29
	62 Pas-de-Calais	1	3	4	10	2	4
Basse-Normandie		18	10	38	15	21	15
	14 Calvados	8	5	17	11	16	4
	50 Manche	6	3	13	1	5	10
	61 Orne	4	2	8	3	0	1
Haute Normandie		9	4	16	16	10	8
	27 Eure	0	0	5	5	3	1
	76 Seine-Maritime	9	4	11	11	7	7
Pays de Loire		33	34	53	35	37	30
	44 Loire-Atlantique	8	9	8	8	9	7
	49 Maine-et-Loire	5	12	9	11	8	4
	53 Mayenne	1	1	3	2	2	0
	72 Sarthe	6	6	14	7	9	13
	85 Vendée	13	6	19	7	9	6
Picardie		9	3	17	9	8	13
	02 Aisne	3	0	6	3	1	2
	60 Oise	3	2	4	4	2	5
	80 Somme	3	1	7	2	5	6
Poitou-Charentes		14	19	27	31	26	20
	16 Charente	2	2	5	10	8	2
	17 Charente-Maritime	3	7	4	7	5	3
	79 Deux-Sèvres	4	8	9	7	4	4
	86 Vienne	5	2	9	7	9	11
Provence-Alpes-C.d'Azur		11	12	30	66	52	95
	04 Alpes-de-Haute-Prov.	0	0	1	1	1	3
	05 Hautes-Alpes	0	0	0	0	1	2
	06 Alpes-Maritimes	1	0	1	10	6	10
	13 Bouches-du-Rhône	4	8	11	48	36	63
	83 Var	3	4	10	3	2	10
	84 Vaucluse	3	0	7	4	6	7
Rhône-Alpes		31	92	50	72	73	73
	01 Ain	4	11	8	13	11	4
	07 Ardèche	0	3	1	2	3	2
	26 Drôme	1	14	5	5	7	8
	38 Isère	4	21	4	23	13	21
	42 Loire	3	5	0	8	8	3
	69 Rhône	10	26	29	14	19	25
	73 Savoie	4	8	2	3	8	5
	74 Haute-Savoie	5	4	1	4	4	5

Tableau 2 : Incidence de la leptospirose par région en métropole. Les incidences supérieures à l'incidence moyenne annuelle sont colorées.

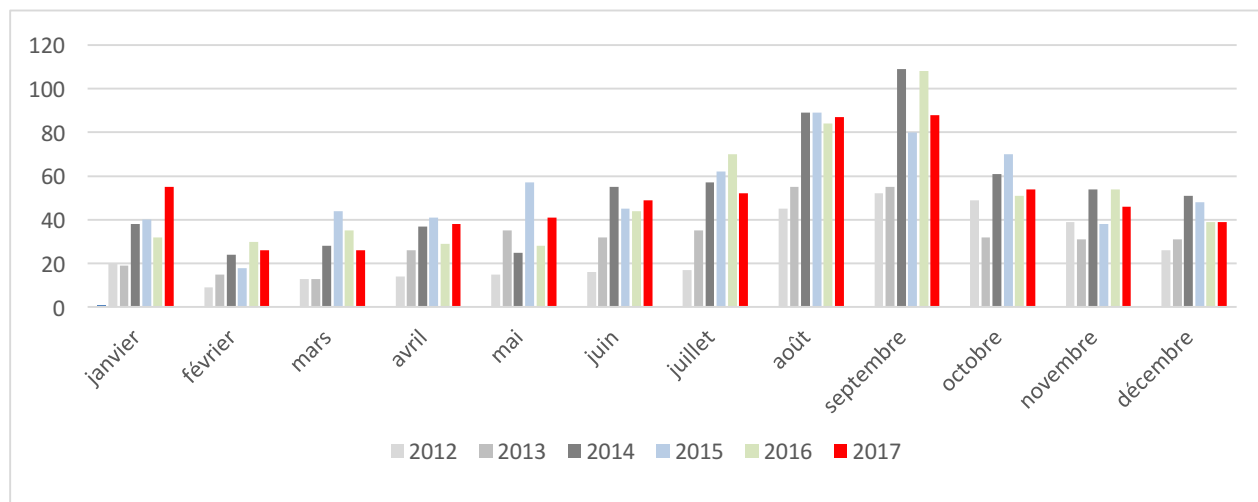
Régions	Pop. (Khab.)	2012		2013		2014		2015		2016		2017	
		nbr cas	Inc. /100000 hab.	nbr cas	Inc. /100000 hab.	nbr cas	Inc. /100000 hab.	nbr cas	Inc. /100000 hab.	nbr cas	Inc. /100000 hab.	nbr cas	Inc. /100000 hab.
Alsace	1861	10	0,54	7	0,38	10	0,54	7	0,38	14	0,75	7	0,38
Aquitaine	3303	15	0,47	23	0,70	45	1,36	45	1,36	48	1,45	46	1,39
Auvergne	1356	2	0,15	7	0,52	8	0,59	21	1,55	12	0,88	13	0,96
Bourgogne	1644	8	0,49	3	0,18	12	0,73	23	1,40	13	0,79	10	0,61
Bretagne	3260	37	1,17	22	0,67	46	1,41	34	1,04	41	1,26	16	0,49
Centre	2573	14	0,55	9	0,35	39	1,51	23	0,89	20	0,78	18	0,70
Champagne-Ardenne	1333	14	1,05	3	0,22	21	1,57	28	2,10	19	1,42	12	0,90
Corse	322	3	0,98	6	1,86	6	1,86	5	1,55	4	1,24	6	1,87
Franche-Comté	1178	26	2,23	44	3,73	21	1,78	24	2,04	24	2,04	23	1,95
Ile-de-France	11978	55	0,47	37	0,31	93	0,78	72	0,60	76	0,63	89	0,74
Languedoc-Roussillon	2727	2	0,08	9	0,33	11	0,40	8	0,29	13	0,48	28	1,03
Limousin	741	3	0,4	3	0,40	6	0,81	7	0,94	9	1,21	8	1,08
Lorraine	2351	3	0,13	6	0,26	17	0,72	13	0,55	13	0,55	8	0,34
Midi-Pyrénées	2947	11	0,38	19	0,64	26	0,88	42	1,43	34	1,15	31	1,05
Nord, Pas-de-Calais	4052	19	0,47	13	0,32	35	0,86	35	0,86	25	0,62	33	0,81
Basse-Normandie	1479	18	1,23	10	0,68	38	2,57	15	1,01	21	1,42	15	1,01
Haute-Normandie	1848	9	0,49	4	0,22	16	0,87	16	0,86	10	0,54	8	0,43
Pays de Loire	3658	33	0,93	34	0,93	53	1,45	35	0,96	37	1,01	30	0,82
Picardie	1925	9	0,47	3	0,16	17	0,88	9	0,47	8	0,41	13	0,67
Poitou-Charentes	1792	14	0,8	19	1,06	27	1,51	31	1,73	26	1,45	20	1,12
Provence-Alpes-C.d'Azur	4937	11	0,22	12	0,24	30	0,61	66	1,34	52	1,05	95	1,92
Rhône-Alpes	6393	31	0,2	92	1,43	50	0,78	72	1,13	73	1,14	73	1,14
Total Métropole	63660	347	0,56	385	0,60	627	0,98	631	0,99	592	0,93	602	0,95

Tableau 3 : Incidence de la leptospirose dans les 13 nouvelles régions de Métropole

Région	Départements	Population (k hab)	Nbre de cas	Incidence
Île-de-France	75 77 78 91 92 93 94 95	12 073 914	89 (76)	0,74 (0,62)
Auvergne-Rhône-Alpes	1 3 7 15 26 38 42 43 63 69 73 74	7 874 586	86 (85)	1,09 (1,08)
Hauts-de-France	2 59 60 62 80	6 006 853	46 (33)	0,77 (0,55)
Nouvelle-Aquitaine	16 17 19 23 24 33 40 47 64 79 86 87	5 904 843	74 (83)	1,25 (1,41)
Occitanie	9 11 12 30 31 32 34 46 48 65 66 81 82	5 791 865	59(47)	1,02 (0,81)
Grand Est	8 10 51 52 54 55 57 67 68 88	5 560 405	27(46)	0,49 (0,82)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 5 6 13 83 84	4 989 435	95 (52)	1,90 (1,04)
Pays de la Loire	44 49 53 72 85	3 716 068	27 (37)	0,73 (1)
Normandie	14 27 50 61 76	3 334 657	23 (31)	0,69 (0,93)
Bretagne	22 29 35 56	3 294 302	16 (41)	0,49 (1,24)
Bourgogne-Franche-Comté	21 25 39 58 70 71 89 90	2 821 042	33 (37)	1,17 (1,31)
Centre-Val de Loire	18 28 36 37 41 45	2 582 374	18 (20)	0,70 (0,77)
Corse	2A 2B	326 898	6 (4)	1,83 (1,22)
TOTAL METROPOLE		64 277 242	602 (592)	0,94 (0,93)

La répartition annuelle en métropole confirme le caractère saisonnier de la leptospirose (Figure 4). Le maximum de cas est retrouvé en août et septembre. La forte augmentation du nombre de cas sur la période 2014-2017 ne semble pas associée à un changement de la répartition du nombre de cas sur l'année.

Figure 4 : Répartition dans l'année des cas de leptospirose en métropole



Cas de leptospirose dans les régions Outre-mer

Tableau 4 : Répartition des cas dans les régions d'Outre-mer en 2017.

Régions	Nombre de cas *	Pop. en K hab.	Incidence / 100 000 hab.
Guadeloupe (971)	147 (116)	404	36,39
Martinique (972)	157 (117)	402	39,05
Guyane (973)	49 (46)	237	20,67
Ile de La Réunion (974)	57 (45)	828	6,88
Mayotte (976)	170 (155)	217	79,26
Polynésie française	199 (111)	274	72,63
Nouvelle-Calédonie	87 (70)	291	29,90
TOTAL OUTRE-MER	866 (660)		

* entre parenthèses les données 2016

Figure 5 : Nombre de cas de leptospirose en Outre-Mer par année.

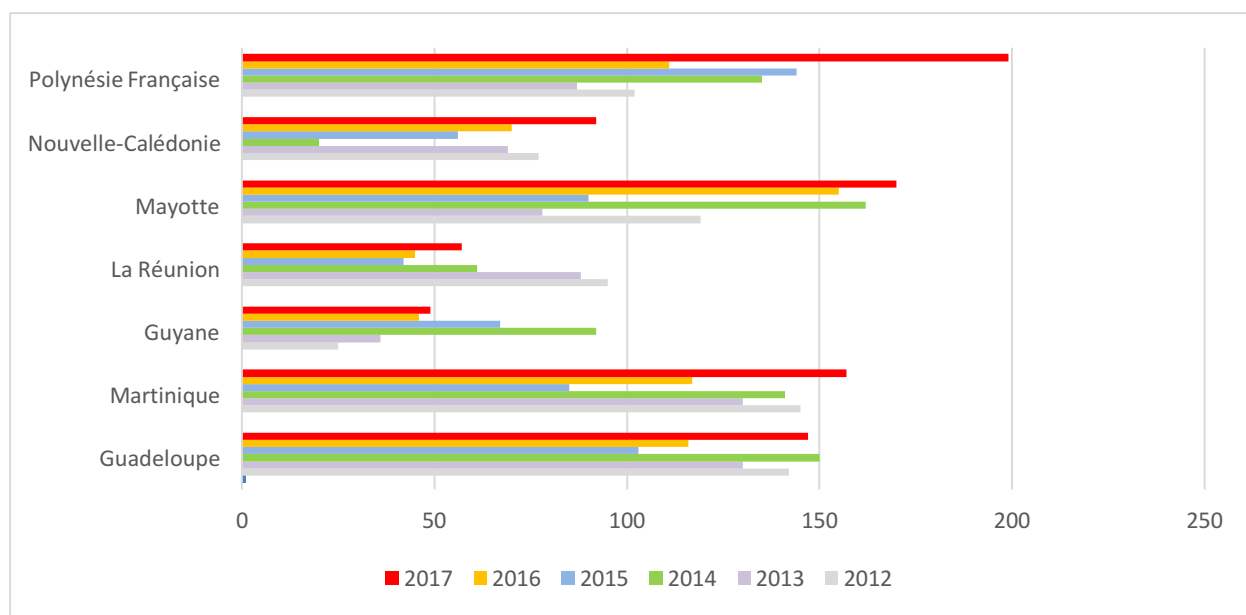
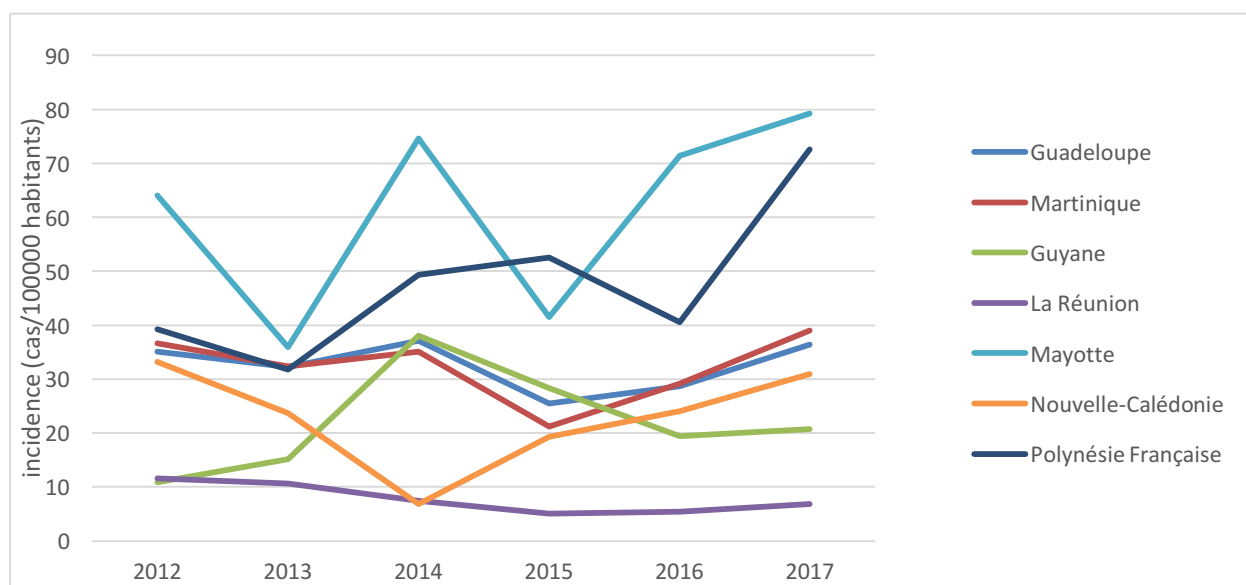


Figure 6 : Incidence de leptospirose en Outre-Mer par année.



Dans la Zone Antilles

En Guadeloupe et Martinique : on recense en 2017, 147 cas en Guadeloupe et 157 cas en Martinique, soit une augmentation par rapport à 2015 et 2016. Le plus grand nombre de cas est retrouvé en fin de saison des pluies (décembre-janvier). Parmi les quelques sérums pour lesquels on peut identifier le sérotype, *Icterohaemorrhagiae* reste prédominant. Le CNR a participé à de nombreuses études pour l'identification des souches circulantes dans ces régions, notamment grâce à l'isolement de nombreuses souches de patients mais aussi par typage direct sur les échantillons biologiques (Bourhy et al. Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies. PLoS NTD 2013 ; Hochedez et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. Emerg Infect Dis. 2015 ; Hochedez et al. Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, Euro Surveill. 2011 ; Hochedez et al. Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique. Am J Trop Med Hyg. 2011).

En Guyane Française : le nombre de cas recensé est en augmentation constante depuis 2011 grâce à une sensibilisation croissante de la communauté médicale. La grande majorité des cas a été diagnostiquée par ELISA IgM. Pour les 8 sérologies positives par MAT, les sérogroupes identifiés appartiennent le plus fréquemment à *Icterohaemorrhagiae* (50%). Aucune souche n'a été isolée de Guyane ces dernières années.

A Mayotte : grâce à la mobilisation des médecins et biologistes locaux (Dr L. Collet), le diagnostic de la leptospirose a été optimisé et l'isolement des souches est fréquent depuis 2007. En 2017, 170 nouveaux cas de leptospirose (155 cas en 2016) ont été déclarés par le laboratoire du Centre hospitalier de Mayotte (CHM). Au total, 23 souches ont été isolées et identifiées par le CNR en 2017 (13 souches en 2016). Parmi ces souches, précédentes, la majorité appartient aux sérogroupes Mini ou Pyrogenes. Cette distribution est similaire à celles observées les années précédentes et confirme une épidémiologie atypique avec une prédominance du séro groupe Mini et une absence du séro groupe *Icterohaemorrhagiae*.

A La Réunion : le nombre de cas en 2017 (57 cas) est en augmentation par rapport à 2016 (45 cas) (voir rapport CIRE Océan Indien en annexe). Plus de 70% des cas sont survenus entre janvier et mai (89% en 2016 et 83% en 2015). Contrairement à Mayotte, la très grande majorité des sérogroupes identifiés par MAT appartient au séro groupe *Icterohaemorrhagiae*.

Dans la zone Pacifique

En Polynésie : En 2017, le nombre total de cas s'élevait à 199, répartis en 131 cas confirmés (par PCR) et 68 cas probables (symptômes évocateurs et sérologie ELISA positive en IgM). Le taux d'incidence global pour 2017 s'élevait à 72/100 000 habitants (contre 49 et 52/100 000 habitants en 2015 et 2016). Il s'agit de l'incidence la plus élevée depuis 2006 (voir rapport annuel de la Direction de la santé de Polynésie française)

L'absence de données de MAT ou d'isolement de souches rend difficile le suivi de l'évolution des souches circulantes dans cette région. C'est pourquoi, en collaboration avec Dr S. Lastere (CH Polynésie Française), nous avons mis en place le typage des souches directement à partir des extraits d'ADN de sang de patients depuis 2014. Nous avons ainsi pu identifier que la majorité des souches infectantes appartenaient à *L. interrogans* sérovar Bratislava (séro groupe Australis) et *L. interrogans* sérovar *Icterohaemorrhagiae/Copenhagien*. En 2017, cette étude a été poursuivie et 20 échantillons ont été amplifiés et séquencés.

En Nouvelle-Calédonie: Le nombre de cas est en augmentation en 2017 (87 cas : 70 cas par PCR et 17 par ELISA IgM) par rapport à 2016 (70 cas détectés). Plus de 60% des cas sont recensés pendant les mois de janvier-février-mars et près de 70% des cas sont des hommes

3.3. Surveillance de la résistance des agents pathogènes aux anti-infectieux

Il n'a pas été reporté jusqu'à maintenant de souches cliniques résistantes aux antibiotiques couramment utilisés. Cependant, nous avons validé une méthode de microdilution pour déterminer la CMI des leptospires (voir annexe technique). Parce que l'usage massif d'antibiotiques dans les élevages contribue très probablement à l'apparition de souches bactériennes résistantes, nous avons déterminé la CMI parmi une collection de souches provenant d'animaux d'élevage (voir activités de recherche 6.1.).

3.4. Interfaces avec les réseaux de surveillance nationaux ou internationaux

Contribution à la surveillance nationale en interface avec Santé publique France

Depuis janvier 2013, l'InVS/Santé publique France a mis en place le transfert régulier et automatisé des résultats biologiques des principaux laboratoires de biologie médicale (CERBA et BIOMNIS) pour 11 maladies dont la leptospirose. Les données seront analysées par SpF (A. Septfons) et transférées au CNR.

Contribution aux réseaux de surveillance internationaux, en particulier européens

Tous les ans, nous transmettons les données de surveillance de la leptospirose humaine en métropole à l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) via SpF. Le CNR de la leptospirose a aussi de nombreuses interactions avec les laboratoires de santé animale. Les rapports d'activité de VetAgro Sup-Campus vétérinaire de Lyon et du Laboratoire Départemental Frank Duncombe (Saint Contest, Caen) qui assurent le diagnostic de la leptospirose animale en France métropolitaine nous sont adressés tous les ans. Le CNR de la Leptospirose et le

Laboratoire des Leptospires de VetAgro Sup - Campus Vétérinaire (Marcy l'Etoile) sont partenaires du projet COVALEPT intitulé "Découverte et conception de nouveaux antigènes pour des vaccins conférant un large spectre de protection contre la leptospirose". Ce projet 2013-2017 a été sélectionné dans le cadre du 14ème appel d'offre du Fonds Unique Interministériel. Enfin, nous avons une collaboration avec l'Ecole Vétérinaire de Toulouse sur la leptospirose porcine.

3.5. Enquêtes ou études ponctuelles concourant à la surveillance

L'isolement de souches étant rare (aucune souche isolée en métropole en 2017), nous tentons d'identifier le génotype de la souche infectante par amplification et séquençage à partir des échantillons biologiques. Si la quantité de l'ADN bactérien le permet, nous pouvons identifier l'espèce et le génotype. Ceci nous permet ainsi de suivre l'évolution des souches infectantes.

Identification de l'espèce et du génotype par séquençage du gène *Lfb1*, suite à une PCR positive de :

- 17 ADNs de patients de Polynésie Française (16 *L. interrogans* et 1 *L. weilii*)
- 19 ADNs de patients de métropole (15 *L.interrogans* et 4 *L.kirschneri*)
- 1 ADNs de patient de La Réunion (*L. interrogans*)
- 4 ADNs de patients de la Guadeloupe (4 *L.santarosai*)

4. Alerte

La procédure d'alerte de Santé publique France et de la DGS en cas de détection de phénomène anormal est décrite en annexe 1 (organisation du CNR).

Le CNR de la Leptospirose est le principal laboratoire français, avec Cerba et Biomnis, à pratiquer le diagnostic de la leptospirose humaine. Tous les ans, le CNR reçoit plus de 3000 sérums humains pour diagnostic sérologique de la leptospirose. Cette implication directe du CNR dans le diagnostic de la maladie facilite la surveillance et l'alerte.

Pour l'année 2017, un épisode de cas groupés de leptospirose est survenu en septembre 2017 en Savoie parmi des personnes ayant fait du canyoning dans le même cours d'eau. Les investigations épidémiologiques ont permis d'identifier au moins 5 cas de leptospirose.

5. Activités de rétro-information, de formation et de conseil

5.1. Conseil et expertise aux professionnels de santé

Le 03 octobre 2017 : Journée d'information à tous les professionnels de santé sur la prévention de la leptospirose organisée par IMAXIO. Montpellier, France.

Participant : Mathieu Picardeau

Présentation : Mathieu Picardeau « L'épidémiologie de la leptospirose et les tests de diagnostic ».

Le 14 novembre 2017 : Journée d'information à tous les professionnels de santé sur la prévention de la leptospirose organisée par IMAXIO. Arras, France.

Participant : Pascale Bourhy

Présentation : « L'épidémiologie de la leptospirose et les tests de diagnostic ».

Le 16 juin 2017 : 21ème journée COL.BVH « Emergents et oubliés, quels challenges en 2017 ? », Institut Mutualiste Montsouris, Paris.

Participant : Pascale Bourhy

Présentation : "Epidémiologie et diagnostic de la leptospirose »

- *Modalités et cibles de la diffusion des données de surveillance et des productions du CNR :*

Le site web du CNR (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose>) est régulièrement mis à jour et permet d'accéder aux informations générales telles que les missions, les activités, les modalités de transport des échantillons à envoyer, etc. Les rapports annuels sont aussi disponibles.

- *Activités de conseil aux professionnels de santé : préciser l'organisation du CNR pour réceptionner les appels ou e-mails, le volume d'activités (si ces données sont disponibles), ...*

Les appels téléphoniques sont transmis aux responsables du CNR par le secrétariat. De nombreux médecins (cliniciens, biologistes et médecins du travail) ainsi que des vétérinaires et des particuliers s'adressent au CNR pour des conseils. 15 appels téléphoniques sont reçus en moyenne toutes les semaines. Les courriels sont adressés directement aux responsables par le site internet de l'Institut Pasteur ou sur une adresse générique (spiroc@pasteur.fr). Nous recevons environ deux à trois messages par semaine.

5.2. Conseil et expertise aux autorités sanitaires

- *Activités d'expertise auprès du ministère chargé de la santé, de Santé publique France, des autres agences de sécurité sanitaire, du Haut conseil de la santé publique (HCSP), de la Haute Autorité de Santé (HAS) ou de structures européennes (ECDC, ...) ou internationales (OMS, ...)*

Conseil sur le type de prélèvements et tests de diagnostic à privilégier dans le cadre des ouragans à Saint Barthélemy et Saint Martin.

Réunions téléphoniques avec SpF, CIRA ARE et ARS ARA dans le cadre des alertes (voir chap. 4)

Le 19 janvier 2017: Réunion du groupe de travail ITMO-I3M (Institut Immunologie, Inflammation, infectiologie et microbiologie) / AVIESAN (Alliance Nationale pour les Sciences de la Vie et de la Santé) sur la Leptospirose à l'INSERM, Paris.

Le 14 mars 2017 : Rencontre avec la Direction régionale et interdépartementale de l'équipement et de l'aménagement (DRIEA) de l'Île de France / ARS Délégation Départementale de Paris / CIRE pour évoquer la question de « contamination, notamment des eaux, par les leptospires ». Paris.

Participant : Mathieu Picardeau

Les 18-19 mai 2017 : « Lepto Meeting », Institut Pasteur, Paris, France.

Participants : Mathieu Picardeau, Albert Icksang Ko (Yale School of Public Health, New Haven, USA), Mohammed Koussai Dellagi (Direction Internationale Institut Pasteur, Cyrille Goarant (Institut Pasteur Noumea), Serge Morand (CIRAD, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok), Eric Bertherat (WHO, Geneva), Soledad Colombe (WHO, Geneva).

Le 27 juillet 2017 : Réunion avec le Dr. Gaëtan Deffontaines, Médecin Conseiller Technique National, Risques biologiques et zoonoses, MSA Caisse Centrale, Bagnolet.

Participant : Pascale Bourhy

Du 13 au 17 novembre 2017 : Cours à l'Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie, Nouméa.

Participant : Mathieu Picardeau.

Présentation : "Epidémiologie et diagnostic de la leptospirose »

Le 16 novembre 2017 : 8^{ème} Séminaire des Centres Nationaux de Référence (CNR) organisé par Santé publique France. Charenton le Pont, France.

Participant : Pascale Bourhy.

5.3. Conseil et expertise pour d'autres cibles (médias, grand public ...)

Février 2017 : Reportage TV pour la chaîne LCI « Les rats à Paris)

Participant : Mathieu Picardeau

Le 11 octobre 2017 : Reportage TV pour le Magazine de la Santé France 5

Participant : Mathieu Picardeau

Été 2017, interview pour article sur la leptospirose dans le magazine Version Femina

Participant : Mathieu Picardeau

6. Travaux de recherche et publications en lien direct avec l'activité du CNR

Ne mentionner ici que les nouveaux éléments, ne figurant pas déjà dans le dossier de candidature du CNR ou dans le rapport de l'année précédente.

6.1 Activités de recherche en cours lors de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Evaluation du test ELISA IgM Serion

Depuis le changement de la NABM et le remboursement de l'ELISA, un nombre de plus en plus important des cas sont identifiés à l'aide de kits ELISA commerciaux. Nous avons demandé aux deux principaux laboratoires réalisant le diagnostic de la leptospirose, Biomnis et Cerba, de nous envoyer des sérums testés à l'aide du test ELISA IgM Serion. Ces sérums ont été analysés par le CNR et comparés à l'ELISA « maison » Pasteur puis, pour les résultats discordants, par M.A.T.

Nous avons reçu 200 sérums de CERBA et 200 sérums de BIOMNIS dont la moitié de positifs en fonction des critères du fabricant :

Négatif - < 15 UI/ml

Limite - 15 à 20 UI/ml

Positif - > 20 UI/ml

Les sérums ont été testés par l'ELISA IgM "Pasteur" (Bourhy et al. 2013 J Med Microbiol) et par MAT avec un panel réduit d'antigènes pour les discordances ainsi que ceux compris dans la « zone grise » (que nous avons défini de 20 à 50 UI/ml, voir ci-dessous).

Après analyse des résultats de l'ensemble des échantillons, voici les premières observations :

1) seule 1 discordance parmi les 196 échantillons négatifs (ELISA Serion < 15 UI/ml) : il s'agit d'un sérum négatif par l'ELISA Serion et par MAT mais fortement positif à l'aide de l'ELISA « Pasteur ».

2) parmi les 7 échantillons limites par Serion (15 à 20 UI/ml), 2 sont négatifs, 3 limites et 2 positifs avec l'ELISA « Pasteur ». Le MAT est négatif pour les 7 échantillons.

3) Parmi les positifs, on peut distinguer deux « zones » :

- dans la zone 20 à 50 UI/ml : parmi 109 positifs avec Serion, 35 sont négatifs avec l'ELISA « Pasteur » et 41 limites, le reste (33 échantillons) est positif.

L'ELISA IgM est bien connu pour se positiver plus précocement que le MAT. Il est donc difficile à ce stade de dire s'il s'agit de « faux positifs ». Il faudrait réanalyser ces résultats en fonction de la date d'apparition des symptômes et ainsi différencier les sérums précoces et tardifs (>10 jours après l'apparition des symptômes).

- dans la zone > 50 UI/ml : 1 discordance parmi 48 échantillons (le sérum négatif par MAT et ELISA « Pasteur » est positif par ELISA Serion).

Il faut rappeler qu'en Guadeloupe, zone endémique, le CHU de Pointe à Pitre utilise aussi le kit ELISA SERION mais ils ont modifié le seuil décisionnel à 50U au lieu de 20U pour augmenter la spécificité suite à une étude de sensibilité / spécificité effectuée en 2014.

Nos résultats semblent aller aussi dans ce sens (il faudrait cependant pouvoir distinguer les cas métropole /Outre-Mer pour évaluer si cela est dépendant de l'endémicité), on peut donc préconiser pour le kit SERION:

Négatif - < 20 UI/ml

Limite - 20 à 50 UI/ml

Positif - > 50 UI/ml

et recommander d'envoyer un 2ème prélèvement plus tardif lorsque que le 1er prélèvement est « limite » (20 à 50 UI/ml) afin d'observer une séro-ascension.

Evaluation de tests rapides pour le diagnostic de la leptospirose

Evaluation of different serological assays for early diagnosis of leptospirosis in Martinique (French West Indies).

Courdurie C, Le Govic Y, Bourhy P, Alexer D, Pailla K, Theodose R, Cesaire R, Rosine J, Hochedez P, Olive C.

PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun 23;11(6):e0005678.

Abstract

Leptospirosis is a potentially life-threatening but curable zoonosis whose prognosis depends on accurate and timely diagnosis. Because of its non-specific clinical presentation, laboratory testing is essential to confirm the diagnosis. Here, we aimed to assess the performance of two enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) (ELISA Serion and ELISA-Hb Pasteur) and one immunodot (GenBio) using quantitative PCR (qPCR) as gold standard, instead of the

traditional microscopic agglutination test, for the diagnosis of acute leptospirosis in an endemic area. Between January 2011 and December 2012, a total of 122 patients were diagnosed with leptospirosis, as confirmed by qPCR at the University Hospital of Martinique. Among them, 103 had at least one serum sample available for analysis. Performance of each serological assay was evaluated according to days' post onset of symptoms (DPO) and local species diversity (which included *L. santarosai*, *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii*, *L. noguchii*, and *L. kmetyi*). Several thresholds were tested to optimize accuracy. When considering the manufacturer's threshold, the sensitivity of ELISA Serion, ELISA-Hb Pasteur and GenBio immunodot was 75%, 67% and 64%, while specificity was 92%, 98% and 100%, respectively. Moreover, the threshold optimization allowed a significant improvement in specificity for the ELISA Serion from 92% to 99% ($p < 0.05$). During the first 5 DPO, sensitivities were 35%, 30% and 42% for ELISA Serion, ELISA-Hb Pasteur and GenBio immunodot, respectively. However, between 6–10 DPO, these sensitivities dramatically increased to reach 86%, 76% and 67%, respectively. Performances of the three assays were not affected by the species studied.

All these serological assays showed the potential for diagnosing leptospirosis after (but not before) 6 days' post onset of symptoms. In a high prevalence setting, where highest specificities are needed, threshold optimizing should be performed for this purpose.

Etude de l'antibio-résistance chez les leptospires

Liegeon G, Delory T, Picardeau M. Antibiotic susceptibilities of livestock isolates of leptospira. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan 3. pii: S0924-8579(17)30467-3. doi: 10.1016/

Abstract: Leptospirosis is the most common zoonotic disease and is endemic worldwide. The antibiotic susceptibilities of *Leptospira* strains isolated from both humans and animals are poorly documented. This issue is particularly important for isolates from food-producing animals which are regularly exposed to antibiotic treatments. This study assessed the susceptibility of 35 leptospira strains isolated from food-producing animals of diverse geographical origins between 1936 and 2016 to the antimicrobial agents used most commonly in animals. A broth microdilution method was used to determine the susceptibilities of *Leptospira* strains isolated from livestock to 11 antibiotics. All isolates were susceptible to penicillin, amoxicillin, clavulanate, cephalexin, ceftriaxone, doxycycline, tetracycline, streptomycin, enrofloxacin and spectinomycin, but not polymyxin [minimum inhibitory concentration (MIC) $\geq 4 \mu\text{g/L}$]. For tetracycline and doxycycline, the MIC was significantly higher for the recent isolates from Sardinia, Italy than for the other isolates. Antimicrobial susceptibilities were also determined with 10- and 100-fold higher inocula. High inocula significantly diminished the antibacterial effect by at least 10-fold for enrofloxacin (MIC $\geq 256 \mu\text{g/L}$), streptomycin (MIC $\geq 16 \mu\text{g/L}$) and tetracycline (MIC $\geq 32 \mu\text{g/L}$), suggesting selection of resistant strains for high inocula. These findings contribute to the assessment of whether certain antibiotics are potentially useful for the treatment of leptospirosis, and point out the risk of failure for some antibiotics during infection with a high inoculum in both animals and humans. This study strengthens the need to detect and prevent the emergence of antimicrobial resistance of this major emerging zoonotic pathogen.

Nouveaux Animaux de Compagnie (NAC) et leptospirose

Pet rodents as possible risk for leptospirosis, Belgium and France, 2009 to 2016.

Mori M, Bourhy P, Le Guyader M, Van Esbroeck M, Djelouadi Z, Septfons A, Kodjo A, Picardeau M. *Euro Surveill*. 2017 Oct;22(43).

Abstract: Leptospirosis is an under-reported and emerging zoonotic disease which is potentially fatal in humans. Rodents are the main reservoirs for pathogenic *Leptospira* spp., but diagnosis in these animals is difficult, and their infection, which does not induce symptoms, usually goes unnoticed. Although the exposures of most human cases of leptospirosis are poorly documented, we were able to identify six human cases of leptospirosis which were associated with direct contact with pet rodents (mice or rats) in Belgium and France between 2009 and 2016. All cases had severe disease and for all, the presence of *Leptospira* spp. DNA in the kidneys of their pet animals was confirmed, strongly suggesting that excretion of leptospires in urine was the way of transmission. Half of the cases shared the serogroup Icterohaemorrhagiae, which is usually associated with severe disease, with the pet rats which they were in contact with. With the popularity of rats and mice as pets, this study should contribute to raising awareness on asymptomatic pet rodents as a source of *Leptospira* infections.

6.2 Liste des publications et communications de l'année N, concernant uniquement celles ayant un lien direct avec les missions et activités du CNR

Publications nationales

[Leptospirosis in French Guiana and the Guiana shield: Current knowledge in 2016]. Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, Reynaud Y, Nacher M, De Thoisy B, Carles G, Richard-Hansen C, Demar

M, Picardeau M, Djossou F. Bull Soc Pathol Exot. 2017 Aug;110(3):165-179.

Numéro spécial du BEH « La leptospirose dans les régions et départements français d'outre-mer »

Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France

Pascale Bourhy, Alexandra Septfons, Mathieu Picardeau

Épidémiologie de la leptospirose à La Réunion, 2004-2015

Frédéric Pagès, Brian Kurtkowiak, Marie-Christine Jaffar-Bandjee, Julien Jaubert, Francine Domonte, Nicolas Traversier, Sandrine Picot, Pascale Bourhy, Mathieu Picardeau, François Chieze, Laurent Filleul

Leptospirose à Mayotte : apports de la surveillance épidémiologique, 2008-2015

Frédéric Pagès, Louis Collet, Sabine Henry, Thomas Margueron, Aboubacar Achirafi, Pascale Bourhy, Mathieu Picardeau, Tinne Lernout, Laurent Filleul

Sous-estimation de l'incidence de la leptospirose aux Antilles françaises

Sylvie Cassadou, Jacques Rosine, Claude Flamand, Martina Escher, Martine Ledrans, Pascale Bourhy, Cécile Herrmann-Stock, Stéphanie Guyomard, Claude Olive, Rafaëlle Théodose, Patrick Hochedez, André Cabié, Isabelle Lamaury, Jean-Baptiste Adrien, Mathieu Picardeau, Philippe Quénel

La leptospirose humaine en Guyane : état des connaissances et perspectives

Loïc Epelboin, Paul Le Turnier, Mathieu Picardeau, Roxane Schaub, Marion Petit-Sinturel, Nicolas Villemant, Sabine Trombert-Paolantoni, Alain Berlioz-Arthaud, Sylvie Bisser, Emilie Mosnier, Vanessa Ardillon, Anne Jolivet, Magalie Demar, Mathieu Nacher, Pascale Bourhy, Felix Djossou

Publications internationales

Antibiotic susceptibilities of livestock isolates of leptospira. Liegeon G, Delory T, Picardeau M. Int J Antimicrob Agents. 2018 Jan 3. pii: S0924-8579(17)30467-3.

Leptospira venezuelensis sp. nov., a new member of the intermediate group isolated from rodents, cattle and humans. Puche R, Ferrés I, Caraballo L, Rangel Y, Picardeau M, Takiff H, Iraola G. Int J Syst Evol Microbiol. 2018 Feb;68(2):513-517.

Pet rodents as possible risk for leptospirosis, Belgium and France, 2009 to 2016. Mori M, Bourhy P, Le Guyader M, Van Esbroeck M, Djelouadji Z, Septfons A, Kodjo A, Picardeau M. Euro Surveill. 2017 Oct;22(43).

Population genetics, community of parasites, and resistance to rodenticides in an urban brown rat (*Rattus norvegicus*) population. Desvars-Larrive A, Pascal M, Gasqui P, Cosson JF, Benoît E, Lattard V, Crespin L, Lorvelec O, Pisanu B, Teynié A, Vayssier-Taussat M, Bonnet S, Marianneau P, Lacôte S, Bourhy P, Berny P, Pavio N, Le Poder S, Gilot-Fromont E, Jourdain E, Hammed A, Fourel I, Chikh F, Vourc'h G. PLoS One. 2017 Sep 8;12(9):e0184015.

Evaluation of different serological assays for early diagnosis of leptospirosis in Martinique (French West Indies).

Courdurie C, Le Govic Y, Bourhy P, Alexer D, Pailla K, Theodose R, Cesaïre R, Rosine J, Hochedez P, Olive C. PLoS Negl Trop Dis. 2017 Jun 23;11(6):e0005678.

Diagnostic accuracy of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* as antigen for diagnosis of acute leptospirosis in dogs. Penna B, Marassi CD, Libonati H, Narduche L, Lilenbaum W, Bourhy P. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2017 Feb;50:13-15.

Communications nationales

Du 21 au 23 juin 2017: 18^{ème} Journées Nationales d'Infectiologie (JNI), Saint Malo, France.

Participant : Pascale Bourhy

Poster: « Emergence de la leptospirose humaine en France métropolitaine ? Actualités sur la surveillance ».

Communications internationales

Du 27 novembre au 1^{er} décembre 2017 : 10^{ème} congrès ILS (International Leptospirosis Society Meeting), Palmerston, Nouvelle Zélande.

Participant : Mathieu Picardeau.

Annexes

Annexe 2 : Capacités techniques du CNR

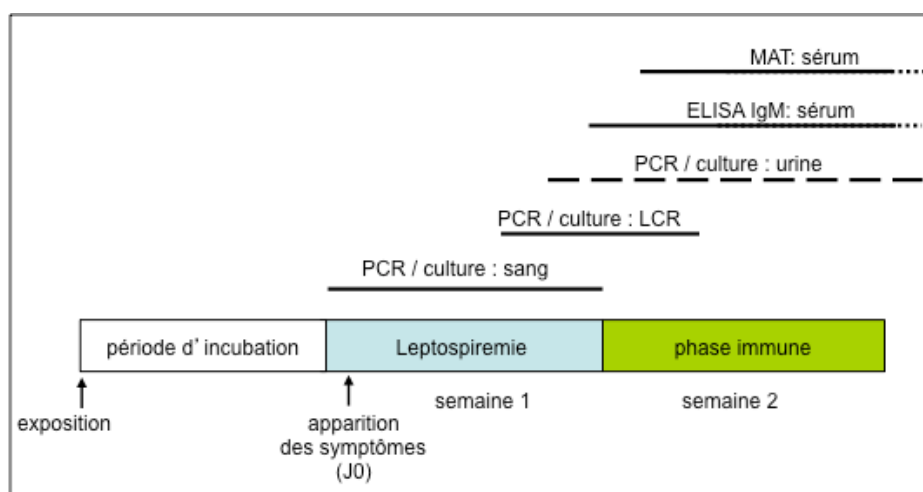
2.2 Liste des techniques de référence

Liste des techniques pour le diagnostic biologique :

Le diagnostic de la leptospirose s'effectue par la détection de l'ADN bactérien par PCR dans le sang lors de la première semaine de la maladie ou plus tardivement dans le LCR ou les urines. Plusieurs méthodes de PCR conventionnelle ou en temps réel ont été développées pour la détection des leptospires pathogènes. Une PCR positive indique la présence de leptospires pathogènes dans l'échantillon (si la cible est bien spécifique des espèces pathogènes) mais en aucun cas elle ne permet l'identification directe du sérovar.

La recherche des anticorps s'effectue à partir de la deuxième semaine après l'apparition des symptômes par un ELISA IgM et/ou le MAT. L'ELISA IgM est habituellement plus précoce mais un résultat positif ne donnera aucune indication sur le sérovar/sérogroupe. Il est recommandé de confirmer l'ELISA par le MAT qui est pratiqué par quelques rares laboratoires de référence.

Le diagnostic bactériologique est peu pratiqué car il nécessite un milieu de culture spécifique et le temps de génération des leptospires est particulièrement long, entraînant ainsi une réponse tardive (plusieurs semaines).



Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection. L'infection entraîne une bactériémie durant les premiers jours après exposition. Suite à l'augmentation du titre des anticorps agglutinants (phase immune), les leptospires sont éliminés de la circulation sanguine. Les leptospires sont aussi retrouvés dans le LCR et de manière transitoire dans les urines. MAT, microscopie agglutination test; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; PCR, polymérase chain reaction.

Liste des techniques pour le diagnostic biologique :

1. Culture à partir de sang, urines ou LCR, sur milieu spécifique Ellinghausen et McCullough modifié par Johnson et Harris (EMJH).

2. Sérologie par :

• ELISA IgM : ce test « Pasteur » remplace le test de Macroagglutination sur lame ou « TR » (antigène Thermo-Résistant) peu sensible et spécifique (voir Picardeau et al. 2008 BEH 37 : 329-331). Cet ELISA est complémentaire au MAT et aide dans l'interprétation des résultats par les biologistes. Un article décrivant ce test ELISA a été publié (voir Bourhy et al. 2013 J. Med. Microbiol. 62: 822-827).

• MAT (Microscopic Agglutination Test): Test de microagglutination dérivé du test d'agglutination-lyse de Martin et Pettit. C'est la réaction de référence permettant la mise en évidence quantitative des anticorps agglutinants totaux. Elle permet non seulement un diagnostic sensible et spécifique mais aussi la détermination du sérogroupe. Elle a donc un intérêt à la fois diagnostique et épidémiologique. Ce test nécessite l'entretien d'un grand nombre de souches vivantes correspondant aux sérogroupe attendus. La « batterie » usuelle du CNR comprend, depuis janvier 2012, 24 souches et peut être étendue si l'on suspecte un sérogroupe ou sérovar plus rare. Les 24 souches ou antigènes utilisés en routine sont détaillés dans le tableau 1.

3. Diagnostic de la leptospirose par PCR en temps réel (techniques Taqman et SYBR Green) pour la recherche d'ADN de leptospires pathogènes : utilisé en routine depuis début 2014 (utilisation de pièces PCR "marche en avant").

Liste des techniques pour l'identification et le typage :

Le laboratoire du CNR est le seul en France à pratiquer l'identification des souches de leptospires isolées en pathologie humaine. Cette identification nécessite l'entretien et le stockage d'un grand nombre de sérovats ainsi que des

antisérums de lapins dirigés contre les souches représentatives des 24 sérogroupes décrits chez les pathogènes. Plusieurs méthodes sont utilisées pour chaque souche :

1. Identification du sérotype par microagglutination (MAT) avec des antisérums de lapins.
2. Identification de l'espèce génomique par amplification d'un fragment du gène de l'ARNr 16S ou *secY* et séquençage.
3. Identification du sérovar par la méthode moléculaire rapide de l'analyse du polymorphisme des Variable Number of Tandem Repeats (VNTR). Cette méthode est une alternative à l'électrophorèse en champ pulsé. Elle a été mise au point par le groupe de recherche de l'Unité Biologie des Spirochètes (Salaün et al. 2006). Cette méthode est applicable aux souches des espèces *L. interrogans*, *L. kirschneri*, *L. borgpetersenii* et, plus récemment, *L. santarosai* (Hamond et al. 2015) et permet l'identification des sérovars les plus fréquemment retrouvés en pathologie humaine.
4. Identification du sérovar par détermination du profil de macro-restriction de l'ADN génomique total par électrophorèse en champ pulsé.
5. Typage par Multi Locus Sequence Typing (MLST).
6. Détermination de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) d'antibiotiques par la technique de microdilution.
7. Séquençage du génome. La Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M) de l'Institut Pasteur est ouverte à l'ensemble des CNR. P2M regroupe les demandes et permet ainsi l'utilisation en routine, jusqu'ici impossible, du séquençage à haut débit multi-pathogènes par les technologies Illumina et Ion Torrent. Nous définissons actuellement le « core genome » des souches de notre collection (plus de 150 souches déjà séquencées) afin de développer une méthode de « core genome MLST ». Le séquençage des génomes de leptospires vise à remplacer, à court terme, l'identification moléculaire et sérologique des souches en cultures.
8. La virulence. Afin de déterminer le degré de virulence d'une souche de leptospire, le CNR dispose des compétences et des habilitations nécessaires à l'expérimentation animale. L'inoculation par voie intrapéritonéale d'une dose croissante de la souche à tester chez le modèle gerbille ou hamster permet de déterminer la virulence de la souche.

Collections de souches, antigènes ou immun-sérums de référence :

- Description : nombre de souches, caractérisation

L'Unité Biologie des Spirochètes dispose de 2 collections de souches :

Une collection gérée par le Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) et consultable sur <http://www.crbip.pasteur.fr/>

Cette collection comprend 323 souches de référence. L'obtention de ces souches auprès du CRBIP est payante.

Une collection de souches propres à l'Unité comprenant plus de 1 200 souches réparties en souches de référence, souches isolées de produits biologiques humains (environ 500), animales (environ 500) ou environnementales (environ 100). Seuls quelques sérovars ne sont pas représentés. Environ 200 souches de cette collection ont été obtenues du Center for Disease Control and Prevention (CDC, Atlanta). Cette collection comprend plusieurs aliquots de chaque souche conservés à la fois en congélateur à -150°C et dans une cuve à azote liquide. Le CNR possède les souches de référence de l'ensemble des 23 espèces de leptospires aujourd'hui décrites.

L'Unité possède aussi une collection d'immunsérums de lapins correspondant aux principaux sérogroupes et sérovars de leptospires.

- Conditions de stockage

immunsérums : -20°C

souches : -80°C, -150°C, azote liquide

- Conditions de mise à disposition de ces collections

Les souches de notre collection sont envoyées gracieusement pour les académiques ou dans le cadre d'une collaboration et sont facturées lorsque la demande n'entre pas dans le cadre des missions du CNR.

Bases de données de séquences : Les séquences génomiques des leptospires sont accessibles dans les bases de données publiques (NCBI) après publication des données.

Antigènes utilisés dans le MAT réalisé au CNR

N°	ESPECE	SEROGROUPE	SEROVAR	SOUCHE
1	<i>L. interrogans</i>	Australis	Australis	Ballico
2	<i>L. interrogans</i>	Autumnalis	Autumnalis	Akiyami A
3	<i>L. interrogans</i>	Bataviae	Bataviae	Van Tienen
4	<i>L. interrogans</i>	Canicola	Canicola	Hond Utrecht IV
5	<i>L. borgpetersenii</i>	Ballum	Castellonis	Castellon 3
6	<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522 C
7	<i>L. kirschneri</i>	Grippotyphosa	Grippotyphosa	Moskva V
8	<i>L. interrogans</i>	Sejroe	Hardjobovis	Sponselee
9	<i>L. interrogans</i>	Hebdomadis	Hebdomadis	Hebdomadis
10	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Copenhageni	Wijnberg
11	<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K
12	<i>L. biflexa</i>	Semaranga	Patoc	Patoc 1
13	<i>L. interrogans</i>	Pomona	Pomona	Pomona
14	<i>L. interrogans</i>	Pyrogenes	Pyrogenes	Salinem
15	<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroë	Sejroë	M 84
16	<i>L. borgpetersenii</i>	Tarassovi	Tarassovi	Mitis Johnson
17	<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	Verdun
18	<i>L. weilii</i>	Celledoni	ND	2011/01963
19	<i>L. interrogans</i>	Djasiman	Djasiman	Djasiman
20	<i>L. borgpetersenii</i>	Mini	ND	2008/01925
21	<i>L. weilii</i>	Sarmin	Sarmin	Sarmin
22	<i>L. santarosai</i>	Shermani	Shermani	1342 K
23	<i>L. borgpetersenii</i>	Javanica	Javanica	Poi
24	<i>L. noguchii</i>	Louisiana	Louisiana	LUC1945

ND: non déterminé

Caractéristiques des vingt-trois espèces de leptospires aujourd'hui décrites

Espèce	Sérogroupe	Sérovar	Souche	Source	Origine
<i>L. interrogans</i>	Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae	RGA	homme	Belgique
<i>L. kirschneri</i>	Cynopteri	Cynopteri	3522C	chauve souris	Indonésie
<i>L. noguchii</i>	Panama	Panama	CZ 214 K	opossum	Panama
<i>L. borgpetersenii</i>	Sejroe	Sejroe	M84	souris	Danemark
<i>L. mayottensis</i>	Mini	inconnu	200901116	homme	Mayotte
<i>L. weilii</i>	Celledoni	Celledoni	Celledoni	homme	Australie
<i>L. santarosai</i>	Shermani	Shermani	LT821	rat	Panama
<i>L. alexanderi</i>	Manhao	Manhao 3	L 60	inconnue	Chine
<i>L. alstonii</i>	ND	Sichuan	79601	grenouille	Chine
<i>L. kmetyi</i>	Tarassovi	Malaysia	Bejo-Iso 9	sol	Malaisie
<i>L. wolffii</i>	ND	Khorat	Khorat-H2	homme	Thaïlande
<i>L. venezuelensis</i>	ND	ND	CLM-U50	homme	Vénézuela
<i>L. licerasiae</i>	Iquitos	Varillal	VAR010	homme	Pérou
<i>L. inadai</i>	Tarassovi	Kaup	LT64-68	homme	Etats Unis
<i>L. fainei</i>	Hurstbridge	Hurstbridge	BUT6	cochon	Australie
<i>L. broomii</i>	Hurstbridge	inconnu	5399	homme	Danemark
<i>L. wolbachii</i>	Codice	Codice	CDC	eau	Etats Unis
<i>L. meyeri</i>	Semarang	Semarang	Veldrat Semarang 173	rat	Indonésie
<i>L. biflexa</i>	Semarang	Patoc	Patoc 1	eau	Italie
<i>L. vanthielii</i>	Holland	Holland	WaZ Holland	eau	Hollande
<i>L. terpstrae</i>	Icterohaemorrhagiae	Hualin	LT 11-33	inconnue	Chine
<i>L. yanagawae</i>	Semarang	Saopaulo	Sao Paulo	eau	Brésil
<i>L. idonii</i>	Hebdomadis	inconnu	Eri-1	eau	Japon

2.3 Liste des techniques recommandées par le CNR

Le diagnostic s'effectue par la détection de l'ADN bactérien par PCR dans le sang lors de la première semaine de la maladie ou plus tardivement dans le LCR ou les urines. Plusieurs méthodes de PCR conventionnelle ou en temps réel ont été développées pour la détection des leptospires pathogènes. Une PCR positive indique la présence de leptospires pathogènes dans l'échantillon (si la cible est bien spécifique des espèces pathogènes) mais en aucun cas elle ne permet l'identification directe du sérovar.

La recherche des anticorps s'effectue à partir de la deuxième semaine après l'apparition des symptômes par un ELISA IgM et/ou le MAT. L'ELISA IgM est habituellement plus précoce mais un résultat positif ne donnera aucune indication sur le sérovar/sérogroupe. Il est recommandé de confirmer l'ELISA par le MAT qui est pratiqué par quelques rares laboratoires de référence.

Le diagnostic bactériologique est peu pratiqué car il nécessite un milieu de culture spécifique et le temps de génération des leptospires est particulièrement long, entraînant ainsi une réponse tardive (plusieurs semaines).



La leptospirose en Polynésie française

Rapport annuel 2017

I. Introduction

La leptospirose est une zoonose favorisée par les inondations et les fortes pluies. Elle est causée par une bactérie appartenant à la famille des leptospires, qui peuvent survivre plusieurs années dans l'environnement en zone humide et tiède à l'abri de la lumière.

La contamination se fait soit directement par contact de la peau (en particulier si elle est lésée) ou des muqueuses avec des urines ou des tissus d'animaux infectés (rongeur et insectivore, chien, bovin, porc, chevaux, nouveaux animaux de compagnie etc), soit indirectement par l'intermédiaire d'eaux, de végétaux ou de sol humide souillées par ces urines.

La période d'incubation s'étend de 4 à 14 jours (extrêmes 3 à 30 jours). Les formes cliniques sont nombreuses, allant du syndrome pseudo-grippal bénin à la défaillance multi-viscérale et au décès dans 5 à 30% des cas. Le diagnostic doit être confirmé par un examen bactériologique : PCR jusqu'à J7 et sérologie après J7 [1].

II. Méthode

Les cas confirmés de leptospirose sont signalés au Bureau de veille sanitaire (BVS) par les laboratoires qui réalisent le diagnostic : l'Institut Louis Malardé et le laboratoire du Centre Hospitalier de Polynésie française. Les infirmiers du BVS réalisent une investigation et préconisent des conseils de prévention.

Les données sont saisies sur EpiData® et analysées sous Excel®.

III. Résultats

1. Incidence

En 2017, le nombre total de cas s'élevait à 199, répartis en 131 cas confirmés (par PCR) et 68 cas probables (symptômes évocateurs et sérologie ELISA positive en IgM).

Le taux d'incidence global pour 2017 s'élevait à 72/100 000 habitants (contre 49 et 52/100 000 habitants en 2015 et 2016). Il s'agit de l'incidence la plus élevée depuis 2006. L'augmentation par rapport à 2016 est de 42%.

Le nombre de cas était supérieur à 15 par mois pour la période de janvier à mai avec un pic de 35 cas en février, dans les suites de fortes précipitations avec inondations.

Tableau 1 : Nombre de cas par année

Année	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nb de cas	79	105	127	91	101	153	136	131	140	199

Figure 1 : Evolution de l'incidence globale de la leptospirose, 2006-2017

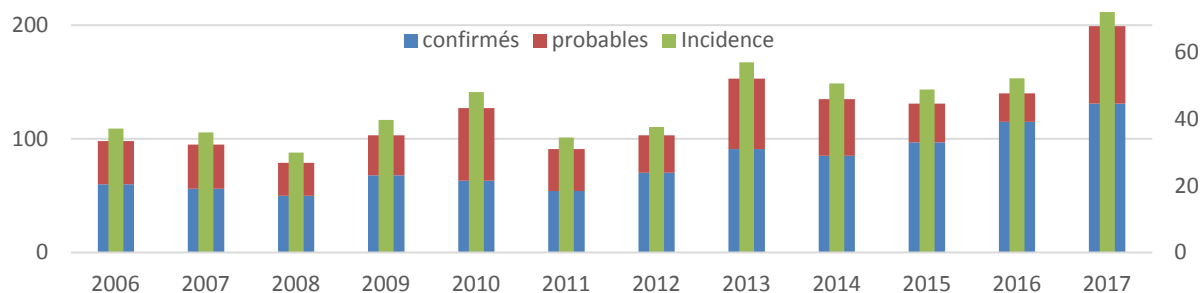
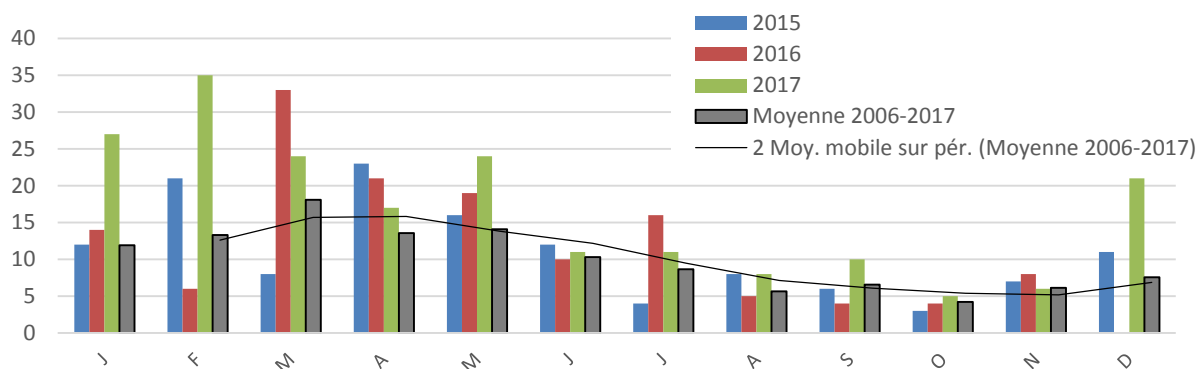


Figure 2 : Répartition mensuelle des cas par année depuis 2015



2. Evolution

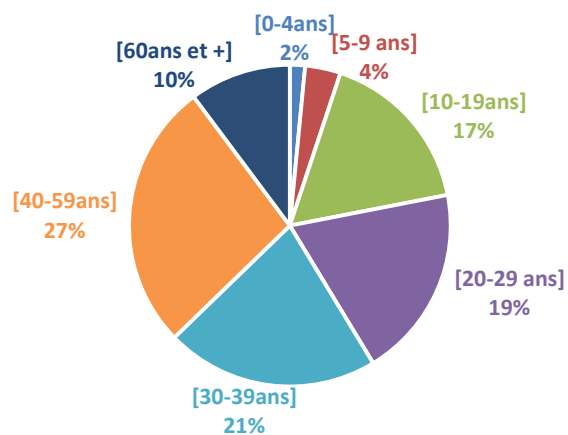
Au total, on dénombre 67 hospitalisations, 21 passages en réanimation et 2 décès.

3. Caractéristiques démographiques

La majorité des cas étaient des hommes (86%).

Les enfants de moins de 10 ans et les personnes de plus de 60 ans étaient les moins touchés. Les personnes âgées de 40 à 59 ans ont été les plus touchées en 2017.

Figure 3 : Répartition des cas par tranche d'âge



4. Répartition géographique

En 2017, la majorité des cas de leptospirose était située aux Iles-du-Vent (IDV) (65%) et près d'un tiers aux Iles-sous-le-Vent (ISLV) (32 %). Aucun cas n'a été déclaré aux Australes.

Parmi les 128 cas des IDV, 89% étaient situés à Tahiti (114 cas). Les communes qui ont recensé le plus de cas étaient les Papeete, Faaa et Punaauia avec respectivement 20, 11 et 11. Par contre, les incidences étaient les plus élevées à Faone et Afaahiti (respectivement 260 et 350/100 000 habitants).

Parmi les 65 cas des ISLV, 31 (48%) étaient situés à Raiatea, 20 à Tahaa et moins de 10 à Huahine (9) et Bora Bora (5). L'incidence était la plus élevée dans la commune d'Uturoa (542/100 000 habitants).

Malgré une forte baisse d'incidence aux Marquises (et l'absence de cas aux Australes), l'incidence a augmenté dans tous les autres archipels.

Figure 4 : Répartition géographique des cas de leptospirose en Polynésie française

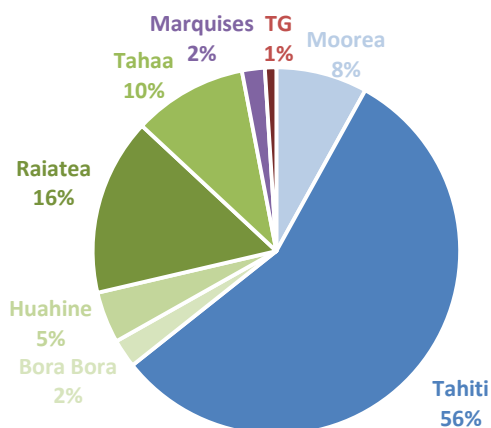


Figure 5 : Répartition géographique des cas dans l'archipel de la Société (effectif)

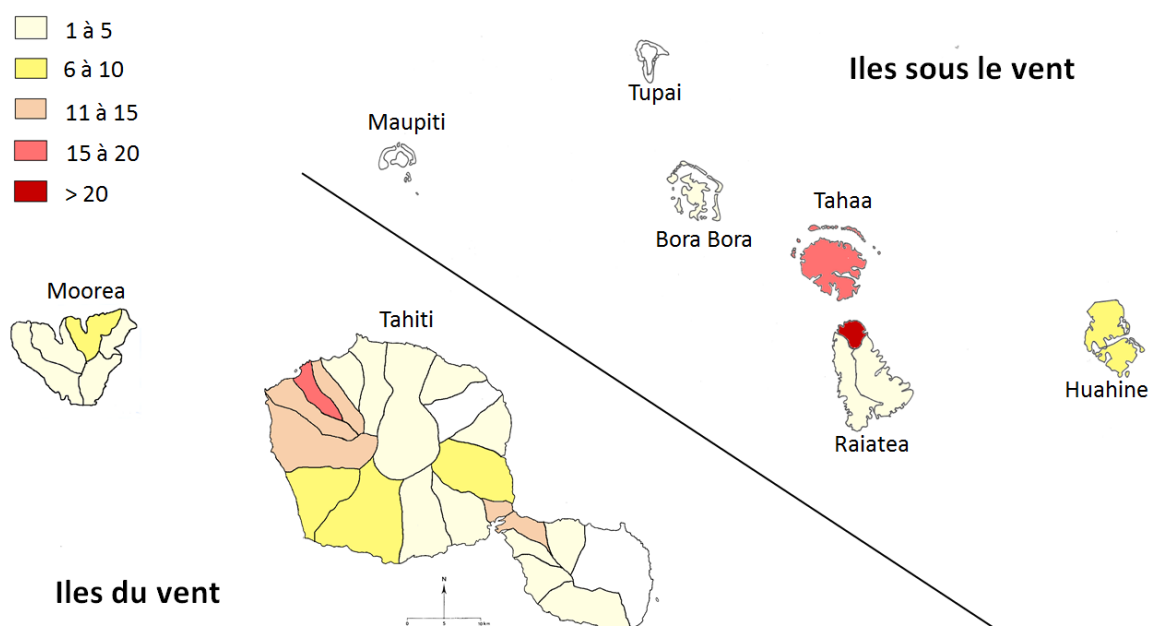


Figure 6 : Répartition géographique des cas dans l'archipel de la Société (incidence /100 000 habitants)

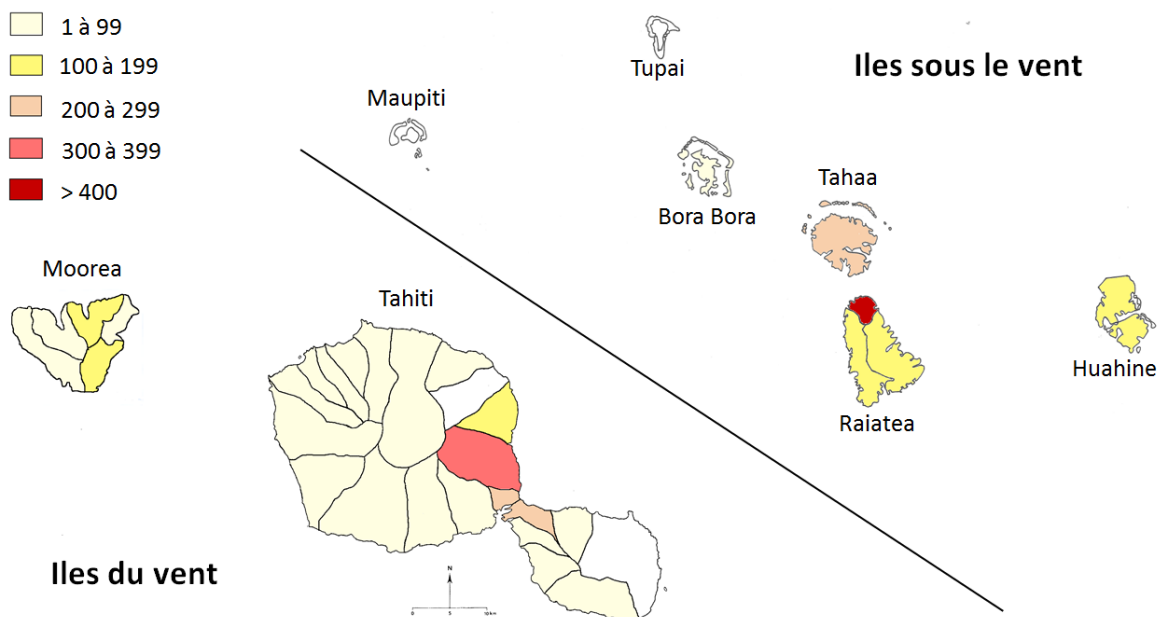
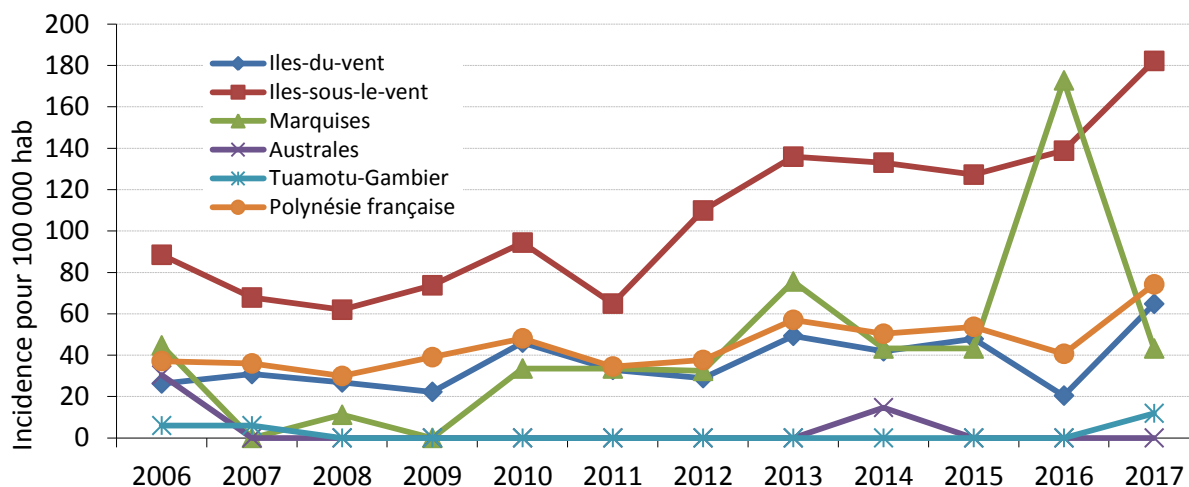


Figure 7 : Incidence de la leptospirose par archipel et par année de 2006 à 2016



5. Facteurs de risque

Une investigation a pu être menée pour 111 patients (56%). Parmi eux, 99 (90%) ont déclaré une activité à risque. Les principaux facteurs de risque identifiés étaient la baignade et les loisirs en eau douce (80%), la marche pieds-nus dans les flaques d'eau ou dans la boue (78%), la présence de rats dans ou aux alentours de l'habitation (77%), des plaies ou excoriations (33%), une activité d'agriculteur (30%).

IV. Discussion et conclusion

En 2017, la majorité des cas (127) a été déclarée de janvier à mai. Les intempéries et inondations de fin janvier ont été suivies d'un pic de leptospirose malgré la diffusion de messages de prévention. Chaque année, le nombre de cas déclarés est plus important pendant la saison des pluies (novembre à mars) que pendant la saison sèche (avril à octobre). L'incidence de cette pathologie fluctue en fonction des précipitations.

Chaque année, des recommandations et mesures de préventions sont diffusées par voie de presse [2]. Elles figurent également dans le Bulletin de surveillance sanitaire qui paraît tous les 15 jours. Il est notamment recommandé de porter des gants et des chaussures fermées pour jardiner, de protéger les plaies avec un pansement imperméable, de ne pas marcher pieds-nus ou en savates dans la boue et l'eau douce trouble et de contrôler la pullulation des rongeurs par la gestion des déchets. En présence de signes cliniques, il est urgent de consulter un médecin pour confirmer le diagnostic et débiter un traitement.

Références

1. Fiche pratique leptospirose. Direction de la santé, Polynésie française. Janvier 2015.
2. Communiqué de presse. Conduite à tenir face aux risques sanitaires liés aux fortes pluies et aux inondations. 23 janvier 2017.

Auteurs

Marine Giard, Mihiau Mapotoeke, Janice Formont, Jean-Paul Pescheux (BVS)

Remerciements

Institut Louis Malardé

Laboratoire du Centre hospitalier de la Polynésie française (CHPf)

Services cliniques, notamment de médecine interne et de réanimation du CHPf

La leptospirose est une zoonose particulièrement fréquente dans les îles tropicales sujettes aux inondations et aux fortes pluies : les leptospires peuvent survivre pendant 6 mois dans l'environnement en zone humide et tiède. En 2017 l'incidence annuelle à La Réunion (6,6 cas/100 000 habitants*), et à Mayotte (66 cas/100 000 habitants*) étaient respectivement de 7 et 70 fois supérieures à celle de la France métropolitaine (0,9 cas/100 000 en 2016**). Les cas surviennent tout au long de l'année, mais la majorité est identifiée de janvier à mai.

| Notions générales |

La leptospirose est causée par une bactérie appartenant à la famille des **Leptospires** (plus de 300 sérovars pathogènes rassemblés en 24 sérogroupes).

Cycle de transmission et expositions à risque

La contamination se fait :

- soit **directement** par **contact direct de la peau** (en particulier si elle est lésée) ou des **muqueuses** avec **des urines ou des tissus d'animaux infectés** (rongeur et insectivore, chien, bovin, porc, nouveaux animaux de compagnie etc);
- soit **indirectement** par l'intermédiaire d'eaux, de végétaux ou de sol humide souillées par ces urines.

Tableau 1. Principales expositions à risques au domicile, au travail et lors des loisirs chez les cas de leptospirose survenus à la Réunion (2004-2015) et à Mayotte (2010-2015)

Source : Santé publique France - Cire OI.

Risques domiciliaires	Risques liés aux loisirs	Risques professionnels
Animal à domicile (volaille, bovins, ovins...), Présence de rats, Résidence zone rurale, semi-rurale Habitat dégradé ou situé en zone inondable, Utilisation d'eau non traitée....	Activités agricoles, Jardinage, Elevage au domicile, Baignade et loisirs en eau douce, Pêche en eau douce, Chasse (tangles, ...)	Agriculteurs, Entretien espace verts, Loisirs aquatiques, Métiers du bâtiment, Eboueurs, Agents d'entretien, Militaires , Dératiseurs...

| Présentation clinique et évolution |

Polymorphisme : forme **asymptomatique** (dans la majorité des cas : cliniquement inapparente avec guérison spontanée) ou **modérément fébrile et spontanément résolutive**, jusqu'à une forme **fatale foudroyante**. Un patient avec un **antécédent de leptospirose peut refaire une leptospirose** (autre sérovar en cause).

> Phase 1 :

Incubation : de **4 à 14 jours** (extrêmes 3 à 30 jours)

Phase initiale : **fièvre élevée** d'apparition brutale et **myalgies** (mollets et cuisses, notamment) et **céphalées**.

Autres symptômes : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, toux, photophobie, éruption prédominant au tronc ou sur les jambes, suffusion conjonctivale (30% des cas).

Rémission de 2 à 3 jours

> Phase 2 :

Deuxième phase ou phase d'état : **réapparition des signes de la première phase prolongée** et **possibilité de complications systémiques** (principalement oligurie/ défaillance rénale, saignements/thrombopénie, insuffisance respiratoire avec ou sans hémoptysie, confusion mentale) justifiant l'hospitalisation.

Durée des 2 phases variables, une seule d'entre elles peut être présente.

En cas de grossesse : mort fœtale, avortement, mortinaissance ou infection congénitale.

Séquelles possible : fatigue chronique, parésies, dépression, occasionnellement uvéite (après la phase aiguë).

Taux de létalité rapporté : globalement entre 5 % et 30 %, plus de 10 % si insuffisance rénale aiguë et à plus de 50 % en cas d'hémorragie pulmonaire.

| Diagnostic |

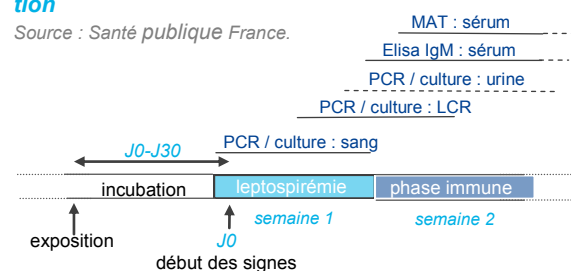
Etablissement du diagnostic par conjonction d'arguments :

- **cliniques** (ci-dessus),
- **épidémiologiques** (activités/expositions à risque)
- **et biologiques** (syndrome inflammatoire, thrombopénie, lymphopénie, hyper bilirubinémie conjuguée, augmentation des transaminases associée à une augmentation des CPK, insuffisance rénale et hématurie, leucocyturie, protéinurie).

Confirmation biologique : repose sur des examens bactériologiques (culture), génomiques (PCR en temps réel : RT-PCR) ou sérologique (test de dépistage Elisa des IgM et/ou test de micro-agglutination test (MAT)).

Figure 2 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection

Source : Santé publique France.



Bactériémie : durant les premiers jours après l'exposition, puis élimination des leptospires de la circulation sanguine, retrouvés dans le LCR et de manière transitoire dans les urines, suite à l'augmentation du titre des

* Données Santé publique France - Cire OI

** Données CNR des leptospires

Stratégie diagnostique : dépend du **décal** entre le jour de début des signes et la date de réalisation du test (cf. Figure 3).

- Diagnostic rapide dans les 1^{ers} jours de l'infection (mais sans possibilité d'identification du sérotype), : **RT-PCR** et **sérologie Elisa IgM**.
- Seule la RT-PCR **sang** pour un diagnostic dans les 6 premiers jours.
- Confirmation des cas diagnostiqués par Elisa IgM par le test de référence MAT sur la gamme complète d'antigènes et identification de la souche isolée au CNR de la leptospirose (cf. *liens utiles*).

Figure 3. Stratégie diagnostique de la leptospirose

Source : HAS- Diagnostic biologique de la leptospirose (cf. *liens utiles*)

Test / délai en jours	6 jours et moins	De 6 à 10 jours	11 jours et plus
RT-PCR sang	+	+	-
RT-PCR urines	-	+	+
Elisa IgM	-	+	+

| Signalement |

Tout cas de leptospirose confirmé biologiquement doit faire l'objet d'un **signalement immédiat par le biologiste ou le médecin** à la plateforme de veille, d'alerte et d'urgences sanitaires de l'Agence de santé océan Indien, avec pour objectifs :

- De mettre en œuvre des investigations épidémiologiques et environnementales et des mesures de contrôle (lutte contre les rongeurs et actions de sensibilisation) (**signalement**).
- De recenser et caractériser les cas, suivre les tendances, alerter précocement les autorités sanitaires en cas d'une recrudescence inhabituelle, de cas groupés ou de formes cliniques particulières (**surveillance épidémiologique**).

A La Réunion

Tél : 02 62 93 94 15 Fax : 02 62 93 94 56
Courriel : ars-oi-signal-reunion@ars.sante.fr

A Mayotte

Tél : 02 69 61 83 20 Fax : 02 62 31 69 76
Courriel : ars-oi-cvags-mayotte@ars.sante.fr

| Recommandations |

Antibiotique précoce : efficace sur tous les sérotypes. Réduit la durée et la sévérité des symptômes.

Recherche des signes d'alerte : dépistage d'emblée ou lors du suivi. Sensibilisation du malade et de son entourage à la reconnaissance de ces signes en vue d'une consultation médicale immédiate.

Forme grave : hospitalisation, réanimation médicale, et antibiothérapie le plus tôt possible.

Vaccin : expositions professionnelles ou au cas par cas, après évaluation précise des risques (cf. *liens utiles*, avis HCSP 18/03/2005)

Possibilité d'avis infectiologue :

CHU Réunion, Site Saint-Denis :

Maladies infectieuses, unité d'infectiologie **02 62 90 68 70**

CHU Réunion, Site Saint-Pierre :

Service de maladies infectieuses **02 62 35 91 65**

CH Mayotte :

Maladies infectieuses et tropicales **02 69 61 80 00**

Prévention du risque leptospirose en relayant les conseils suivants auprès de vos patients. Des gestes simples peuvent être réalisés en particulier pendant la saison des pluies (été austral) :

- **Porter des protections lors des activités agricoles** (*élevage, travail de la terre, travail dans les champs de canne, etc.*) et **de jardinage, de pêche** en eau douce ou de **chasse** : bottes, gants, cuissardes, vêtements de protection, voire lunettes anti-projections en cas de risque de projection.
 - Lors de la **pratique de sports en eau vive** tels que le canyoning, porter une combinaison protectrice, des bottillons et des gants.
 - **Eviter de se baigner** dans l'eau trouble ou boueuse.
 - **Eviter de marcher pieds-nus ou en sandales** ouvertes sur un sol boueux, dans les flaques, eaux stagnantes, ravines ...
 - **Protéger les plaies** du contact de l'eau par des pansements étanches.
- Après une exposition à risque :**
- **Laver** et désinfecter les plaies.
 - En cas de **fièvre après une exposition à risque**, consultation médicale en mentionnant l'activité à risque pratiquée.

| Liens utiles |

- **Site de Santé publique France**

<http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Leptospirose/Points-sur-les-connaissances>

La leptospirose dans les régions et départements français d'outre-mer, Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire BEH n° 8-9 - 4 avril

- **Site du CNR des leptospires, Institut Pasteur, Paris**

<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose>

- **Site de l'Agence de santé Océan Indien**

<https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/toutes-les-campagnes-de-lars-ocean-indien>

- **Site du ministère de la santé**

<http://solidarites-sante.gouv.fr/spip.php?page=recherche&recherche=leptospirose>

- **Recommandations Conseil supérieur d'hygiène publique de France**

- *Recommandations pour la prévention de la leptospirose en population générale (30 septembre 2005)*

- *Recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque (18 mars 2005)*

- *Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose (18 mars 2005)*

- **Haute autorité de santé :**

Rapport d'évaluation technologique - *Diagnostic biologique de la leptospirose (juin 2011)*



| Contexte |

A La Réunion, la leptospirose est endémique, les cas peuvent survenir toute l'année. Elle revêt néanmoins un caractère saisonnier avec le plus grand nombre de cas survenant de **janvier à mai** lors de l'été austral ou de phénomènes climatiques inhabituels tels que les fortes pluies ou les cyclones. En 2016, l'incidence y était 7 fois supérieure à celle de la France métropolitaine.

Depuis 1953, la leptospirose est reconnue comme un problème de santé publique à La Réunion. En 2004, un système de surveillance spécifique a été mis en place, comprenant le **signalement de tout cas possible ou confirmé*** (hospitalisé ou non) à la Plateforme de veille et d'urgences sanitaires (PVUS) de l'Agence de santé Océan Indien et la réalisation **d'enquêtes environnementales sur le terrain** par les équipes de lutte antivectorielle. Les données des questionnaires médicaux et environnementaux ainsi recueillis sont saisies et analysées par la Cire OI.

Ce point présente les données de surveillance relatives aux cas de leptospirose survenus à La Réunion au cours de l'année 2017.

* *Définition de cas en vigueur :*

Cas confirmé : RT-PCR positive ou test de microagglutination (MAT) positif $>1/400^{\circ}$ sur prélèvement unique ou séroconversion MAT sur deux prélèvements successifs à au moins 15 jours d'intervalle.

Cas possible : fièvre et syndrome algique associés à une sérologie IgM Elisa positive et une sérologie par MAT négative ou non réalisées.

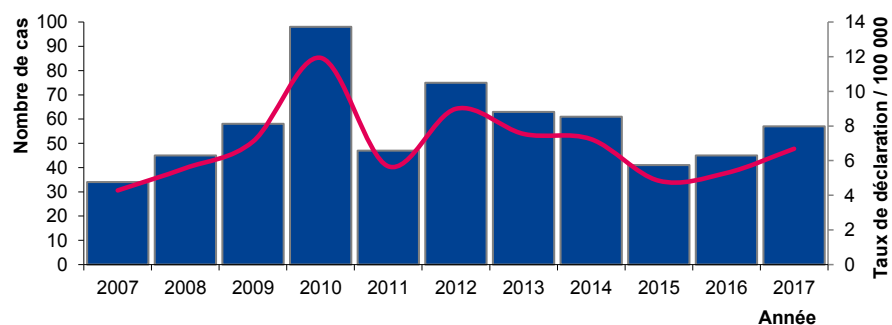
| Bilan des cas survenus à La Réunion au cours de l'année 2017 |

Au cours de l'année 2017, **57 cas** (54 confirmés et 3 possibles) de leptospirose ont été déclarés au cours de l'année et sont survenus à La Réunion.

Le taux de déclaration annuel en 2017 était de **6,7 cas pour 100 000 habitants** contre 5,1 cas en 2016, 4,7 en 2015 et 7,2 en 2014 (Figure 1).

| Figure 1 |

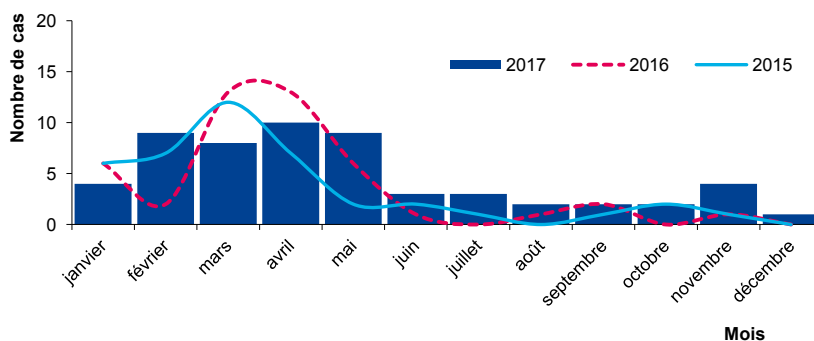
Distribution par année de début des signes des cas de leptospirose survenus à La Réunion de 2007 à 2017 (N=487)



La figure 2 présente la distribution mensuelle des cas par date de début des signes pour les années 2015 à 2017. En 2017, plus de 70% des cas sont survenus entre janvier et mai (89% en 2016 et 83% en 2015).

| Figure 2 |

Distribution mensuelle par date de début des signes des cas de leptospirose survenus à la Réunion en 2017 (n=58), 2015 (n=42) et 2016 (n=45)



Parmi les 57 cas survenus en 2017, 48 étaient des hommes. La moyenne d'âge des cas se situait à 38 ans (min=12 ; max=73 ans).

Les majorité des cas a été pris en charge en milieu hospitalier (84%), pour une durée moyenne de 7 jours (min=2 ; max=17).

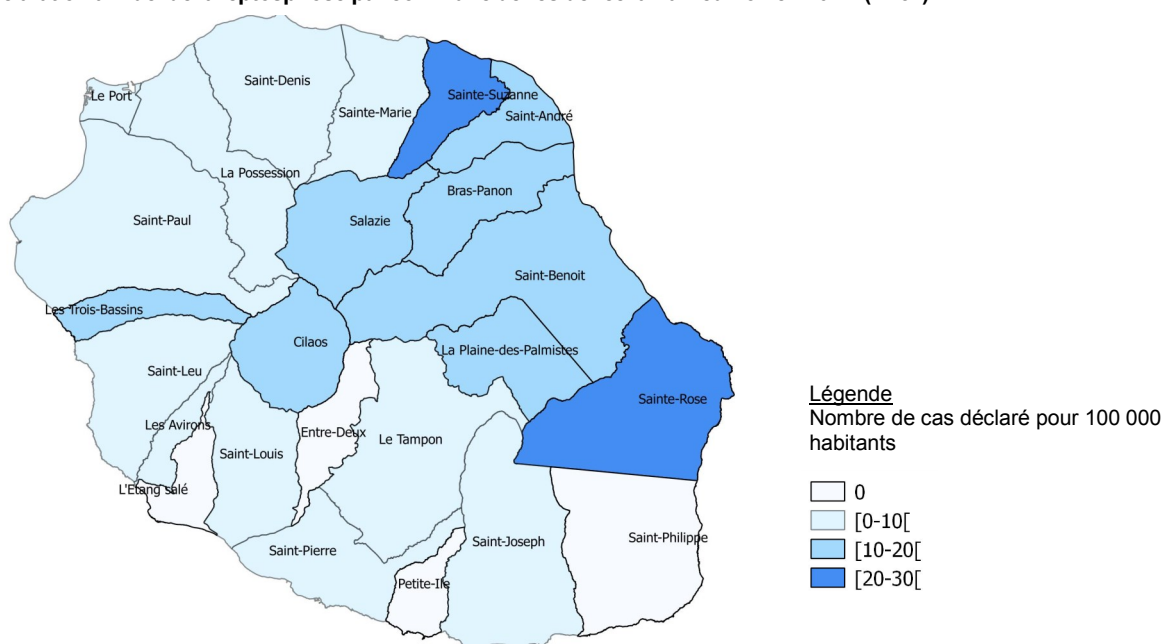
Sur les 48 cas hospitalisés, 18 ont fait un passage en réanimation (soit près de 4 cas sur 10). Pour les 46 cas pour lesquels l'évolution est connue, tous ont évolué favorablement et aucun décès n'a été signalé. La majorité des cas (54) a été confirmé par RT-PCR. Concernant les sérogroupes identifiés, seul un cas a eu un diagnostic comprenant un Mat positif (à 1/16 000) en *mini*.

Les cas résidaient majoritairement dans l'est (37%) et dans le sud et l'ouest de l'île (respectivement 23% chacun). Presque toutes les communes de l'île ont été touchées. Les cas de leptospirose résidaient sur 20 des 24 communes de l'île (hormis Entre Deux, Etang Salé, Saint-Philippe et Petite Ile).

Les 5 communes ayant les taux de déclaration annuels les plus élevés sont : Sainte Rose (29 cas/100 000 habitants) ; Sainte Suzanne (22,1 cas/100 000) ; Saint-Benoit et Cilaos (18,5 cas/100 000) et la Plaine des Palmistes (16,5 cas/100 000) (Figure 3).

| Figure 3 |

Taux de déclaration annuel de la leptospirose par commune de résidence à La Réunion en 2017 (N=57)



Points clés

- 57 cas
- 72% contamination de loisirs : agricoles (jardinage, élevage..) ou de pleine nature (randonnées...) ou aquatiques (pêche, baignade...)
- 17% de contamination professionnelle
- 11% de contamination liée à l'habitat

Liens utiles

Le point sur la leptospirose

<https://www.ocean-indien.ars.sante.fr/le-point-sur-la-leptospirose>

Remerciements

Nous remercions les médecins généralistes et hospitaliers, les biologistes des laboratoires privés et hospitaliers, ainsi que les agents de la LAV et de la PVUS de l'ARS OI pour leur participation à la surveillance et au recueil de données.

Liste de diffusion

Si vous souhaitez faire partie de la liste de diffusion des points épidémiologiques, envoyez un mail à ars-oi-cire@ars.sante.fr

Directeur de la publication :

François Bourdillon, Directeur Général de Santé publique France

Rédacteur en chef :

Laurent Filleul, Responsable de la Cire océan Indien

Comité de rédaction :

Cire océan Indien
Elsa Baileydier
Samy Boutouaba
Elise Brottet
Sophie Devos
Youssef Hassani
Luce Menudier
Marc Ruello
Jean-Louis Solet
Marion Subiros
Pascal Vilain
Muriel Vincent

Diffusion

Cire océan Indien
2 bis, av. G. Brassens
CS 61002
97743 Saint Denis Cedex 09
Tel : +262 (0)2 62 93 94 24
Fax : +262 (0)2 62 93 94 57

L'enquête environnementale a pu être réalisée pour 54 des 57 cas (3 cas étaient injoinables ou ne souhaitaient pas répondre).

Pour 7 cas plusieurs expositions à risque possibles ont été déclarées (activités liées à l'eau, à la nature ou à l'habitat...).

Pour 47 cas et selon leur déclaration, une seule activité à risque a été mise en évidence.

Huit cas rapportaient une exposition à risque durant leur **activité professionnelle**. Il s'agissait d'activités agricoles dans 5 cas (agriculteurs, coupe de la canne, nettoyage espace verts...) et d'activités liées à l'eau dans 3 cas (pisciculteur, entretien système d'irrigation, accompagnateur sport nautique).

Pour les autres 47 autres cas ne déclarant qu'une seule activité à risque de contamination par des leptospires :

- 17 cas rapportaient une activité **agricole non professionnelle ou de pleine nature** : 9 cas déclaraient effectuer du maraichage, jardinage, et/ou de l'élevage au domicile, et 8 cas des randonnées ou des sorties chasse (tangs ; guêpes)...
- 17 cas déclaraient une activité liées à l'eau douce : 7 cas pratiquaient la **pêche**, 7 cas s'étaient **baignés en rivières ou en bassins** et 3 rapportaient une pratique de **canyoning/kayak**.
- 5 cas peuvent être rattachés à un **habitat** propice à la contamination (insalubrité, présence de déchets, de rats...).

Parmi les 43 cas pour lesquels l'information est connue, 33 déclaraient avoir eu des plaies lors de l'activité à risque (1 seul déclarait les avoir protégées).

| Synthèse |

L'année 2017 a montré quelques particularités dans l'épidémiologie de la leptospirose à la Réunion :

- le nombre de cas a augmenté à nouveau après deux années basses.
- proportionnellement il y a eu moins de cas entre janvier et mai, et les cas se sont étalés tout au long de l'année contrairement à 2015 et 2016.
- la moyenne d'âge des cas est inférieure aux précédentes années.
- les expositions liées aux loisirs (jardinage, élevage, pêche, randonnée, baignade...) ont pour la première année supplanté les expositions agricoles ou professionnelles.

Les contaminations professionnelles, la répartition géographique des cas, et le manque de protection ou désinfection des plaies lors des activités à risques des cas sont par contre comparables à ce qui a été observé les années précédentes.

| Recommandations |

Le polymorphisme clinique de la leptospirose peut conduire à un **retard thérapeutique délétère par confusion avec des diagnostics différentiels**. La RT-PCR sang permet un diagnostic précoce dans les 6 premiers jours.

Le **diagnostic de la leptospirose doit être évoqué précocement** pour permettre une prise en charge sans délai des malades et éviter les décès, en particulier :

- Durant la saison des pluies
- En cas de pratique à risque dans les 15 jours précédent les symptômes.

Il est possible de prévenir le risque en relayant à vos patients :

- l'importance de **protéger blessures/plaies** (bottes, gants, cuissardes, combinaison...) lors d'expositions à risque (eau, boue...) puis de les laver et de les désinfecter.
- d'éviter de marcher ou se baigner dans **l'eau trouble ou boueuse**.

La leptospirose dans les régions et départements français d'outre-mer // Leptospirosis in the French overseas regions and departments

Coordination scientifique // Scientific coordination

Laurent Filleul, Anne Gallay & Martine Ledrans, Direction des régions, Santé publique France, Saint-Maurice, France
Et pour le Comité de rédaction du BEH : Isabelle Villena, Centre national de référence de la toxoplasmose, CHU Reims, France

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL // Editorial

La leptospirose : une maladie émergente
ou un problème émergent ?
// Leptospirosis: an emerging disease
or an emerging issue?.....p. 130

Éric Bertherat

Pathogènes émergents et ré-émergents, Département Gestion
des risques infectieux, Programme de gestion des situations
d'urgence sanitaire, Organisation mondiale de la santé, Genève

ARTICLE // Article

Diagnostic, surveillance et épidémiologie
de la leptospirose en France
// Diagnosis, surveillance, and epidemiology
of leptospirosis in Francep. 131

Pascale Bourhy et coll.

Centre national de référence de la leptospirose,
Institut Pasteur, Paris, France

ARTICLE // Article

Épidémiologie de la leptospirose
à La Réunion, 2004-2015
// Epidemiology of leptospirosis on Reunion
Island, 2004-2015p. 137

Frédéric Pagès et coll.

Cellule d'intervention en région Océan Indien,
Santé publique France, Saint-Denis de La Réunion, France

ARTICLE // Article

Leptospirose à Mayotte : apports
de la surveillance épidémiologique, 2008-2015
// Leptospirosis in Mayotte: contribution
of epidemiological surveillance, 2008-2015.....p. 147

Frédéric Pagès et coll.

Cellule d'intervention en région Océan Indien,
Santé publique France, Saint-Denis de La Réunion, France

ARTICLE // Article

Les leptospiroses dans les îles françaises
de l'Océan Indien
// Leptospiroses on the French islands
of the Indian Ocean.....p. 157

Pablo Tortosa et coll.

UMR PIMIT (Processus Infectieux en Milieu Insulaire Tropical),
Université de La Réunion, CNRS 9192, Inserm 1187, IRD 249.
Plateforme de recherche CYROI, La Réunion, France

ARTICLE // Article

Sous-estimation de l'incidence
de la leptospirose aux Antilles françaises
// Underestimation of leptospirosis incidence
in the French West Indiesp. 161

Sylvie Cassadou et coll.

Cellule d'intervention en région Antilles, Santé publique France,
Fort-de-France, Martinique, France

ARTICLE // Article

La leptospirose humaine en Guyane :
état des connaissances et perspectives
// Human leptospirosis in French Guiana:
current knowledge and perspectives.....p. 168

Loïc Epelboin et coll.

Unité des maladies infectieuses et tropicales,
Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétaire de rédaction : Farida Mihoub
Comité de rédaction : Juliette Bloch, Anses; Cécile Brouard, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Cire Occitanie; Mounia El Yamani, Santé publique France; Bertrand Gagnière, Cire Ouest; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Stéphanie Toutain, Université Paris Descartes; Philippe Tuppin, CnamTS; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

LA LEPTOSPIROSE : UNE MALADIE ÉMERGENTE OU UN PROBLÈME ÉMERGENT ?

// LEPTOSPIROSIS: AN EMERGING DISEASE OR AN EMERGING ISSUE?

Éric Bertherat

Pathogènes émergents et ré-émergents, Département Gestion des risques infectieux, Programme de gestion des situations d'urgence sanitaire, Organisation mondiale de la santé, Genève

Il y a un an, le Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris) rapportait deux cas de leptospirose parmi les détenus de la prison de Fresnes. Cette information, reprise ultérieurement par la presse nationale et amplifiée par le débat sur les conditions matérielles de détention, a brièvement donné la vedette à « la maladie des rats ». Depuis, la leptospirose est retombée dans l'anonymat médiatique des maladies bactériennes.

Pourtant, la leptospirose est incontestablement un problème de santé publique d'importance internationale. En décembre 2009 et à l'initiative de l'Organisation mondiale de la santé, le Groupe de référence sur l'épidémiologie de la leptospirose (LERG) s'est attaché à évaluer la morbidité mondiale de cette maladie chez l'Homme. Sur la base d'un examen systématique de la littérature, il a été estimé que cette infection pourrait être à l'origine de 1 million de cas par an, dont 60 000 décès, soit une mortalité quatre fois supérieure à celle de la dengue.

La leptospirose est une zoonose cosmopolite, mais le climat chaud et humide de la zone intertropicale lui est particulièrement propice. Le territoire français, de par sa diversité géographique, en fournit un excellent exemple, comme l'illustrent les articles de ce numéro spécial du BEH. Décrite depuis longtemps dans les départements et collectivités d'outre-mer, la leptospirose y est donc sans surprise un problème de santé publique significatif : endémicité soutenue, recrudescence saisonnière, voire épidémies consécutives à des événements climatiques de type cyclones. La mise en place de systèmes de surveillance spécifiques, ainsi que l'inscription de la PCR et de la sérologie Elisa à la nomenclature des actes de biologie médicale ont revigoré la surveillance épidémiologique de cette affection. L'exposition professionnelle, en particulier via les pratiques agricoles, reste un facteur de risque essentiel pour la population, même si le développement des activités de loisirs de pleine nature fournit désormais un contingent significatif de cas humains. L'amélioration de l'habitat, de la gestion des eaux usées et des eaux pluviales ainsi que celle des déchets et de l'accès à l'eau potable sont autant d'éléments pour le contrôle de la leptospirose dans l'avenir. Toutefois, les données recueillies dans l'Océan Indien confirment également que, bien loin de se cantonner aux rongeurs commensaux, le réservoir animal s'étend sans doute aux animaux domestiques et d'élevage, ce qui n'est pas sans conséquence sur la stratégie de contrôle.

Plus surprenante est la situation de la France métropolitaine, où l'incidence de la leptospirose

au cours des deux dernières années a atteint 1 cas pour 100 000 habitants, incidence la plus élevée depuis 1920. Malgré la vaccination des personnes professionnellement exposées, une spécificité française, les égoutiers, vétérinaires et autres plongeurs en eau douce continuent à fournir leur contingent de cas. Mais au-delà, l'augmentation de l'incidence rapportée est bien réelle. Faut-il y voir l'effet du "changement climatique", du développement des activités de loisir ou tout simplement d'une meilleure surveillance épidémiologique ? Il est encore prématuré pour le dire.

Il est rationnel de penser que le réchauffement global et la multiplication des événements climatiques extrêmes qui l'accompagnent, ainsi que l'urbanisation débridée et mal contrôlée, deux phénomènes qui concernent particulièrement les départements et collectivités d'outre-mer français, peuvent s'accompagner de l'augmentation de l'incidence d'une pathologie intimement liée à l'eau, à la chaleur et aux rongeurs. Toutefois, le caractère non spécifique de sa présentation clinique et la complexité de sa confirmation biologique et de son interprétation en zone d'hyper-endémie sont des obstacles importants à la surveillance épidémiologique de la leptospirose. Par contre-coup, ces facteurs sont également des freins à la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection et font que beaucoup de questions relatives au contrôle de la maladie demeurent sans réponse, particulièrement en situation épidémique. À l'échelle du territoire français comme de la planète, il est donc difficile d'affirmer que la leptospirose est une maladie émergente, mais c'est incontestablement un problème de santé publique qui émerge.

Près d'un siècle après la découverte de son agent causal, et malgré les efforts de groupes d'études internationaux comme le *Global Leptospirosis Environmental Action Network* (GLEAN)⁽¹⁾, on ne peut que regretter que la leptospirose reste la grande oubliée des maladies négligées.

Puisse ce numéro spécial du BEH sensibiliser les professionnels de santé à son diagnostic et contribuer à la faire sortir de l'oubli médiatique. ■

Citer cet article

Bertherat E. Éditorial. La leptospirose: une maladie émergente ou un problème émergent ? Bull Epidemiol Hebd. 2017;(8-9):130. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_0.html

⁽¹⁾ <https://sites.google.com/site/gleanlepto/home>

DIAGNOSTIC, SURVEILLANCE ET ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LEPTOSPIROSE EN FRANCE

// DIAGNOSIS, SURVEILLANCE, AND EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS IN FRANCE

Pascale Bourhy¹, Alexandra Septfonds², Mathieu Picardeau¹ (mpicard@pasteur.fr)

¹ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

² Santé publique France, Saint-Maurice, France

Soumis le 07.11.2016 // Date of submission: 11.07.2016

Résumé // Abstract

La leptospirose est une zoonose émergente dans le monde, y compris en Europe. Elle reste largement sous-estimée du fait de l'absence de symptômes spécifiques et d'un manque de sensibilisation au sein de la communauté médicale, en particulier en France métropolitaine où son incidence, au cours des années 2014 et 2015, a atteint 1 cas pour 100 000 habitants, incidence la plus élevée observée depuis 1920. La leptospirose est endémique dans de nombreux départements et collectivités d'outre-mer (Martinique, Guadeloupe, Guyane, La Réunion, Mayotte, Nouvelle-Calédonie, Polynésie française), où son incidence peut être 50 fois plus élevée qu'en France métropolitaine. Le diagnostic s'effectue principalement par la détection de l'ADN bactérien dans le sang par PCR lors de la première semaine de la maladie ou par la recherche des anticorps à partir de la deuxième semaine. Près d'un siècle après la découverte de l'agent causal de la leptospirose, cette zoonose reste un problème de santé publique important dans les territoires français. La leptospirose est aussi considérée comme une maladie émergente en raison du changement climatique (réchauffement climatique et phénomènes climatiques extrêmes plus fréquents entraînant des inondations) et de l'urbanisation grandissante (transmission par l'intermédiaire des rats dans les zones insalubres de type bidonvilles).

Leptospirosis is a zoonotic emerging disease worldwide, including in Europe. The incidence of the disease is underestimated due to the absence of non-specific symptoms, and the lack of awareness among the medical community, in particular in mainland France, where its incidence reached 1 case per 100,000 inhabitants between 2014 and 2015, which is the highest incidence since 1920. Leptospirosis is endemic in many French overseas territories (Martinique, Guadeloupe, French Guyana, Reunion Island, New Caledonia, Mayotte, French Polynesia) where its incidence can be 50 times higher than in mainland France. Most cases of leptospirosis are currently detected by PCR amplification of bacterial DNA from the blood during the first week after the onset of symptoms, or by detection of antibodies from the second week of the disease. Leptospirosis remains an important public health issue in French territories one century after discovering the causative agent. Leptospirosis is also considered as an emerging disease due to global climate changes (global warming and more frequent extreme climatic events resulting in flooding) and rapid urbanization (rat-borne transmission in slum areas).

Mots-clés : Leptospirose, Diagnostic, Surveillance épidémiologique

// **Keywords:** Leptospirosis, Diagnosis, Epidemiological surveillance

Introduction

La leptospirose est la maladie zoonotique la plus répandue dans le monde en raison du grand nombre de mammifères réservoirs, sauvages ou domestiques, qui peuvent être porteurs de la bactérie. Elle provoque plus de 1 millions de cas et est responsable d'environ 60 000 décès par an¹. Le fardeau de la leptospirose est donc comparable, voire supérieur à celui d'autres maladies tropicales négligées comme la dengue ou la leishmaniose. En France, pendant les années 2014-2015, un doublement du nombre de cas a été constaté par rapport aux années précédentes en France métropolitaine, avec plus de 600 cas, et une moyenne de 700 cas dans les départements et collectivités d'outre-mer, où les conditions climatiques sont propices au maintien de la bactérie dans l'environnement. Cet article présente les fondements de la surveillance de cette infection émergente

en France métropolitaine et dans les régions et départements d'outre-mer.

La leptospirose, rappel sur la maladie

Les leptospires appartiennent au phylum des spirochètes, qui partagent des caractéristiques morphologiques uniques dans le monde bactérien : les leptospires sont des bactéries spiralées possédant un organe locomoteur interne, les flagelles périplassmiques ou endoflagelles. Le genre *Leptospira* comprend 22 espèces, dont 10 pathogènes, et plus de 300 sérovars regroupés en au moins 24 sérogroupes².

Les leptospires pathogènes sont responsables d'une zoonose de répartition mondiale, la leptospirose, où l'Homme se retrouve être un hôte occasionnel dans un cycle impliquant des animaux sauvages et domestiques. Tous les mammifères sont susceptibles

d'héberger les leptospires pathogènes au niveau des tubules rénaux proximaux. L'infection aiguë et la colonisation chronique représentent les deux pôles d'un large spectre de signes cliniques observés chez les animaux. On distinguera ainsi les animaux porteurs asymptomatiques, principalement les rongeurs, et les animaux sensibles tels que le bétail (avortements, perte de production de lait) et les chiens (formes sévères pouvant entraîner la mort). Il existe une spécificité d'hôtes vis-à-vis de certains sérovars : ainsi, *Canicola* est associé au chien, *Icterohaemorrhagiae* au rat, *Ballum* à la souris domestique, etc.³, mais cette spécificité d'hôte n'est pas exclusive. La transmission est avant tout environnementale, mais d'autres modes de transmission (*in utero*, sexuelle, allaitement maternel) ne sont pas à négliger chez les animaux. L'animal excrète les leptospires dans ses urines et contamine ainsi l'environnement hydrique, propageant la maladie à d'autres animaux ou à l'Homme. Bien que plus rare, l'exposition aux leptospires peut être directe, après contact avec l'urine ou les tissus d'animaux infectés. Dans des conditions environnementales favorables (eau ou sol mouillé à pH neutre ou légèrement alcalin à l'abri des UV), les leptospires peuvent survivre pendant plusieurs semaines⁴. Ils pénètrent dans l'organisme humain au niveau de lésions du revêtement cutané ou par les muqueuses des yeux, de la bouche ou du nez après contact avec de l'eau contaminée.

Après une période d'incubation d'une dizaine de jours, la leptospirose humaine se manifeste par une présentation clinique très polymorphe, depuis la forme fébrile anictérique observée dans la grande majorité des cas jusqu'à une défaillance multiviscérale potentiellement mortelle, caractérisée par une insuffisance rénale, des hémorragies viscérales et un ictère⁵. Les deux classes d'antibiotiques prescrites dans le traitement de la leptospirose sont les β -lactamines et les cyclines. Il n'y a pas de résistance à ces antibiotiques rapportée jusqu'à maintenant, mais l'antibiothérapie doit commencer le plus précocement possible pour éviter les formes les plus graves⁵.

Le diagnostic est souvent tardif au cours de l'infection. En effet, le spectre clinique de la leptospirose pouvant varier d'un état pseudo-grippal à une insuffisance rénale aiguë, ce syndrome peut être confondu avec d'autres maladies telles que la grippe ou, dans les régions tropicales, le paludisme ou la dengue⁶.

Dans les pays industrialisés des zones tempérées, la leptospirose est une maladie qui touche certaines catégories professionnelles exposées (agriculteurs, éleveurs, égoutiers, pisciculteurs) et les adeptes de loisirs en plein air (pêche, rafting, canyoning) par contact avec les eaux douces souillées par les urines d'animaux infectés. Dans les régions tropicales comme les départements (Guyane, Guadeloupe, Martinique, Mayotte, La Réunion) et collectivités (Saint-Barthélemy, Saint-Martin, Wallis et Futuna, Polynésie française, Nouvelle-Calédonie) français d'outre-mer, la population est plus largement exposée. En France, un vaccin, composé d'une souche du sérovar *Icterohaemorrhagiae* inactivée, est disponible (Spirolept®). Cette vaccination nécessite un rappel tous

les deux ans et ne protège pas contre l'ensemble des sérovars. Malgré tout, le sérovar *Icterohaemorrhagiae* est le plus fréquemment incriminé en clinique humaine dans les formes les plus graves⁷⁻⁹ et cette vaccination est recommandée pour la population à risque^{5,10}.

Le diagnostic biologique de la leptospirose en France

Un panel de tests pour le diagnostic moléculaire ou sérologique de la leptospirose est disponible. Cependant, le choix dans la prescription du test est très dépendant de la cinétique de l'infection, notamment de la date d'apparition des signes cliniques⁶.

Outils diagnostiques

La technique permettant le diagnostic le plus précoce est la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dans le sang. En effet, les leptospires pathogènes se retrouvent dans la circulation sanguine dès les premiers jours après l'apparition des symptômes ; cependant, la concentration de bactéries dans le sang est en général faible (<10⁶ bactéries/ml) et la bactériémie peut-être de courte durée, surtout si une antibiothérapie a été mise en place. En outre, en l'absence de kit PCR commercial à visée humaine, les laboratoires doivent valider une méthode interne qui ne fait pas toujours l'objet d'une validation technique et clinique rigoureuse.

Au cours de l'évolution de la maladie, la bactériémie tend à diminuer puis disparaître au profit de la réponse immunitaire, où les anticorps de type IgM peuvent être détectés dès le 5^e jour après le début de la maladie. Le diagnostic de choix est alors la sérologie par recherche d'anticorps anti-leptospires à l'aide de tests de type Elisa IgM et/ou le test de micro-agglutination (MAT) pour les immunoglobulines totales. Durant cette phase « immune », la PCR peut aussi être pratiquée sur les urines ou le liquide cérébro-spinal (LCS), lorsque l'antibiothérapie est absente ou administrée depuis moins de 48h.

Le diagnostic bactériologique est peu pratiqué, car il nécessite un milieu de culture spécifique (le milieu EMJH) et le temps de génération des leptospires est particulièrement long, entraînant ainsi une réponse tardive (plusieurs semaines). Même si la culture n'a pas de valeur diagnostique, seul l'isolement de la souche permet une identification complète de la souche infectante au niveau du sérovar à l'aide de techniques sérologiques et moléculaires¹¹⁻¹⁴.

Plusieurs tests bandelettes commercialisés permettent la détection d'anticorps anti-leptospires en quelques heures à partir d'un prélèvement sanguin¹⁵. Ces tests de diagnostic rapide sont particulièrement intéressants dans les pays en développement où il n'existe pas de laboratoire de référence.

Dans un avenir proche, l'utilisation du séquençage à haut débit pour le diagnostic à partir d'échantillons biologiques pourra être envisagée (ou proposée). Cette approche a ainsi récemment permis le diagnostic d'un cas de neuroleptospirose et l'amélioration de l'état du patient après antibiothérapie¹⁶.

Quelles sont les capacités techniques en France ?

En France, les techniques de PCR et de sérologie Elisa IgM sont largement utilisées, notamment depuis leur inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) et leur remboursement en septembre 2014. En revanche, le MAT ne figure plus parmi les actes remboursés. Le changement de la NABM a considérablement modifié le diagnostic de la leptospirose. Ainsi, l'Elisa IgM est maintenant largement utilisé, remplaçant le MAT.

Il existe un réseau de partenaires pratiquant le diagnostic de la leptospirose en métropole et dans les départements et collectivités d'outre-mer¹⁷.

En métropole, ces techniques diagnostiques sont principalement utilisées par le Centre national de référence de la leptospirose (CNR – Institut Pasteur, Paris) et les laboratoires privés Biomnis et Cerba. Certains laboratoires hospitaliers réalisent la PCR et bénéficient également de kits commerciaux permettant d'effectuer des sérologies Elisa IgM¹⁷.

Dans les départements et collectivités d'outre-mer (Guadeloupe, Martinique, La Réunion, Mayotte, Guyane française, Nouvelle-Calédonie et Polynésie française), différents laboratoires bénéficient des techniques diagnostiques leur permettant d'effectuer un diagnostic de première intention (sérologie Elisa IgM ou PCR et, pour la Nouvelle-Calédonie, le MAT) en se reposant sur le CNR si nécessaire (confirmation des sérologies positives ou douteuses et typage)¹⁷.

Le CNR utilise un test Elisa IgM qui lui est propre¹⁸, le MAT et la PCR. Le CNR est le seul laboratoire en capacité de réaliser le MAT à l'aide de 24 antigènes spécifiques de chacun des sérogroupes de leptospires. Il permet de confirmer les cas séropositifs par Elisa et, dans certains cas, d'identifier le séro groupe. L'interprétation des résultats de MAT est cependant délicate : il peut y avoir de nombreuses réactions croisées entre les antigènes et il faut, dans la plupart des cas, au moins deux prélèvements à deux semaines d'intervalle pour identifier le séro groupe infectant. Le CNR bénéficie également de différentes techniques PCR pour le diagnostic et le génotypage de la souche infectante directement à partir des échantillons biologiques.

Dans les Outre-mer, où l'incidence est élevée, la détection de l'ADN bactérien par PCR sur des prélèvements biologiques précoces tend à supplanter la sérologie suite au changement de nomenclature. La mise en place des techniques PCR en Outre-mer a été un vrai défi pour que le diagnostic de la leptospirose puisse être effectué localement et rapidement (médecine de ville, hôpital) et pour permettre ainsi d'éviter un certain nombre d'hospitalisations avec une prise en charge précoce de ces cas¹⁹.

La disponibilité de ces plateaux techniques, spécifiquement dans les départements et collectivités d'outre-mer, a permis l'élaboration et la mise en œuvre de systèmes de surveillance épidémiologique à visée d'alerte pour la leptospirose.

Surveillance de la leptospirose en France

Depuis 1986, la leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire. Sa surveillance en France est une surveillance passive basée sur :

- l'activité diagnostique du CNR. Tous les ans, le CNR réalise le diagnostic d'environ 4 000 échantillons (en provenance de l'hexagone et d'Outre-mer). Ces diagnostics sont effectués soit en première intention, soit dans le cadre de la confirmation des cas positifs ou douteux envoyés par les laboratoires privés ou hospitaliers pratiquant le diagnostic. Lors de l'envoi des échantillons au CNR, il est demandé de remplir une fiche de renseignements comportant des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques permettant de contribuer à la surveillance de la leptospirose au niveau national. Cependant, ces fiches ne sont pas systématiquement renseignées, ou le sont le plus souvent de manière incomplète, ce qui limite le recueil d'informations. Cette implication directe du CNR dans le diagnostic de la maladie facilite la surveillance et la détection d'événements inhabituels (cas groupés, expositions spécifiques), notamment en métropole ;
- l'analyse des données des laboratoires privés Biomnis et Cerba, qui réalisent les deux tiers des diagnostics biologiques. Une convention entre Santé publique France et ces deux laboratoires permet de récupérer tous les mois les résultats des analyses qu'ils ont effectuées. Ces données permettent de compléter les données du CNR et des réseaux de laboratoires hospitaliers (nombre de tests réalisés et de cas positifs). Dans ce cas, les informations cliniques et épidémiologiques ne sont pas disponibles ;
- des partenariats entre le CNR et les professionnels de la santé animale. En effet, ceux-ci jouent un rôle actif dans la surveillance de la zoonose, notamment par la mise en place d'investigations et d'études de la prévalence de la leptospirose chez la faune sauvage²⁰, les rongeurs et les animaux de rente. Ces études permettent de mieux connaître les réservoirs et les souches circulantes pouvant avoir un impact direct sur la santé humaine.

Il existe de plus, dans les départements d'outre-mer, des systèmes de surveillance spécifiques incluant le signalement ou la déclaration des cas de leptospirose par les médecins et laboratoires (Voir les autres articles de ce BEH).

Des collaborations étroites entre différents partenaires (CNR, laboratoires privés et hospitaliers, médecins, Santé publique France, Agences régionales de santé, opérateurs de lutte antivectorielle, Direction générale de l'alimentation, Office national de la chasse et de la faune sauvage, *European Centre for Disease Prevention and Control*) permettent, lors de la détection de cas de leptospirose (cas groupés pour la métropole) ou d'événements

inhabituels, de mettre en place des investigations épidémiologiques et environnementales.

En tant que Centre collaborateur de l'OMS, le CNR participe également aux réflexions sur l'épidémiologie de la leptospirose, la surveillance et l'impact de cette maladie au niveau européen et mondial.

Suite au changement de nomenclature, le remplacement progressif du MAT (non remboursé) par l'Elisa (remboursé) a eu un impact sur la surveillance de la leptospirose en France. En effet, ceci a entraîné une perte d'information sur les sérogroupes infectants circulants en France : contrairement au MAT, ni la PCR ni l'Elisa ne peuvent identifier le sérotype ou le sérovar.

Épidémiologie de la leptospirose en France métropolitaine et Outre-mer

La leptospirose représente un problème de santé publique majeur dans de nombreux pays, notamment en Amérique latine et en Asie du Sud-Est. On estime à plus d'un million le nombre de cas sévères de leptospirose chaque année dans le monde, avec un taux de mortalité de 5 à 20%¹.

La France est un des pays industrialisés qui a l'incidence la plus élevée (incidence annuelle comprise entre 0,5 et 1 cas /100 000 habitants)¹⁷. La leptospirose est une des maladies infectieuses dont l'incidence est susceptible d'être modifiée par le changement climatique en France métropolitaine^{21,22}. Selon les données issues du CNR et de son réseau de laboratoires, on observe une augmentation du nombre de cas, avec une incidence record jamais enregistrée depuis 1920²³ pour les années 2014 et 2015, de 1 cas pour 100 000 habitants (incidence 2 fois plus élevée qu'en 2011) (figure 1). Plus de 85% des cas documentés n'avaient pas voyagé le mois précédent l'apparition des symptômes. La très grande majorité des cas était de sexe masculin.

Les facteurs de risque étaient la fréquentation d'un environnement rural et/ou la pratique de loisirs en plein air, notamment d'activités aquatiques (baignade, kayaking, rafting, canyoning). Une étude rétrospective en Normandie a également montré une prédominance des cas parmi les personnes exerçant une activité professionnelle au moment de la survenue de la maladie (52%)²⁴. Depuis quelques années, plusieurs cas de leptospirose ont été rapportés chez des personnes possédant des rats de compagnie. Pour les autres cas, un voyage en région endémique (Asie du Sud-Est, Antilles ou Océan Indien) était rapporté. Le maximum de cas est habituellement retrouvé entre les mois d'août et septembre. Pour les cas diagnostiqués par le MAT, le sérotype Icterohaemorrhagiae est prédominant, représentant un tiers des cas. Pour la période 2011-2015, les régions Aquitaine, Franche-Comté et Basse-Normandie étaient les plus touchées.

Dans les départements d'outre-mer, l'incidence de la leptospirose est de 10 à 50 fois plus élevée qu'en France métropolitaine (figure 2), avec une majorité de cas pendant la saison des pluies.

En Guadeloupe et Martinique, le nombre de cas est en diminution ces dernières années¹⁷, probablement en raison d'un « relâchement » de l'attention de la communauté médicale suite à l'étude d'incidence de 2011¹⁹ et aux récentes épidémies de dengue, de chikungunya et de Zika. En 2015, le sérotype Icterohaemorrhagiae représentait la grande majorité des sérotypes déterminés par le MAT. Le CNR a participé à plusieurs études pour l'identification des souches circulantes dans ces régions, notamment grâce à l'isolement de nombreuses souches de patients mais aussi par typage direct sur les échantillons biologiques^{8,25-27}.

En Guyane française, le nombre de cas recensés est en nette augmentation depuis 2011 grâce à une sensibilisation croissante de la communauté médicale²⁸. Depuis 2014, la grande majorité des cas

Figure 1

Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920-2015). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris)

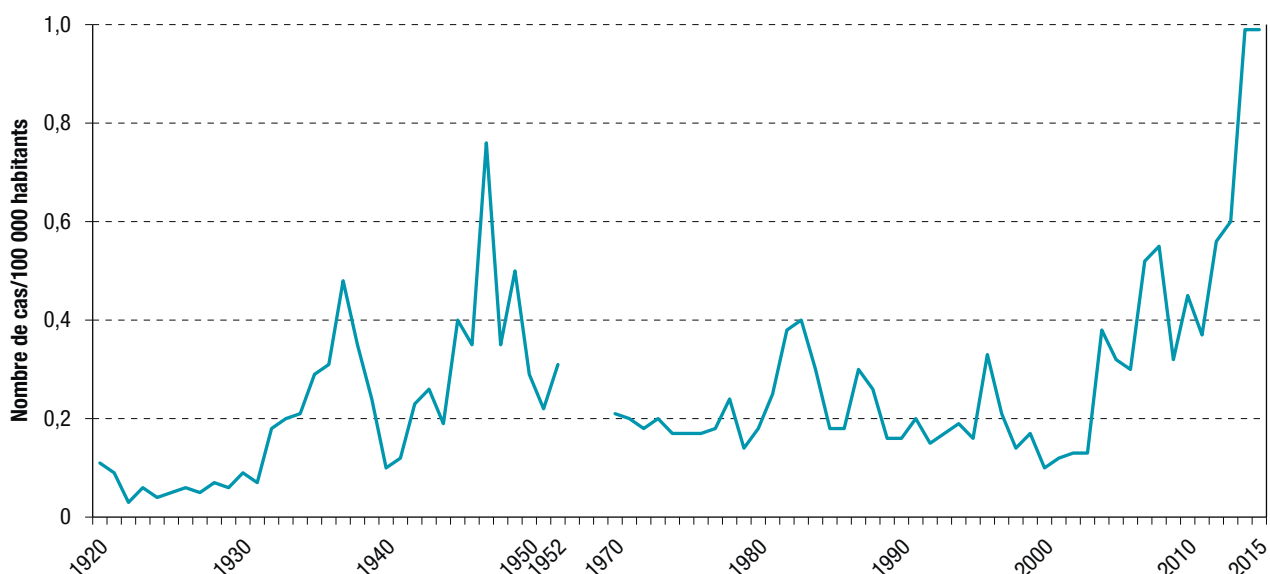
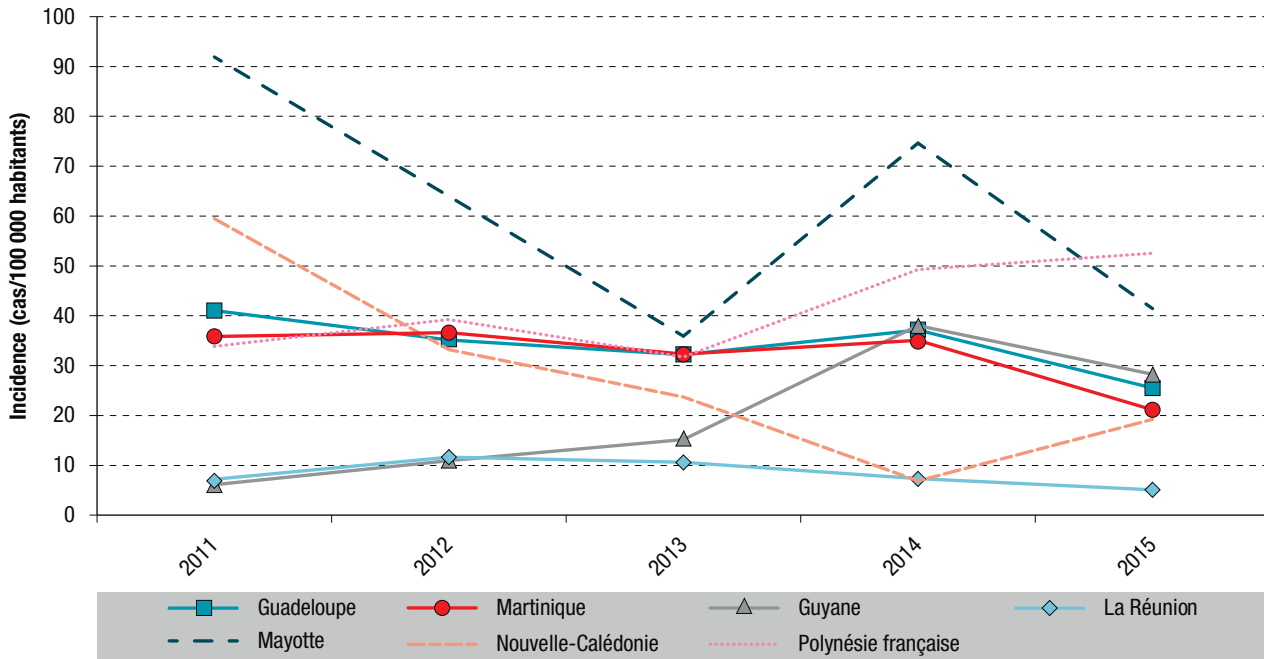


Figure 2

Incidence de la leptospirose dans les régions et collectivités d'outre-mer (2011-2015). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris)



a été diagnostiquée par Elisa IgM. Pour les sérologies positives par MAT, les sérogroupes identifiés appartenant le plus fréquemment à *Icterohaemorrhagiae*.

À Mayotte, grâce à la mobilisation des médecins et biologistes locaux, le diagnostic de la leptospirose a été optimisé et l'isolement des souches est fréquent depuis 2007. C'est ainsi qu'une épidémiologie atypique a été mise en évidence, avec une majorité de cas appartenant au séro groupe Mini et une absence du séro groupe *Icterohaemorrhagiae*, habituellement le plus rencontré en clinique humaine²⁹. Une nouvelle espèce pathogène pour l'Homme, *Leptospira mayottensis*, a également été identifiée³⁰ ; son principal réservoir est le tenrec, un mammifère insectivore d'apparence proche des hérissons³¹.

À La Réunion, le nombre de cas semblait être en diminution en 2015 par rapport aux années précédentes, et ce malgré une pluviométrie élevée. Contrairement à Mayotte, la très grande majorité des sérogroupes identifiés par MAT appartiennent au séro groupe *Icterohaemorrhagiae*.

Pour les collectivités d'outre-mer comme Wallis et Futuna, la Polynésie française et la Nouvelle-Calédonie, la surveillance est gérée par un système de surveillance indépendant. Les données sont consultables sur les sites officiels des territoires (pour la Nouvelle-Calédonie : <http://www.dass.gouv.nc/portal/page/portal/dass/>) et dans des publications récentes comme pour Futuna³² et la Polynésie française³³.

Conclusion

La leptospirose, considérée comme une maladie négligée, est très probablement largement sous-estimée à travers le monde. De nombreux rapports

montrent que cette zoonose est émergente, notamment en Europe³⁴. Les raisons de cette émergence ne sont pas clairement identifiées et sont probablement multiples (réchauffement climatique, notamment hivers plus doux, augmentation des populations de rongeurs, augmentation des activités à risque, etc.). La surveillance de la leptospirose s'est mise en place en France depuis plusieurs décennies et a évolué concomitamment avec le développement et la mise à disposition de nouvelles techniques diagnostiques.

Avec le changement de nomenclature en septembre 2014 et le remboursement de la PCR dans le sang et de la sérologie Elisa IgM, l'accès aux techniques diagnostiques pour les laboratoires de ville et hospitaliers a permis une prise en charge rapide des cas et la mise en place de systèmes de surveillance et de gestion spécifique dans les zones où l'incidence est élevée. Cependant, ces deux techniques ne permettent pas de mettre en évidence le séro groupe ou le génotype en cause dans l'infection. Il est donc important que les laboratoires envoient au CNR les sérologies ou les extraits d'ADN testés positifs pour typage afin de continuer le suivi épidémiologique des souches circulantes.

Le développement de tests de diagnostic rapide permettra de mettre à disposition un test fiable et utilisable facilement dans les pays en développement où le test de référence n'est pas disponible.

La surveillance de la leptospirose en France est basée sur une surveillance passive, non exhaustive. La sensibilisation des professionnels de santé reste donc essentielle. En effet, les signes cliniques initiaux étant peu spécifiques, ceci peut conduire à un retard diagnostique et thérapeutique par confusion avec des diagnostics différentiels tels que la grippe, le paludisme, le chikungunya ou la dengue.

Alors qu'il existe un nombre croissant d'études sur la leptospirose en Outre-mer, il y a un déficit de connaissances sur la leptospirose en France métropolitaine, en particulier sur les modes de transmission et facteurs de risques qui sont peu connus et sur les souches cliniques rarement isolées. Il y a donc un besoin urgent de mieux comprendre l'épidémiologie de la leptospirose en métropole, d'autant plus que le nombre de cas est en forte augmentation depuis quelques années. ■

Références

- [1] Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0003898.
- [2] Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296-326.
- [3] Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, *et al.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:757-71.
- [4] André-Fontaine G, Aviat F, Thorin C. Water borne leptospirosis: survival and preservation of the virulence of pathogenic *Leptospira* spp. in fresh water. *Curr Microbiol.* 2015;71(1):136-42.
- [5] Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. Encyclopédie médico-chirurgicale – Maladies infectieuses. 2012;9.
- [6] Bourhy P, Picardeau M. Leptospirose: moyens diagnostiques. Encyclopédie médico-chirurgicale – Biologie médicale. 2016;11.
- [7] Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A systematic review of the mortality from untreated leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0003866.
- [8] Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, *et al.* Factors associated with severe leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21:2221-4.
- [9] Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, *et al.* Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e1991.
- [10] Haut Conseil de la santé publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2016. *Bull Epidemiol Hebd.* 2016;(Hors-série). <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2016/BEH-hors-serie-Calendarier-des-vaccinations-et-recommandations-vaccinales-2016>
- [11] Herrmann JL, Bellenger E, Perolat P, Baranton G, Saint Girons I. Pulsed-field gel electrophoresis of *Not I* digests of leptospiral DNA: a new rapid method of serovar identification. *J Clin Microbiol.* 1992;30:1696-702.
- [12] Merien F, Portnoi D, Bourhy P, Charavay F, Berlioz-Arthaud A, Baranton G. A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;249:139-47.
- [13] Salaün L, Mérien F, Gurianova S, Baranton G, Picardeau M. Application of multilocus variable-number tandem-repeat analysis for molecular typing of the agent of leptospirosis. *J Clin Microbiol.* 2006;44:3954-62.
- [14] Ahmed A, Thaipadungpanit J, Boonsilp S, Wuthiekanun V, Nalam K, Spratt BG, *et al.* Comparison of two multilocus sequence based genotyping schemes for *Leptospira* species. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5:e1374.
- [15] Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: current tools and emerging technologies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;78:1-8.
- [16] Wilson MR, Naccache SN, Samayoa E, Biagtan M, Bashir H, Yu GX, *et al.* Actionable diagnosis of neuroleptospirosis by next-generation sequencing. *N Engl J Med.* 2014;370:2408-17.
- [17] Picardeau M, Bourhy P. Rapports annuels du Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [18] Bourhy P, Vray M, Picardeau M. Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol.* 2013;62:822-9.
- [19] Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, *et al.* Underestimation of leptospirosis incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10:e0004668.
- [20] Ayrat F, Djelouadji Z, Raton V, Zilber AL, Gasqui P, Faure E, *et al.* Hedgehogs and mustelid species: Major carriers of pathogenic *Leptospira*, a survey in 28 animal species in France (2012-2015). *PLoS One.* 2016;11:e0162549.
- [21] Dufour B, Moutou F, Hattenberger AM, Rodhain F. Global change: impact, management, risk approach and health measures – the case of Europe. *Rev Sci Tech.* 2008;27:529-50.
- [22] Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A, Drancourt M, *et al.* Human leptospirosis: an emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2014;37:77-83.
- [23] Baranton G, Postic D. Trends in leptospirosis epidemiology in France. Sixty-six years of passive serological surveillance from 1920 to 2003. *Int J Infect Dis.* 2006;10:162-70.
- [24] Watrin M. Étude descriptive des cas de leptospirose diagnostiqués en Normandie sur la période 2010-2014. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2016. 28 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12888
- [25] Bourhy P, Herrmann-Storck C, Theodose R, Olive C, Nicolas M, Hochedez P, *et al.* Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7:e2114.
- [26] Hochedez P, Escher M, Decoussy H, Pasgrimaud L, Martinez R, Rosine J, *et al.* Outbreak of leptospirosis among canyoning participants, Martinique, 2011. *Euro Surveill.* 2013;18(18):20472.
- [27] Hochedez P, Rosine J, Théodose R, Abel S, Bourhy P, Picardeau M, *et al.* Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;84:621-6.
- [28] Epelboin L, Bourhy P, Leturnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, *et al.* La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes : état des connaissances en 2016. *Bull Soc Path Exot.* 2017. (sous presse).
- [29] Bourhy P, Collet L, Lernout T, Zinini F, Hartskeerl RA, van der Linden H, *et al.* Human *Leptospira* isolates circulating in Mayotte (Indian Ocean) have unique serological and molecular feature. *J Clin Microbiol.* 2012;50:307-11.
- [30] Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic *Leptospira* species isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2014;64:4061-7.
- [31] Lagadec E, Gomard Y, Le Minter G, Cordonin C, Cardinale E, Ramasindrazana B, *et al.* Identification of *Tenrec ecaudatus*, a wild mammal introduced to Mayotte Island, as a reservoir of the newly identified human pathogenic *Leptospira mayottensis*. *PLoS Negl Trop Dis* 2016;10:e0004933.
- [32] Massenet D, Yvon JF, Couteaux C, Goarant C. An unprecedented high incidence of leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004-2014, evidenced by retrospective analysis of surveillance data. *PLoS One.* 2015;10:e0142063.

[33] Hirschauer C, Daudens E, Coudert C, Frogier E, Melix G, Fleure M, et al. Épidémiologie de la leptospirose en Polynésie française de 2006 à 2008. Bull Epidemiol Hebd. 2009;(48-50):508-11. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=910

[34] Pijnacker R, Goris MG, Te Wierik MJ, Broens EM, van der Giessen JW, de Rosa M, et al. Marked increase in leptospirosis

infections in humans and dogs in the Netherlands, 2014. Euro Surveill. 2016;21(17).

Citer cet article

Bourhy P, Septfons A, Picardeau M. Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(8-9):131-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_1.html

ARTICLE // Article

ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LEPTOSPIROSE À LA RÉUNION, 2004-2015

// EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS ON REUNION ISLAND, 2004-2015

Frédéric Pagès¹ (frederic.pages@ars.sante.fr), **Brian Kurtkowiak²**, **Marie-Christine Jaffar-Bandjee³**, **Julien Jaubert⁴**, **Francine Domonte⁵**, **Nicolas Traversier³**, **Sandrine Picot⁴**, **Pascale Bourhy⁵**, **Mathieu Picardeau⁶**, **François Chieze⁵**, **Laurent Filleul¹**

¹ Cellule d'intervention en région Océan Indien, Santé publique France, Saint-Denis de La Réunion, France

² Service de lutte anti-vectorielle, Agence régionale de santé Océan Indien, Saint-Denis de La Réunion, France

³ Laboratoire de biologie, site nord, CHU de La Réunion, France

⁴ Laboratoire de biologie, site sud, CHU de La Réunion, France

⁵ Direction de la veille et sécurité sanitaire, Agence régionale de santé Océan Indien, Saint-Denis de La Réunion, France

⁶ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

Soumis le 30.11.2016 // Date of submission: 11.30.2016

Résumé // Abstract

Depuis 1953, la leptospirose est reconnue comme un problème de santé publique à La Réunion. En 2004, un système de surveillance spécifique a été mis en place, comprenant la déclaration systématique des cas et la réalisation d'enquêtes environnementales autour des patients hospitalisés. Nous présentons ici la synthèse des données de 12 ans de surveillance.

De 2004 à 2015, 611 cas ont été rapportés (soit 6 cas pour 100 000 habitants). Parmi eux, 568 (93%) ont été hospitalisés, dont 33% en service de réanimation. La létalité annuelle moyenne était de 3%. Les hommes représentaient 93% des cas hospitalisés et 85% des cas non hospitalisés (différence non significative). L'incidence variait selon les années (de 3 à 10 cas pour 100 000 habitants) et selon les communes de l'île (de 2 à 63 cas pour 100 000 habitants). Les activités agricoles professionnelles ou de loisir représentaient 65% des modes de contamination. Les contaminations professionnelles représentaient 20% des cas, principalement dans des professions à haut risque de leptospirose. Les expositions de loisir n'ont pas supplanté les expositions agricoles ou professionnelles, comme c'est le cas dans les pays tempérés.

Selon le nouveau système de surveillance de 2004, le nombre de cas notifiés a régulièrement augmenté depuis cette année. Cette situation est en partie due à la mise en place de ce nouveau système, mais aussi à une réelle augmentation du nombre de cas détectés en raison de l'introduction des méthodes moléculaires de diagnostic et de l'augmentation de l'investigation biologique des syndromes *dengue-like* par les praticiens de l'île depuis la crise du chikungunya en 2006. La possibilité d'une épidémie était aussi toujours présente, en raison d'événements climatiques tels que le cyclone Bejiza en 2014.

De par la gravité de ses formes, la leptospirose demeure un problème de santé publique à La Réunion. La sensibilisation des professionnels de santé sur la maladie et ses facteurs aggravants, ainsi que l'adaptation des mesures de prévention aux populations les plus exposées, avec notamment la vaccination contre la leptospirose à *Icterohaemorrhagiae* pour les professionnels à haut risque, sont des enjeux importants pour diminuer l'incidence et la létalité de la leptospirose à La Réunion.

Since 1953, leptospirosis has been recognized as a public health problem on Reunion Island. In 2004, a specific surveillance system was established, including systematic reporting of cases and environmental investigations around patients. This article presents the data synthesis from 12 years of surveillance.

Between 2004 and 2015, 611 cases were reported (6 cases per 100,000 inhabitants). Of these, 568 (93%) were hospitalized, including 33% in intensive care units. The average annual lethality was 3%. Males accounted for 93% of hospitalized cases, and 85% of non-hospitalized cases (non-significant difference). The incidence

varied from year to year (from 3 to 10 cases per 100 000 inhabitants), and from one communal district of the island to the other (from 2 to 63 cases per 100 000 inhabitants). Occupational and recreational agricultural activities accounted for 65% of the modes of contamination. Occupational infections accounted for 20% of cases, mainly in occupations at high risk of leptospirosis. Recreational activities did not exceed agricultural or occupational exposures, as is the case in temperate countries.

According to the new surveillance system of 2004, the number of reported cases has steadily increased starting this year. This situation is partly due to the implementation of this new system, but also to a real increase in the number of cases detected due to the introduction of molecular diagnostic methods and the increase of the biological investigation of dengue-like syndromes disease by the island's physicians since the chikungunya crisis in 2006. The possibility of an outbreak was still present, due to climatic events such as cyclone Bejiza in 2014.

Because of the severity of its forms, leptospirosis remains a public health problem on Reunion Island. The awareness of health professionals about the disease and its aggravating factors, as well as the adaptation of prevention measures to the most exposed populations, including vaccination against *Icterohaemorrhagiae* leptospirosis for high-risk professionals, are important issues to decrease the incidence and lethality of leptospirosis on Reunion Island.

Mots-clés : Leptospirose, La Réunion, Surveillance épidémiologique, Létalité, Sérotype, *Icterohaemorrhagiae*
// Keywords: Leptospirosis, Reunion Island, Surveillance, Case fatality, Serogroup, *Icterohaemorrhagiae*

Introduction

La Réunion est un département français d'outre-mer situé dans le sud-ouest de l'Océan Indien. C'est une île située entre Madagascar et Maurice qui comptait une population de 840 000 habitants en 2015. Le climat tropical tempéré connaît deux saisons principales : une saison des pluies (été austral) de décembre à mai et une saison sèche (hiver austral) de juillet à novembre. L'économie de La Réunion est basée sur l'agriculture, principalement la culture de canne à sucre, mais aussi de plus en plus sur les revenus du tourisme. La leptospirose est endémique à La Réunion : des cas peuvent survenir tout au long de l'année, mais le plus grand nombre survient durant la saison des pluies et dans les parties les plus pluvieuses de l'île¹⁻⁷. La majorité des leptospiroses humaines y est due au sérotype *Icterohaemorrhagiae*, responsable de nombreuses formes sévères^{1,8}. Toutes les études sérologiques et moléculaires anciennes et récentes ont retrouvé cette prédominance chez les patients hospitalisés^{1,9,10}. La leptospirose à La Réunion est une maladie grave qui touche essentiellement les hommes adultes, bien que des cas soient ponctuellement rapportés chez des femmes et des enfants. La plupart des études retrouvent cette prédominance masculine, avec une majorité de formes sévères caractérisées par l'importance des formes pulmonaires. Des années 1970 aux années 2000, la létalité des formes sévères était estimée entre 13 et 17%^{1,2}. Néanmoins, des formes modérées paucisymptomatiques existaient, comme souligné par une étude conduite en 1987 qui retrouvait la même séroprévalence chez les hommes et les femmes, suggérant que les femmes étaient aussi exposées aux leptospires mais ne développaient pas de formes sévères de la maladie¹¹. Le rat est le principal réservoir et le principal disséminateur du sérotype *Icterohaemorrhagiae* dans l'environnement. Différents génotypes sont cependant responsables des infections humaines, dont l'un n'est

retrouvé que chez le chien, suggérant l'implication des chiens errants, nombreux à La Réunion, dans l'épidémiologie de la leptospirose humaine⁹.

La première épidémie de leptospirose sur l'île de La Réunion a probablement eu lieu en 1868 chez des engagés indiens à la rivière du Mat, mais c'est en 1953 qu'ont été signalés les premiers cas confirmés (11 cas, soit 4 cas pour 100 000 habitants)¹². Si la leptospirose a rapidement été considérée comme un problème de santé publique sur l'île, comme en attestent les nombreuses études réalisées au fil du temps¹³⁻¹⁷, il est rétrospectivement difficile d'estimer son impact du fait des variations des systèmes de déclaration au cours du temps et des sources de données : surveillance passive nationale (1965-1985), rapports ponctuels des autorités sanitaires régionales (début des années 2000), données du Centre national de référence de la leptospirose (CNR – Institut Pasteur, Paris) de 1975 à nos jours et enquêtes hospitalières ponctuelles¹⁻⁷. De 1966 à 1974, la notification obligatoire des cas estimait l'incidence déclarée moyenne à 4,3 cas pour 100 000 habitants par an. De 1975 à 1985, selon que l'on prend en compte la surveillance passive ou les données du CNR, l'incidence moyenne variait du simple au double (de 7,5 à 13 cas pour 100 000 habitants). À partir de 1998, le nombre de souches envoyées au CNR augmentant, deux études ont été menées pour évaluer l'impact de la leptospirose : une première étude descriptive en 2002, suivie d'une étude cas-témoins en 2003 dont l'objectif était d'identifier les déterminants de la leptospirose sur l'île¹⁸. L'incidence moyenne pour 2002-2003 était de 6,8 cas pour 100 000 habitants. Pour l'étude cas-témoins, les facteurs associés à la leptospirose étaient, par ordre décroissant : l'appartenance à une profession à haut risque (activités agricoles, activités d'exploitation de bois ou entretien d'espaces verts, collecte de déchets, etc. ; odds ratio, OR=14,1 [3,6-54,9]), la pratique de la pêche ou de la chasse (OR=6,6 [1,7-25,6]), le contact avec la faune sauvage (principalement des rats) (OR=5,3 [1,4-20,4])

et la participation à des loisirs en milieu rural (essentiellement de randonnée) (OR=3,0 [1,1-7,9]). À l'issue de ces études, un système régional de surveillance de la leptospirose a été mis en place à La Réunion, comportant une déclaration obligatoire des cas hospitalisés à la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales, puis à l'Agence régionale de santé, et une investigation autour de chaque cas. Nous présentons ici les résultats de 12 années de surveillance de la leptospirose à l'île de La Réunion.

Matériel et méthodes

Données de surveillance

Tous les cas de leptospirose hospitalisés et non hospitalisés confirmés (PCR positive ou test de micro-agglutination (MAT) positif >1/400° sur prélèvement unique ou séroconversion MAT sur deux prélèvements successifs) et possibles (fièvre et syndrome algique associés à une sérologie IgM Elisa positive) contractés à La Réunion chez des résidents réunionnais doivent être rapportés à la plateforme de veille et d'urgences sanitaires de l'Agence régionale de santé Océan Indien (ARS OI). Les cas contractés hors de La Réunion ou survenus chez des touristes ne sont pas pris en compte. Pour chaque cas confirmé, un questionnaire médical est rempli par le médecin. Ce questionnaire reprend des données administratives, des données cliniques (date de début des signes, symptômes, traitement, évolution, passage ou non en service de réanimation) et les modalités du diagnostic biologique. Suite à la survenue d'épidémies et de cas groupés en 2013, il est demandé au déclarant, depuis 2014, de fournir une hypothèse de contamination et de préciser s'il existe ou non une possibilité de cas groupés chez des personnes éventuellement co-exposées.

Pour tous les cas confirmés, une investigation environnementale est menée sur le terrain. Les agents de l'ARS (service santé environnement de 2004 à 2011 puis service de lutte anti-vectorielle depuis 2011) se rendent au domicile du patient à l'issue de l'hospitalisation et le questionnent sur ses habitudes, ses activités le mois précédant le début des signes (exposition domiciliaire, exposition professionnelle, exposition de loisirs) et les mesures de protection utilisées lors d'activité à risque. L'objectif est ici d'identifier le mode et le lieu de contamination en fonction des activités du patient. Les coordonnées GPS des possibles lieux de contamination identifiés par l'enquête sont systématiquement relevées, en sus de celles du domicile, depuis 2011. Outre l'enquête proprement dite, cette visite a pour but d'informer les patients et leur entourage sur la maladie et les moyens de s'en prévenir. Les enquêtes environnementales sont conduites pour l'ensemble des cas signalés, qu'ils soient ou non hospitalisés.

Analyse des données

Les données de la période 2004-2015 ont été analysées. Les données des questionnaires médicaux et environnementaux ont été saisies en utilisant

EPIDData 3.1[®] et analysées avec le logiciel statistique Stata 11[®], en utilisant le test du Chi2 pour les fréquences observées et le test t pour les données quantitatives. Les données d'incidence et de létalité sur la période d'étude sont présentées sous la forme de valeur moyenne (valeur minimale ; maximale).

L'ensemble des enquêtes réalisées depuis 2008 a été revu et les coordonnées GPS de toutes les possibles zones d'activités à risque ont été entrées dans un système d'information géographique. Les objectifs étaient d'identifier les modes et lieux de contamination en prenant en compte la date de début des signes et les dates d'activité, et de classer chaque cas indépendamment selon trois catégories pour le mode et pour le lieu de contamination : confirmé (un seul mode ; un seul lieu), probable (plusieurs modes ou lieux de contamination possibles mais un est le plus probable), possible (plusieurs modes ou lieux de contamination possibles). Des cartes ont ensuite été réalisées pour décrire la distribution des cas. Le but final était d'identifier des lieux et/ou des populations à risque afin de cibler la prévention sur les groupes les plus à risques. De 2013 à 2015, le classement a été réalisé de manière prospective.

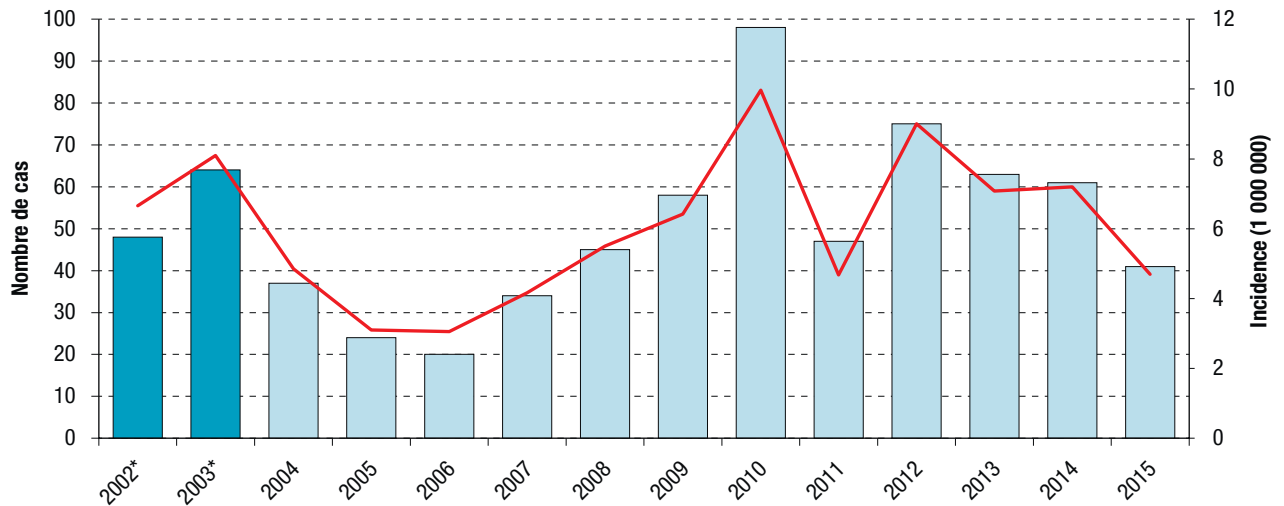
Une extraction des données du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information) régional a été réalisée (dossiers codés leptospirose avec un des codes suivants en diagnostic principal : A270, A278, A279). Le nombre de cas hospitalisés, le nombre de cas pris en charge en réanimation et le nombre de décès survenus ont été colligés. La base du Centre d'épidémiologie sur les causes de décès (CépiDc-Inserm ; <http://www.cepidc.inserm.fr/site4>) a été consultée pour recueillir le nombre de décès codés A270, A278, A279. Les nombres de cas annuels rapportés au CNR ont été extraits de ses rapports annuels. Les données de population sont issues des données Insee. Entre deux recensements, les taux d'accroissement de la population fournis par l'Insee ont été utilisés pour estimer la population annuelle. Les données du PMSI et du CNR ont été utilisées pour évaluer l'exhaustivité du système de surveillance de la leptospirose à La Réunion.

Résultats

De 2004 à 2015, 611 cas de leptospirose ont été rapportés à la surveillance épidémiologique, dont 568 (93%) avaient été hospitalisés, soit en moyenne 50 cas par an [24;98] (figure 1). Le taux d'incidence annuel moyen durant cette période était de 6 pour 100 000 habitants [3;10]. La distribution mensuelle des cas de leptospirose suivait la pluviométrie, avec un décalage de un mois entre le début des pluies et l'apparition des premiers cas de l'épidémie saisonnière, ainsi qu'entre le pic de pluviométrie et le pic de cas sur les données d'incidence agrégées (données non présentées). Des cas ont été signalés toute l'année, mais la majorité est survenue pendant la saison des pluies, de décembre à mai. L'incidence variait non seulement selon les années, mais aussi selon les communes de l'île. L'incidence moyenne annuelle variait, selon les communes, de 2 cas pour

Figure 1

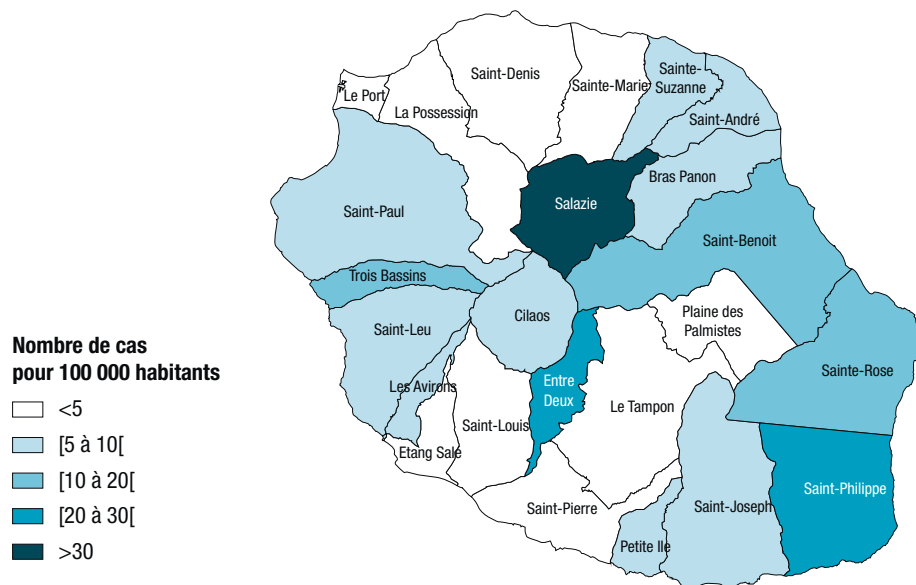
Nombre annuel de cas de leptospirose déclarés à La Réunion et taux d'incidence annuel, 2002-2015



* En 2002 et 2003 : données des enquêtes hospitalières ayant précédé la mise en place d'une surveillance.

Figure 2

Taux d'incidence annuel moyen de la leptospirose à La Réunion par commune de résidence, 2004-2015



Source : Cire Océan Indien. Réalisation : ARS Océan Indien DSP Études et Statistique FC.

100 000 habitants au Port à 63 cas pour 100 000 habitants à Salazie (figure 2). Vingt-neuf décès ont été enregistrés, soit en moyenne 2 décès par an [0;9], correspondant à une létalité moyenne de 5% sur la période [0%;38%]. En excluant l'année 2006, année de l'épidémie massive de chikungunya où un diagnostic tardif des cas de leptospirose avait entraîné une hausse de la létalité, la létalité annuelle moyenne de la leptospirose était de 3%¹⁹.

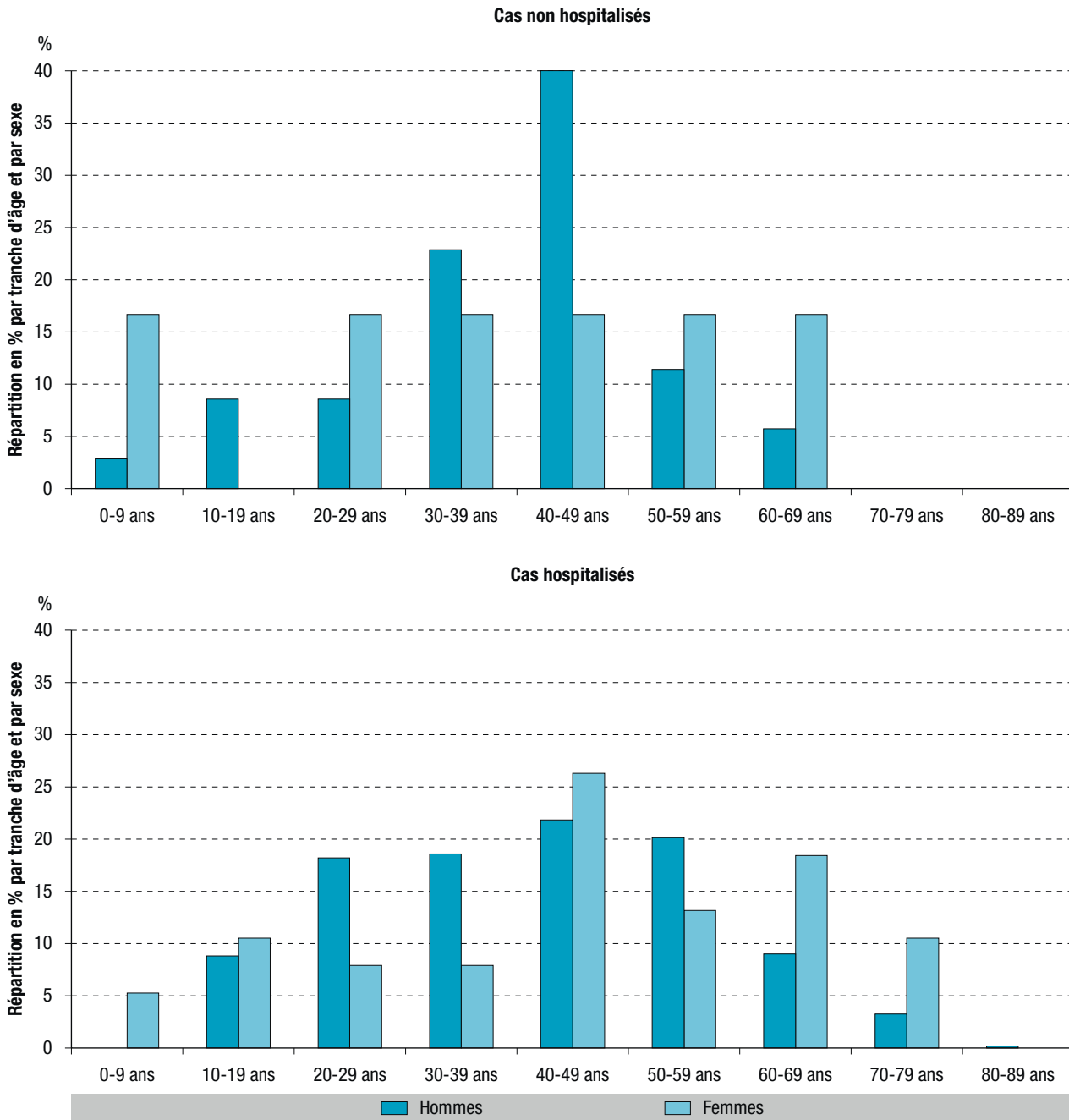
La plupart des cas (93%) ont été pris en charge en milieu hospitalier et, d'après les questionnaires médicaux, 33% ont été admis en service de réanimation au cours de leur hospitalisation. La distribution par âge et par sexe est donnée figure 3. Les hommes représentaient 93% des cas hospitalisés et 85% des cas non hospitalisés (différence statistiquement non significative). L'âge moyen des cas n'était pas différent

selon le sexe (41 ans chez les hommes vs 43 ans chez les femmes). Il n'existait pas de différence d'âge entre les cas hospitalisés et non hospitalisés.

Sur la période d'étude, des données environnementales étaient disponibles pour 611 cas et les investigations ont été menées pour 601 cas (559 hospitalisés et 42 non hospitalisés). Il n'existait pas de différence de prévalence des facteurs de risque entre les sujets hospitalisés et non hospitalisés. Parmi les cas, 7% sont survenus chez des retraités, 6% chez des scolaires, 46% chez des personnes sans emploi déclaré et 38% chez des personnes en activité professionnelle. Parmi les actifs, 83% exerçaient une profession à haut risque de leptospirose (agriculteur : 50%, entretien d'espaces verts ou voiries : 16%, métiers du bâtiment : 9%, autres professions à risque (assainissement, éboueurs, agents d'entretien,

Figure 3

Répartition par tranche d'âge, sexe et mode de prise en charge (hospitalisation/non-hospitalisation) des cas de leptospirose déclarés à la surveillance épidémiologique de la leptospirose à La Réunion, 2004-2015



militaires, professionnel loisirs aquatiques) : 8%). Parmi les personnes sans emploi, 65% rapportaient jardiner régulièrement. Des expositions à risque étaient retrouvées à domicile pour 80% des cas, lors des activités professionnelles pour 38% des cas et lors des loisirs pour 61% des cas (tableau). Lors de la période d'incubation, 41% des sujets ont rapporté la présence de plaies ou d'abrasions cutanées : 29% de 2004 à 2012 et 67% de 2013 à 2015. Dans les situations où leur usage aurait permis de diminuer le risque de contamination, les équipements de protection individuelle (EPI : gants, vêtements longs, bottes, etc.) n'étaient pas utilisés dans 65% des cas, partiellement utilisés dans 30% des cas (tenue incomplète ou usage professionnel mais pas à titre

personnel) et un usage complet et habituel était rapporté par 5% des cas. Les expositions étaient souvent multiples chez un même sujet, qui pouvait combiner différentes expositions résidentielles, différentes activités à risque de loisir ou professionnelle, le tout à différents endroits.

Une première analyse des données de 2004 à 2012 avait montré que 41% des infections étaient contractées au domicile (maison et/ou cour), 12% durant des loisirs aquatiques et 5% sur le lieu de travail, mais il était impossible de conclure pour 41% des cas en raison de la multiplicité des expositions résidentielles ou non résidentielles⁷. La reprise rétrospective des classements des cas de 2008 à 2015,

Répartition des expositions à risque au domicile, au travail et lors des loisirs chez 601 cas de leptospirose, La Réunion, 2004-2015

Risques domiciliaires		Risques liés aux loisirs		Risques professionnels**	
Au moins un animal à domicile*	74%	Jardinage	61%	Agriculteurs	50%
Vivre en zone rurale ou semi-rurale	72%	Élevage à domicile*	38%	Entretien espaces verts	16%
Rats au domicile (maison et/ou cour)	41%	Pêche en eau douce	14%	Métiers du bâtiment	9%
Rats dans le voisinage	23%	Baignade en eau douce	23%	Autres professions à risque***	8%
Habitat dégradé	17%	Chasse (tangles, nid de guêpes)	6%	Professions non à risque	17%
Vivre en zone inondable	8%				
Utilisation d'eau non traitée	11%				

* Essentiellement des volailles. ** Parmi les actifs (38% des cas). *** Éboueurs, agents d'entretien, professionnels loisirs aquatiques, militaires.

période à partir de laquelle les enquêtes ont été plus systématiquement réalisées, a permis d'identifier le lieu et le type de contamination le plus probable pour 354 cas sur 519 (144 confirmés et 210 probables), soit 68% des cas. Sur ces 354 cas, la contamination était liée pour 35% aux activités agricoles non professionnelles (jardinage, élevage, espaces verts), aux activités aquatiques (baignade, sport d'eaux vives, triathlon, pêche) (31%), aux activités agricoles professionnelles (15%), à un habitat dégradé (10%), à une activité de pleine nature (randonnées, camping, course) (4%), à des activités de travaux non professionnelles (2%), à des activités de travaux professionnels (1%) et à des activités autres pour 2% des cas. De 2013 à 2015, l'analyse prospective réalisée a permis de retrouver le mode de contamination pour 81% des cas : activités agricoles non professionnelles (48%), activités aquatiques (26%), activités agricoles professionnelles (16%), nettoyage après le passage du Cyclone Bejiza en 2014 (5%), activités de travaux non professionnelles (2%), activités de travaux professionnels (2%) et contamination à l'intérieur du domicile (1%). Au total, les activités agricoles, qu'elles soient professionnelles ou de loisir, représentaient 65% des modes de contamination de 2013 à 2015.

La répartition des cas en fonction des lieux et modes de contamination ainsi que des lieux de résidence depuis 2008 a permis de confirmer le regroupement de cas auprès d'embouchures de rivières et de bassins et d'identifier des regroupements géographiques de cas liés aux modes de contamination et/ou aux lieux de résidence. Des zones et populations à risque ont été identifiées dans les différentes microrégions de l'île et, depuis 2015, des actions de prévention spécifiques à chaque zone sont progressivement mises en place : pêcheurs et pratiquants d'activités aquatiques (kayak, canyoning...) des rivières du Nord et de l'Est, agriculteurs professionnels ou informels du cirque de Salazie, population pratiquant l'élevage à domicile dans les hauts de l'Ouest, baigneurs de la zone d'accueil touristique le long de la rivière Langevin.

Pour les 354 cas pour lesquels le lieu de contamination a été identifié, 195 contaminations (54%) sont survenues hors domicile. Le domicile est constitué

de la maison et du jardin. La distance est mesurée à partir de la limite de propriété. L'étude des distances lieu de contamination-domicile révélait des écarts très différents (Min : 12 m ; Max : 51 Km) et montrait que la moitié se faisait dans l'environnement immédiat du domicile (distance médiane : 3,4 Km) et 6 sur 10 à moins d'une heure de marche du domicile (5,3 Km).

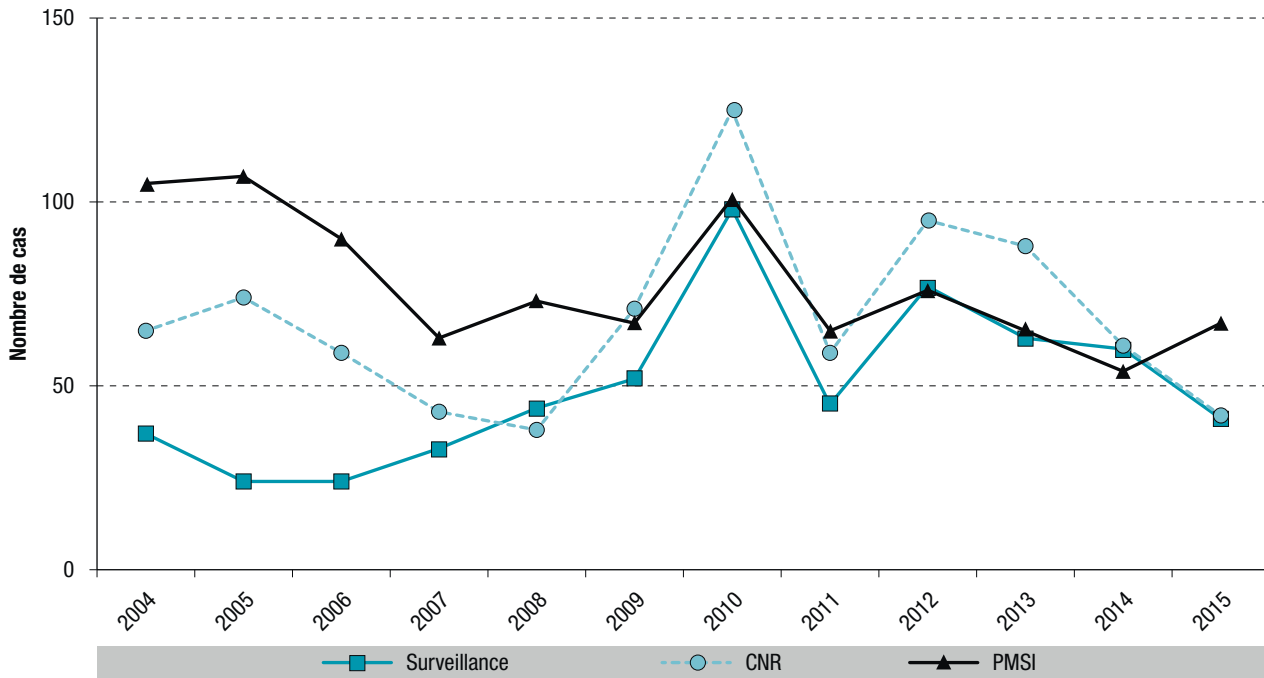
L'analyse des données du PMSI retrouvait 933 cas de leptospirose hospitalisés à La Réunion, indiquant une exhaustivité de la surveillance pour les cas hospitalisés de 60% en moyenne (de 37% en 2004 à plus de 90% ces dernières années, hors année 2015). Le CNR a validé le diagnostic de 820 cas de leptospirose hospitalisés et non hospitalisés de 2004 à 2015, soit une exhaustivité de la surveillance de 73% en moyenne (de 35% en 2005 à 98% en 2015). L'évolution du nombre de cas de leptospirose selon les différentes sources est présentée figure 4. De 2004 à 2014, la surveillance a recueilli 27 décès contre 31 recensés à l'hôpital et 25 retrouvés dans les données des certificats de décès. L'évolution du nombre de cas de décès par leptospirose selon les différentes sources est indiquée figure 5.

Discussion

De 2004 à 2012, le nombre de cas de leptospirose déclarés a augmenté à La Réunion, suite à une surveillance accrue de cette zoonose. Depuis 2008, les tendances de la surveillance sont superposables à celles du CNR et des hospitalisations pour leptospirose. Le système de surveillance semble cependant sous-estimer le nombre de leptospiroses hospitalisées selon les données du PMSI. Cette discordance dans le nombre de cas et dans leur sévérité (21% de passages en réanimation selon le PMSI vs 33% selon la surveillance) peut s'expliquer par une sous-déclaration, mais peut aussi résulter d'un diagnostic clinique sans confirmation biologique. Actuellement, les données de surveillance sont représentatives de la situation de la leptospirose. Le système permet non seulement de suivre les tendances, mais aussi d'identifier des phénomènes ponctuels comme l'épidémie survenue lors d'un triathlon en 2013 et

Figure 4

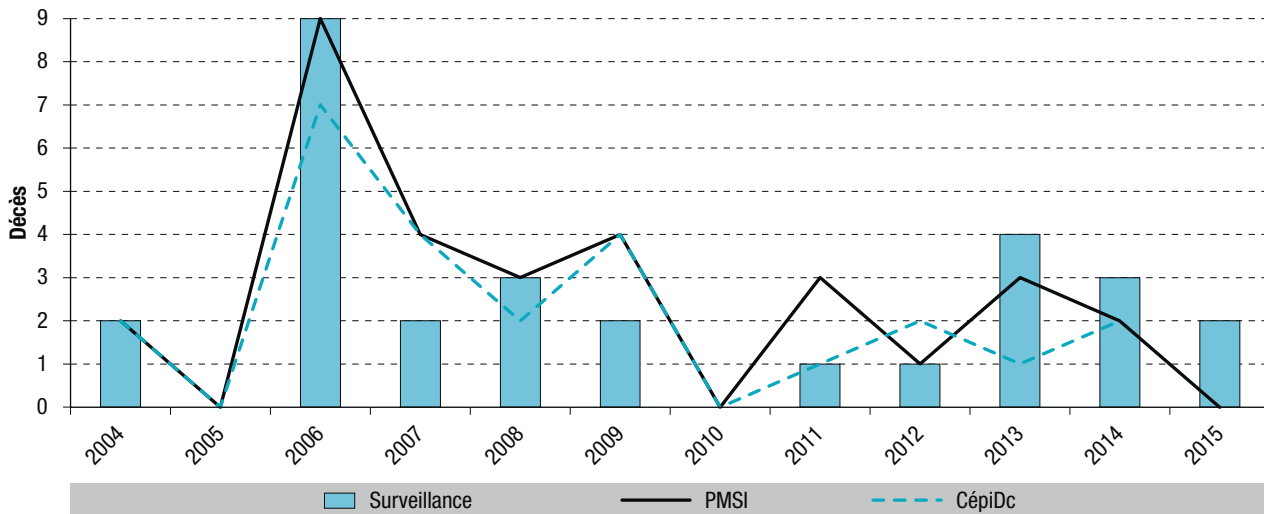
Évolution du nombre de cas de leptospirose déclarés à la surveillance épidémiologique de la leptospirose, du nombre de cas enregistrés par le Centre national de référence (CNR) et du nombre de cas de leptospirose hospitalisés (données PMSI) à La Réunion, 2004-2015



PMSI : Programme médicalisé des systèmes d'information.

Figure 5

Évolution du nombre de décès par leptospirose déclarés à la surveillance épidémiologique de la leptospirose, du nombre de décès par leptospirose selon le CépiDc et du nombre de décès par leptospirose à l'hôpital (données PMSI) à La Réunion, 2004-2015



PMSI : Programme médicalisé des systèmes d'information ; CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, Inserm.

la recrudescence survenue après le cyclone Bejiza en 2014^{20,21}. Bien qu'il recueille les cas non hospitalisés, le système de surveillance est axé sur les cas hospitalisés et sous-estime très certainement le nombre de cas traités en médecine de ville.

L'incidence annuelle moyenne était de 6 cas pour 100 000 habitants, ce qui est six fois plus élevé qu'en France métropolitaine (1 cas pour 100 000 habitants)³. En comparaison avec les autres îles du Sud de l'Océan Indien occidental pour lesquelles des données

récentes sont disponibles, le fardeau de la leptospirose est plus élevé qu'à l'île Maurice (2,5 cas pour 100 000 habitants), mais inférieur à celui de Mayotte (54 cas pour 100 000 habitants)^{22,23}. La létalité reste élevée : 3% sur l'île de La Réunion ces dernières années, malgré la densité et la qualité du système sanitaire, contre 0,7% à Mayotte²³. Cette situation est probablement due à la prédominance du sérotype Icterohaemorrhagiae, responsable de formes graves^{9,10}. Le système de surveillance a révélé un niveau élevé d'atteinte pulmonaire (27%, données non présentées),

déjà décrit sur l'île¹⁷. Sans un diagnostic précoce rendu possible par l'utilisation de la PCR et la vigilance des cliniciens, la létalité serait probablement plus élevée, comme cela a été observé lors de l'épidémie de chikungunya en 2006¹⁹. Si l'on compare aux données hospitalières et aux certificats de décès sur ces dernières années, le système de surveillance était plus performant pour dénombrer les décès par leptospirose.

La situation de la leptospirose était très différente selon l'année, la saison et le district. La transmission était plus élevée pendant la saison des pluies, comme déjà décrit, et plus intense dans les années avec de fortes pluies, comme en 2010, et dans les districts les plus pluvieux de l'Est et du centre de l'île²⁴. Dans ces régions, l'incidence de la leptospirose était comparable aux incidences les plus élevées²⁵. À La Réunion, les infections à leptospires étaient plus fréquentes chez les hommes adultes. À l'instar de ce qui a été décrit depuis les années 1960, 95% des cas hospitalisés étaient des hommes. Les femmes et les enfants étaient plus nombreux parmi les cas non hospitalisés, ce qui suggère que les femmes et les enfants développeraient des formes moins sévères de leptospirose. Cette constatation est compatible avec les résultats de l'enquête de 1987, qui a trouvé des taux de séroprévalence similaires chez les hommes et les femmes. Un excès de cas masculins est traditionnellement retrouvé dans les données de surveillance de la leptospirose. Cela a été expliqué par différentes expositions professionnelles et/ou récréatives, mais d'autres études ont montré une sévérité et une leptospirose plus élevées chez les hommes que chez les femmes²⁶. L'augmentation du nombre de cas masculins par rapport aux cas féminins pourrait aussi être due en partie à un biais de la surveillance, qui capture les cas graves plus facilement²⁶.

Néanmoins, selon les cliniciens, le fardeau de la leptospirose a considérablement diminué depuis les années 1970. Cette diminution de l'incidence est compatible avec la diminution de la séroprévalence observée de 1987 à 2006 (1,1% à 0,66%) en population générale²⁷.

L'âge moyen des cas était de 41 ans pour les hommes et de 43 ans pour les femmes, contre 35 ans pour les hommes et 38 ans pour les femmes dans les années 1960⁷. Cette différence s'explique en partie par le vieillissement de la population de l'île, avec une augmentation de la part des cas chez les plus de 60 ans (5% des cas dans les années 1960 vs 12% de 2004 à 2015), mais aussi par la diminution du nombre de cas chez les 20 à 30 ans (44% des cas dans les années 1960 contre 17% aujourd'hui). Ces changements de l'incidence de la leptospirose parmi les différents groupes d'âge sont dus en partie au vieillissement de la population ainsi qu'à des modifications de comportements et d'expositions. Par exemple, marcher pieds nus était très commun il y a 50 ans, mais a pratiquement disparu aujourd'hui. L'utilisation des rivières pour la toilette et la lessive a été interdite. La lutte contre les bidonvilles dans les années 1970, les progrès en matière d'assainissement de l'eau et l'urbanisation croissante ont très probablement diminué les expositions d'une grande

partie de la population^{7,28,29}. L'augmentation de l'incidence chez les personnes de plus de 60 ans pourrait s'expliquer par la diminution des pratiques traditionnelles à risque chez les jeunes générations et leur persistance chez les personnes âgées. En fait, lorsqu'on examine les facteurs de risque identifiés autour des cas, certains n'ont pas changé de prévalence depuis les années 1960 (vie en zone rurale, présence de rongeurs, élevage à domicile, profession à haut risque) et d'autres sont toujours présents, comme la baignade ou la pêche en rivière^{2,4,15}. Un risque résidentiel est actuellement présent pour 80% des cas, et la plupart de ces personnes n'utilisent aucun dispositif de protection contre la leptospirose à la maison. Cependant, l'analyse rétrospective des facteurs de risque a potentiellement été entachée de différents biais. Les enquêtes ont été effectuées par différents services et différentes personnes au cours du temps et le recueil des données et leur interprétation a pu varier. De plus, les questionnaires environnementaux ont été modifiés à plusieurs reprises, notamment la formulation de certains items, entraînant un recodage des variables et possiblement des biais de classification. En outre, du fait des données manquantes, il n'était pas possible dans 1 cas sur 4 de déterminer un mode de contamination. Depuis 2012, des enquêteurs ont été dédiés à la réalisation des enquêtes et leur formation est renouvelée chaque année. L'objectif est de standardiser le recueil des données. Les enquêtes sont analysées dès retour. Des compléments d'information sont demandés si nécessaire et la classification des cas (mode et lieu de contamination) est faite « en temps réel » collégialement. La mise en place d'un suivi prospectif des enquêtes a permis, ces trois dernières années, de retrouver le mode et lieu de contamination dans 8 cas sur 10. L'inclusion, dans un système d'information géographique, des domiciles de résidence des cas et des hypothèses de contamination a permis d'identifier des zones et des populations à risque. En conséquence, depuis 2015, des programmes d'éducation sanitaire ciblant ces populations spécifiques sont mis en œuvre en collaboration avec les acteurs locaux (association de pêcheurs, coopératives agricoles, groupements d'éleveurs, etc.). La combinaison des enquêtes et de l'usage d'un système d'information géographique a permis de montrer que près de la moitié des contaminations se faisaient hors de la zone de résidence des sujets et que, pour un certain nombre de cas, elles avaient lieu hors de la commune de résidence. Différents projets visent à utiliser des données de télédétection, des données climatiques ou des données administratives géolocalisées pour essayer d'identifier les déterminants de la leptospirose à La Réunion. La prise en compte uniquement du lieu de résidence dans ces projets pourrait biaiser l'analyse des déterminants pour la moitié des cas.

La plupart des cas rapportaient des activités de loisir ou des activités agricoles professionnelles et vivaient en milieu rural. La majorité des infections se produisaient chez des personnes qui n'utilisaient aucune protection pendant leurs activités agricoles. La simple utilisation de protections individuelles

pendant les activités agricoles ou la protection et la désinfection des blessures pourraient très probablement prévenir la plupart des cas de leptospirose sur l'île. Les activités aquatiques restaient le deuxième mode de contamination à La Réunion, mais elles ont été responsables ces dernières années de cas groupés et d'épidémies liés à des événements sportifs (triathlon, kayak)²⁰. Des événements climatiques (cyclone, forte pluie) peuvent aussi être à l'origine, lors d'inondations ou de nettoyage post-événement, de cas isolés ou groupés de leptospirose, comme en 2014²¹. Aussi, le risque leptospirose est-il pris en compte dans les messages à la population en post-événement climatique à La Réunion.

Le rôle des rats comme réservoir et disséminateur du sérotype *Icterohaemorrhagiae* a bien été décrit à La Réunion³⁰. La présence de rats dans l'environnement était signalée par la plupart des cas, à la maison ou pendant les loisirs ou les activités professionnelles. Les actions de lutte contre les rongeurs doivent être renforcées et coordonnées au niveau de l'île entre les communes et les associations. Des activités de mobilisation sociale doivent être mises en œuvre pour améliorer la participation de la communauté à ces actions de lutte contre les rongeurs. L'identification récente du rôle des chiens errants comme réservoir et disséminateur de leptospires pathogènes pour l'Homme doit amener à adapter la politique de prévention⁹. Différentes solutions sont envisageables : contrôle et/ou programme de vaccination des populations de chiens errants, promotion de la vaccination des chiens domestiques. Depuis 2016, nous recueillons le statut vaccinal des chiens dans l'entourage des patients atteints de leptospirose et incitons ces derniers à les faire vacciner.

De par la gravité de ses formes, la leptospirose reste un problème de santé publique à La Réunion. La plupart des cas sont actuellement liés aux zones rurales ou aux activités agricoles. Les expositions de loisirs n'ont pas supplanté les expositions agricoles ou professionnelles, comme c'est le cas dans les pays tempérés. Selon le nouveau système de surveillance, le nombre de cas notifiés a régulièrement augmenté depuis 2004. Cette situation est en partie due à la mise en place d'un meilleur système de surveillance, mais aussi à une augmentation réelle du nombre de cas détectés en raison de l'introduction des méthodes moléculaires et de l'augmentation de l'investigation biologique des syndromes *dengue-like* par les praticiens de l'île depuis la crise du chikungunya en 2006. Les contaminations professionnelles représentent 20% des cas, principalement dans des professions à haut risque de leptospirose : agriculteurs, entretien d'espaces verts, métiers du bâtiment, agents de voirie. Dans certaines régions du monde, la variété des souches de leptospires peut soulever la question de l'intérêt d'une vaccination contre la leptospirose. À La Réunion, la majorité des cas étant due au sérotype *Icterohaemorrhagiae*, la vaccination permettrait d'éviter la plupart des cas de leptospirose. La sensibilisation des professionnels de santé sur la leptospirose et ses facteurs aggravants, ainsi que l'adaptation des mesures de prévention aux populations les plus exposées, avec

notamment la vaccination contre la leptospirose à *Icterohaemorrhagiae* pour les professions à haut risque³¹, restent donc les enjeux importants pour diminuer l'incidence et la létalité de la leptospirose à La Réunion. ■

Remerciements

À l'ensemble des déclarants (cliniciens hospitaliers ou de ville, biologistes médicaux hospitaliers ou de ville), aux personnels de la cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire de l'ARS de La Réunion pour leur aide dans la surveillance, aux personnels du service de santé-environnement durant les premières années et à ceux du service de lutte antivectorielle pour la réalisation des enquêtes, et au service statistique de la DSP pour la cartographie.

Références

- [1] Pertuiset E, Fen Chong M, Duval G, Génin R. Aspects cliniques et facteurs pronostiques des leptospiroses ictéro-hémorragiques de l'adulte. À propos de 249 cas observés à la Réunion. *Rev Med Interne*. 1988;9(5):487-93.
- [2] Mailloux M, Debarbat F, Mollaret HH. Leptospiroses à la Réunion. I. Leptospiroses humaines. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1983;76(5 Pt 2):729-35.
- [3] Institut Pasteur de Paris. Centre national de référence de la leptospirose. Rapports d'activité. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [4] Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med*. 2007;33(11):1959-66.
- [5] Law-Koune JD, Duval G, Michault A, Baranton G, De Camaret P, Lemahieu JM, et al. La leptospirose humaine à la Réunion. Étude épidémiologique sur trois années (1985-1987). *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1989;82(2):185-91.
- [6] Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, Dalban C, Poubeau P, Tixier F, et al. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Mal Respir*. 2011;28(9):e131-9.
- [7] Pagès F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee MC, et al. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(1):968-82.
- [8] Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1991.
- [9] Guernier V, Lagadec E, Cordonin C, Le Minter G, Gomard Y, Pagès F, et al. Human leptospirosis on Reunion Island, Indian Ocean: Are rodents the (only) ones to blame? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004733.
- [10] Naze F, Desvars A, Picardeau M, Bourhy P, Michault A. Use of a new high resolution melting method for genotyping pathogenic *Leptospira* spp. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127430.
- [11] Duval G, Michault A, Baranton G, Law-Koune JD, Folio G, Bertil G, et al. Étude séro épidémiologique de la leptospirose humaine à l'île de la Réunion. *Rev Epidémiol Santé Publique*. 1991;39(2):135-41.
- [12] Andre H. Contribution à l'étude des leptospires à l'île de La Réunion. Thèse pour le Doctorat en médecine, Faculté de médecine, Paris, France, 1955.
- [13] Lavallée E. La leptospirose à l'île de La Réunion. À propos de 50 nouveaux cas. Thèse pour le Doctorat en médecine, Faculté de médecine, Tours, France, 1969.
- [14] Burry A. La leptospirose à l'île de la Réunion pendant l'année 1977. Thèse pour le Doctorat en médecine, Faculté de médecine Paris VI, Paris, France, 1979.

- [15] Grange D. La leptospirose de l'enfant à l'île de la Réunion. Thèse pour le Doctorat en médecine, Faculté de médecine Paris VI, Paris, France, 1980.
- [16] Debarbat F. La leptospirose à l'île de la Réunion : analyse d'une enquête récente. Thèse pour le Doctorat en médecine, Faculté de médecine, Créteil, France, 1982.
- [17] Courtin JP, Di Francia M, Du Couëdic I, Poubeau P, Mahé C, Bapteste J, *et al.* Les manifestations respiratoires de la leptospirose. Étude rétrospective de 91 cas (1978-1994). *Rev Pneumol Clin.* 1998;54(6):382-92.
- [18] Rachou E, Ricquebourg M, Yovanovitch JD. La leptospirose humaine à la Réunion en 2003. Résultats d'une étude cas-témoin. Saint-Denis de la Réunion: Observatoire régional de santé la Réunion; 2004. 47 p. http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/etudes/rapport_lepto_2004.pdf
- [19] Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. Surveillance épidémiologique de la leptospirose à La Réunion, 2004-2008 : possible impact de l'épidémie de chikungunya sur la létalité de la leptospirose. *Bull Soc Pathol Exot.* 2011;104(2):148-52.
- [20] Pagès F, Larrieu S, Simoes J, Lenabat P, Kurtkowiak B, Guernier V, *et al.* Investigation of a leptospirosis outbreak in triathlon participants, Réunion Island, 2013. *Epidemiol Infect.* 2016;144(3):661-9.
- [21] Vilain P, Pagès F, Combes X, Marianne Dit Cassou PJ, Mougins-Damour K, Jacques-Antoine Y, *et al.* Health impact assessment of cyclone Bejisa in Reunion Island (France) using syndromic surveillance. *Prehosp Disaster Med.* 2015;30(2):137-44.
- [22] D'Aoust L, Munbodh P, Sookram C, Paratian U, Gaüzère BA, Aubry P. Situation et enjeux sanitaires à l'île Maurice en 2009. *Med Trop (Mars).* 2010;70(3):229-38.
- [23] Lernout T, Collet L, Bourhy P, Achirafi A, Giry C, Picardeau M, *et al.* Epidemiology of human leptospirosis in Mayotte: An emerging public health problem on the island? *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 2013;70:1-6.
- [24] Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS One.* 2011;6(5):e20377.
- [25] Yersin C, Bovet P, Mérien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): a population-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(6):933-40.
- [26] Skufca J, Arima Y. Sex, gender and emerging infectious disease surveillance: a leptospirosis case study. *Western Pac Surveill Response J.* 2012;3(3):37-9.
- [27] Desvars A, Gigan J, Hoarau G, Gérardin P, Favier F, Michault A. Short report: Seroprevalence of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) assessed by microscopic agglutination test on paper disc-absorbed whole blood. *Am J Trop Med Hyg.* 2011;85(6):1097-9.
- [28] Maciel EA, de Carvalho AL, Nascimento SF, de Matos RB, Gouveia EL, Reis MG, *et al.* Household transmission of leptospirosis infection in urban slum communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(1):e154.
- [29] Felzemburgh RD, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AX, *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.* 2014;8(5):e2927.
- [30] Desvars A, Naze F, Benneveau A, Cardinale E, Michault A. Endemicity of leptospirosis in domestic and wild animal species from Reunion Island (Indian Ocean). *Epidemiol Infect.* 2013;141(6):1154-65.
- [31] Rodriguez-Gonzalez I, Fillonneau C, Blanchet B, Suard I, Catilina P, André-Fontaine G. Efficacy of Spirolept vaccine against human leptospirosis as estimated by passive protection of laboratory rodents. *Med Mal Infect.* 2004;34(5):196-200.

Citer cet article

Pagès F, Kurtkowiak B, Jaffar-Bandjee MC, Jaubert J, Domonte F, Traversier N, *et al.* Épidémiologie de la leptospirose à La Réunion, 2004-2015. *Bull Epidemiol Hebd.* 2017;(8-9):137-46. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_2.html

LEPTOSPIROSE À MAYOTTE : APPORTS DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE, 2008-2015

// LEPTOSPIROSIS IN MAYOTTE: CONTRIBUTION OF EPIDEMIOLOGICAL SURVEILLANCE, 2008-2015

Frédéric Pagès¹ (frederic.pages@ars.sante.fr), Louis Collet², Sabine Henry³, Thomas Margueron³, Aboubacar Achirafi³, Pascale Bourhy⁴, Mathieu Picardeau⁴, Tinne Lernout¹, Laurent Filleul¹

¹ Cellule d'intervention en région Océan Indien, Santé publique France, Saint-Denis de La Réunion, France

² Centre hospitalier de Mayotte, Mamoudzou, Mayotte, France

³ Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire de Mayotte, Agence régionale de santé Océan Indien, Mamoudzou, Mayotte, France

⁴ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

Soumis le 30.11.2016 // Date of submission: 11.30.2016

Résumé // Abstract

Les premiers cas de leptospirose dans l'archipel des Comores et à Mayotte ont été rapportés au début des années 1980. De 1998 à 2008, une vingtaine de cas par an, en moyenne, étaient rapportés pour Mayotte par le Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris). Une surveillance spécifique de la maladie a été mise en place en 2008, d'abord par un simple recueil des cas déclarés par le Centre hospitalier de Mayotte et de leurs caractéristiques administratives puis, à partir de 2010, par une investigation épidémiologique des cas.

De 2008 à 2015, 808 cas de leptospirose (100 cas par an en moyenne, soit une incidence annuelle moyenne de 47 cas pour 100 000 habitants) ont été rapportés, dont 203 hospitalisés. Entre 2012 et 2015, 13 personnes ont été hospitalisées en réanimation, soit 10% des cas hospitalisés. Des cas sont rapportés tout au long de l'année, mais majoritairement durant la saison des pluies, de janvier à mai. L'incidence varie selon les années mais aussi selon les communes, en fonction de la pluviométrie et des activités humaines. La leptospirose à Mayotte est une maladie à la morbidité élevée, touchant deux fois plus les hommes que les femmes et avec 20% de moins de 15 ans. Cependant, les formes graves et les décès sont rares (taux de létalité moyen 0,9%). La grande majorité des cas recensés sur l'île est liée à des pratiques agricoles ou de jardinage et d'élevage à domicile, ou à des loisirs en eau douce (pêche, baignade en rivière ou bassins), ainsi qu'à la marche pieds nus ou sans chaussures fermées. Il existe probablement une exposition intra ou péri-domiciliaire liée à un habitat dégradé (RR=1,5 [1,4-1,8]). Des expositions professionnelles sont retrouvées dans 4 cas sur 10, et 1 cas sur 10 est uniquement d'origine professionnelle. Les professions à risque retrouvées sont celles classiquement décrites : agriculteurs, ouvriers du bâtiment, éboueurs et militaires. La plupart des cas sont isolés, sans lien entre eux.

À Mayotte, l'information et la vigilance des personnels de santé vis-à-vis de cette maladie sont en partie à l'origine de sa faible létalité. Si l'amélioration de l'habitat, de la gestion des eaux usées et des eaux pluviales, de la gestion des déchets et de l'accès à l'eau sont autant d'éléments pour le contrôle de la leptospirose dans l'avenir, il est nécessaire de mieux informer la population sur les modes de contamination pour réduire les expositions, ainsi que sur la nécessité de consulter rapidement en cas de fièvre afin de diminuer la sévérité de la maladie. Un travail de prévention est également à mener auprès des professions à risque, notamment les agriculteurs et les éleveurs.

The first cases of leptospirosis in the Comoros archipelago and in Mayotte were reported in the early 1980s. From 1998 to 2008, 20 cases per year on average were reported for Mayotte by the National Reference Centre for Leptospirosis (Pasteur Institute of Paris). A specific surveillance of the disease was implemented in 2008, starting with a simple collection of cases reported by the Mayotte Hospital Centre (CHM) and their administrative characteristics, followed in 2010, by an epidemiological investigation of cases.

From 2008 to 2015, 808 cases of leptospirosis (100 cases per year on average, corresponding to an average annual incidence of 47 cases per 100,000 inhabitants) were reported, 203 of whom were hospitalized. From 2012 to 2015, 13 patients were hospitalized in intensive care, representing 10% of all hospitalized cases. Cases are reported throughout the year, but mostly during the rainy season, from January to May. The incidence varies from one year to the other and also from one municipality to the other, depending on rainfalls and human activities. Leptospirosis in Mayotte is a disease with high morbidity, affecting twice as many men as women, and with 20% of cases under 15 years. However, severe forms and deaths are rare (0.9% mean case fatality rate). The vast majority of cases recorded on the island are related to farming or gardening practices, domestic farming practices or to freshwater recreation activities (fishing, swimming in rivers or ponds), walking barefoot or without closed shoes. An intra- or peri-residential exposure associated with degraded habitat (RR=1.5 [1.4-1.8]) is much likely. Occupational exposures are found in 4 out of 10 cases, and 1 in 10 cases only has an occupational origin. Occupations at risk are those which are traditionally described: farmers, construction workers, garbage collectors and the military. Most cases are isolated and unrelated.

In Mayotte, the information and vigilance of the health personnel regarding this disease are partly responsible for its low lethality. While the improvement of habitat, wastewater and rainwater management, and access to water are all factors contributing to the control of leptospirosis in the future, it is necessary to better inform the population about the modes of contamination to reduce exposures and the need to quickly seek medical assistance in order to reduce the severity of the disease. Preventive work is also needed for high-risk occupations, particularly farmers and livestock keepers.

Mots-clés : Leptospirose, Surveillance épidémiologique, Incidence, Morbidité, Létalité, Facteur de risque, Exposition environnementale, Mayotte

// **Keywords:** Leptospirosis, Epidemiological surveillance, Incidence, Morbidity, Case fatality, Risk factor, Environmental exposure, Mayotte

Introduction

L'île de Mayotte, 101^e département français, est située dans l'archipel des Comores, dans l'Océan Indien, entre Madagascar et la côte orientale de l'Afrique. Le climat y est tropical et humide, avec une saison chaude et pluvieuse (de décembre à mars) et une saison sèche (de juin à septembre) séparées par deux intersaisons. Sa population a atteint 212 645 habitants en 2012, avec un taux de croissance annuel de 2,7% entre 2007 et 2012¹. L'immigration légale et illégale y est importante et, au recensement de 2012, 40% des habitants étaient d'origine étrangère. La population de Mayotte est jeune (46% de moins de 15 ans) et croît régulièrement du fait du taux de natalité élevé et de l'immigration. Cette situation ne facilite pas le rattrapage du retard accumulé par le département en termes d'assainissement, d'accès à l'eau et de qualité du logement. Ainsi, en 2013, 37% de la population vivait dans des logements en tôle. Malgré les importants progrès réalisés, 28% de la population n'avait pas accès à l'eau courante (contre 75% en 2002) et 52% des logements n'avaient ni baignoire ni douche².

Peu de données sont disponibles sur l'historique de la leptospirose dans l'archipel des Comores et à Mayotte. Une première étude hospitalière rétrospective (1984-1989) portant sur 42 cas à Mayotte avait souligné l'importance des formes sévères et estimé l'incidence annuelle de cette zoonose à 3,8 cas pour 100 000 habitants, avec une prédominance du séro-groupe Icterohaemorrhagiae³. Une deuxième étude rétrospective hospitalière (2002-2003) rapportait 13 cas, essentiellement des formes graves, dont un tiers de formes pulmonaires, avec une létalité de 23% et une incidence estimée à 6 cas pour 100 000 habitants⁴. En 2016, une troisième étude rétrospective hospitalière, menée dans le service de réanimation du Centre hospitalier de Mayotte (CHM) et portant sur la période 2009-2014, a retrouvé 34 formes graves prises en charge, dont 3 décès (létalité en réanimation : 8,8%). Un tiers des patients présentaient des signes d'insuffisance respiratoire et deux tiers une oligo-anurie nécessitant une épuration extra-rénale⁵. De 1998 à 2008, le Centre national de référence (CNR) de la leptospirose à l'Institut Pasteur de Paris a reçu en moyenne 23 souches par an (16 à 37 cas annuels) en provenance de Mayotte, soit une incidence annuelle moyenne de 15 cas pour 100 000 habitants (9 à 28 cas pour 100 000 habitants)⁶. À Mayotte, le séro-groupe Mini est majoritaire et représentait

l'essentiel des souches de 2007 à 2015. Le séro-groupe Icterohaemorrhagiae, qui représentait 6% des tests de micro-agglutination microscopique (MAT) de 2003 à 2008, n'a plus jamais été retrouvé depuis 2008. Ces dernières années, les tests sérologiques et les investigations moléculaires ont confirmé l'absence du séro-groupe Icterohaemorrhagiae et la prédominance d'une grande diversité de souches spécifiques (dont l'espèce *L. mayottensis*), tant dans les réservoirs animaux que chez l'Homme à Mayotte⁷⁻¹¹ (voir l'article de P. Tortosa et coll. dans le même numéro). En 2011, une enquête a estimé à 16,5% (IC95%: [13,6-19,7]) la séroprévalence de la leptospirose à Mayotte chez les plus de 5 ans¹². Elle était plus élevée chez les agriculteurs (47,6%) et les personnes en contact avec des zébus et/ou des chèvres (34,8%). Le séro-groupe majoritaire était Mini (74,5%) et le séro-groupe Icterohaemorrhagiae était retrouvé chez seulement 2,5% des sujets porteurs d'anticorps anti-leptospires.

Depuis 2008, une surveillance spécifique de la leptospirose a progressivement été mise en place à Mayotte par l'Agence régionale de santé Océan Indien (ARS OI)¹³. Nous présentons ici les résultats de huit années de cette surveillance (2008-2015).

Matériel et méthodes

Tous les cas de leptospirose confirmés par amplification génomique (PCR) ou sérologie (Elisa IgM et/ou MAT) contractés à Mayotte par des résidents mahorais doivent être rapportés à la plateforme de veille et d'urgences sanitaires de l'ARS OI. Les cas contractés hors de Mayotte ou survenus chez des touristes ne sont pas pris en compte. Depuis 2008, la surveillance de la leptospirose à Mayotte est basée essentiellement sur la déclaration, par le laboratoire du CHM, des cas biologiquement confirmés.

Depuis 2010, le suivi de la leptospirose est intégré à un dispositif de surveillance des syndromes *dengue-like* pour toutes les consultations réalisées au CHM. Tout patient pour lequel est décrit un syndrome *dengue-like* (fièvre d'apparition brutale avec au moins un des symptômes suivants, en l'absence de tout autre point d'appel infectieux : douleurs musculo-articulaires, manifestations hémorragiques, céphalées frontales, asthénie, douleur rétro-orbitaire, éruption maculo-papuleuse) fait l'objet d'une recherche systématique par PCR ou sérologie portant sur trois arboviroses (dengue, chikungunya et fièvre de

la vallée du Rift) et sur la leptospirose. Pour chaque cas confirmé, les données suivantes sont systématiquement collectées au niveau hospitalier : âge, sexe, commune de résidence, notion d'hospitalisation et évolution (guérison, décès).

À partir de fin 2009, une investigation à domicile a été progressivement mise en place autour de chaque cas confirmé de leptospirose. Au moyen d'un questionnaire standardisé, des informations ont été collectées sur les données cliniques et les facteurs de risque de contamination : type d'habitation, présence d'animaux, environnement rural ou urbain, activités à risque (agriculture, activités aquatiques, profession à risque, etc.). L'objectif était de proposer des mesures correctrices et d'adapter les messages de prévention. L'investigation à domicile a été systématisée en 2010. Depuis la mise en place de la surveillance, le questionnaire a été modifié à plusieurs reprises. Ainsi, les questions sur les manifestations cliniques et sur la survenue d'inondations au domicile ont été supprimées car les réponses étaient le plus souvent manquantes. Des informations ont été rajoutées : depuis 2012, la notion d'un séjour en réanimation et, depuis 2015, la notion d'un voyage dans les quatre semaines précédant la date de début des signes, la fréquence de la marche pieds nus ou sans chaussures fermées, la présence de volailles ou de lémuriers dans l'entourage des cas et la disponibilité de l'eau courante à domicile.

Les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et du CNR ont été utilisées pour évaluer l'exhaustivité du système de surveillance de la leptospirose à Mayotte. Ainsi, une extraction des données du PMSI du CHM a été réalisée pour la période 2008-2015 (dossiers avec un des codes suivants en diagnostic principal : A270, A278, A279). Le nombre de cas hospitalisés, le nombre de cas pris en charge en réanimation et le nombre de décès survenus ont été colligés. Les nombres de cas annuels diagnostiqués par le CNR de la leptospirose

ont été extraits de ses rapports annuels de 1998 à 2015 et utilisés pour calculer des taux d'incidence annuelle. Les taux d'accroissement de la population fournis par l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) ont été utilisés pour estimer la population annuelle entre deux recensements. Les données de pluviométrie ont été fournies par Météo France.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Epi Info™7.1.2.0. Les proportions ont été comparées à l'aide du test du Chi2 et les données quantitatives à l'aide du test de Student ou du test de Kruskal-Wallis en cas d'inégalité des variances.

Résultats

Surveillance spécifique

De 2008 à 2015, 808 cas de leptospirose ont été rapportés à Mayotte dans le cadre la surveillance épidémiologique spécifique, avec une moyenne annuelle de 100 cas par an (min 40 ; max 172). Ceci représente une incidence annuelle moyenne de 47 cas pour 100 000 habitants (min 21 ; max 81) (figure 1).

La distribution mensuelle des cas de leptospirose suit la pluviométrie, avec un décalage de trois mois entre le début des pluies et l'apparition des premiers cas de l'épidémie saisonnière (figure 2). À partir de la mise en place effective d'un formulaire d'investigation en 2010, 675 cas sur 686 rapportés ont été enregistrés dans une base de données (98%) et 401 ont été investigués (soit en moyenne 59%, variant de 40 à 80% selon les années).

Au cours de cette période, la majorité des cas de leptospirose à Mayotte (70%) n'a pas été hospitalisée. Parmi les 30% hospitalisés (203 cas), la prise en charge en service de réanimation n'a été systématiquement rapportée que depuis 2012. Treize personnes (3% des cas de leptospirose à Mayotte de 2012 à 2015)

Figure 1

Évolution du nombre annuel de cas de leptospirose déclarés et du taux d'incidence annuel dans le cadre du dispositif spécifique de surveillance, Mayotte, 2008-2015

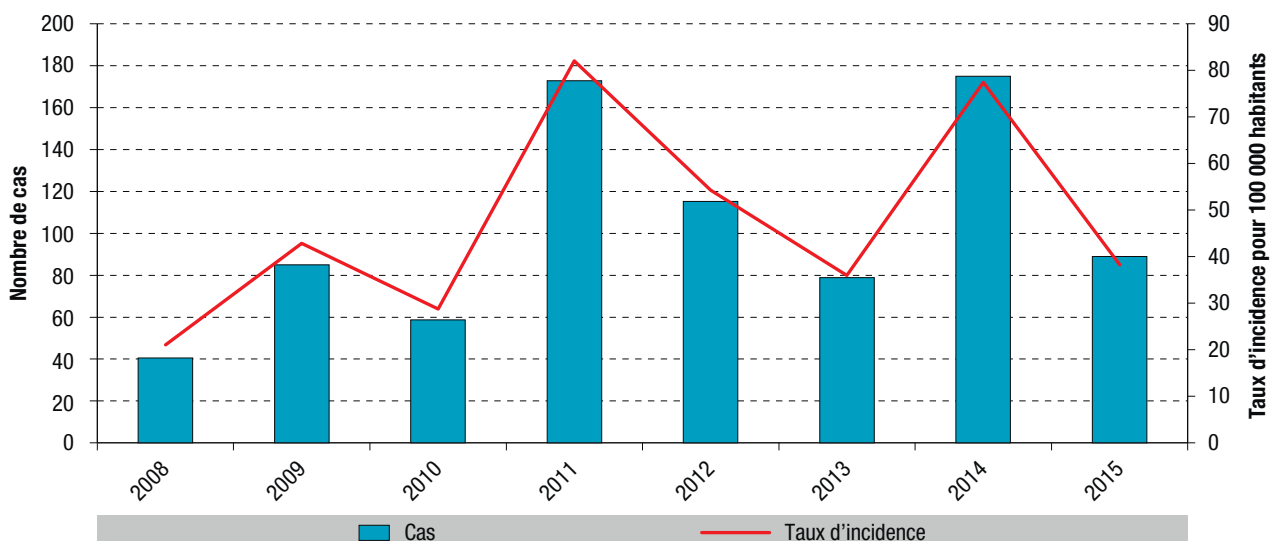
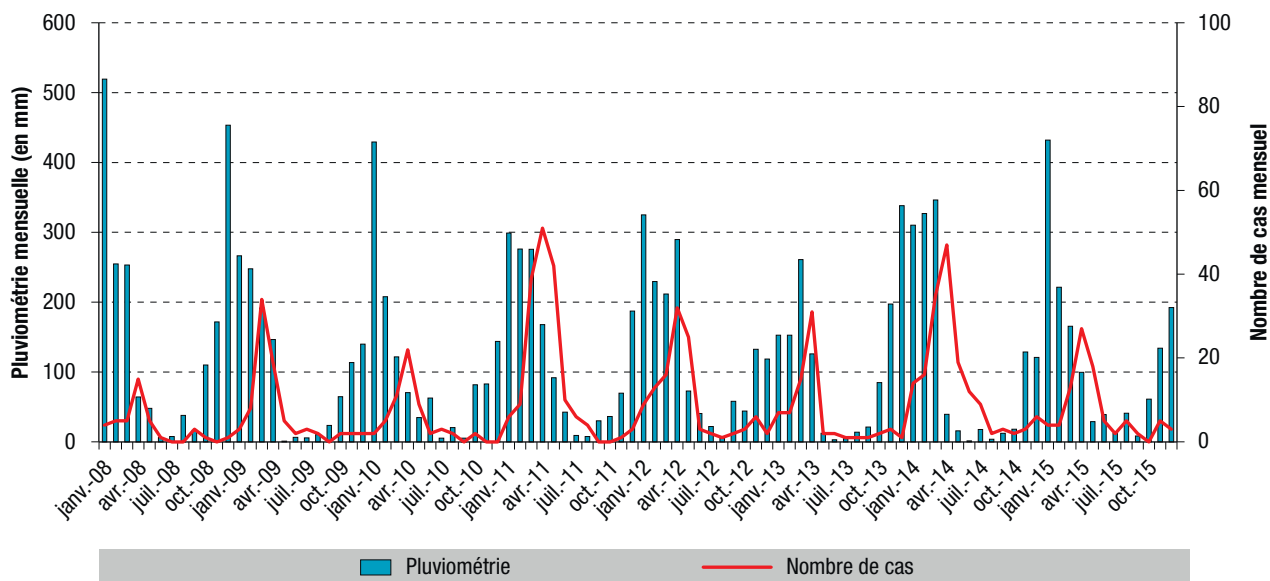


Figure 2

Distribution par mois et année de la pluviométrie mensuelle (en mm) et du nombre de cas de leptospirose déclarés dans le cadre du dispositif spécifique de surveillance, Mayotte, 2008-2015



ont été hospitalisées en service de réanimation, soit 10% des cas hospitalisés pour leptospirose de 2012 à 2015 (4 à 16% selon les années). De 2010 à 2015, 6 décès ont été enregistrés, soit une létalité de 0,9% sur l'ensemble des cas.

La répartition des cas par tranche d'âge et par sexe parmi les cas hospitalisés et non hospitalisés est donnée dans la figure 3. Les femmes représentaient 31% des cas de leptospirose déclarés de 2010 à 2015. Elles étaient plus jeunes que les hommes (28 ans *versus* 32 ans ; $p=0,005$), mais la part des moins de 15 ans (25%) était identique chez les hommes et les femmes. Le taux d'hospitalisation était le même quel que soit le sexe. Les cas hospitalisés étaient significativement plus âgés globalement (35 vs 27 ans, $p<10^{-5}$) et ce quel que soit le sexe : 37 vs 30 ans chez les femmes ($p=0,01$) et 34 vs 26 ans chez les hommes ($p<10^{-5}$). La part des hospitalisations était près de deux fois plus importante chez les plus de 15 ans : 26% vs 15% (risque relatif, $RR=1,7$ [1,2-2,5]).

Répartition géographique

De 2010 à 2015, la commune de résidence des cas était connue pour 537 cas (79%). L'incidence moyenne annuelle de 2010 à 2015 variait, selon les communes, de 5 cas pour 100 000 habitants à Pamandzi à 126 cas pour 100 000 habitants à Chirongui (figure 4). Elle variait au sein d'une même commune selon les années, sans qu'il soit possible d'identifier de communes particulièrement à forte incidence. Ainsi, au niveau de la commune de Bandraboua, l'incidence annuelle a varié, de 2010 à 2015, de 0 à plus de 100 cas pour 100 000 habitants selon les années.

Expositions liées à l'environnement

Des données sur l'environnement et les activités ou expositions à risque étaient disponibles pour 401 cas et sont présentées dans le tableau.

Plus de la moitié des cas (56%) vivaient en milieu rural ou semi-urbain. La plupart habitaient des logements en tôle (60%) ou en dur (38%). La part de patients vivant dans des logements en tôle était près de deux fois plus élevée chez les patients atteints de leptospirose qu'en population générale (60% vs 37% ; $p<10^{-7}$; $RR=1,5$ [1,4-1,8]).

Des rats étaient présents dans l'environnement de 85% des patients. D'autres animaux étaient retrouvés dans l'entourage des cas : animaux de rente (ovins, caprins, bovins) dans 44% des cas, animaux de compagnie (chiens, chats) dans 19% des cas, volailles dans 13% des cas et/ou lémuriens (makis) dans 5% des cas. La présence de volailles ou de lémuriens est possiblement sous-estimée. En effet en 2015, année où la présence de ces animaux a été recherchée par deux questions spécifiques, des volailles et des lémuriens ont été retrouvés, respectivement, autour de 69 et 34% des cas.

Une accumulation de déchets dans leur environnement était retrouvée dans 52% des cas.

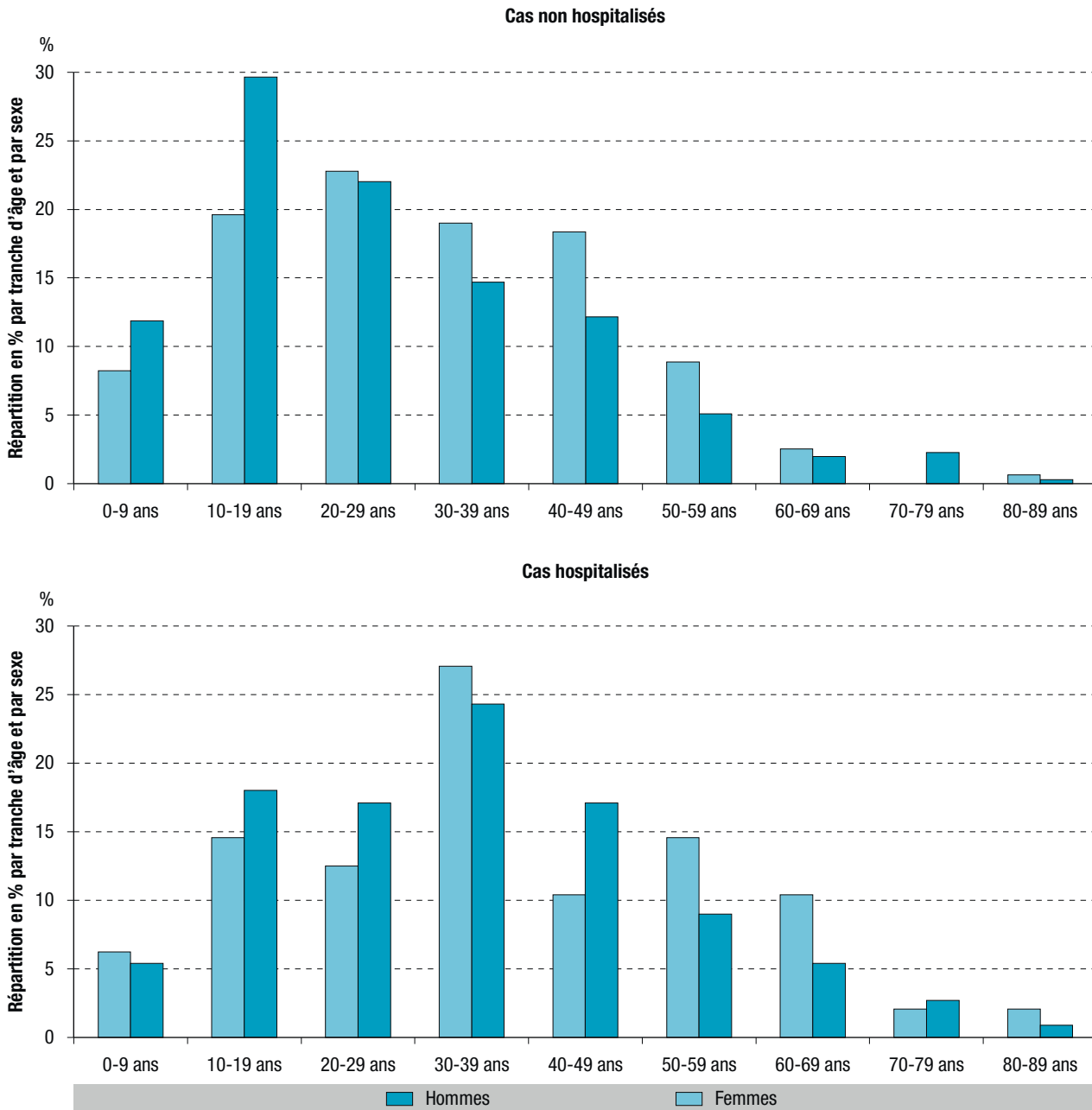
Enfin, de 2010 à 2012, la survenue d'inondations était rapportée par 25% des sujets enquêtés.

Activités à risque

Une seule possibilité de contamination était retrouvée pour 59% des patients (activité agricole seule pour 36%, activité aquatique seule pour 22%, exposition professionnelle à risque seule, hors agriculture, pour 1%). Plusieurs possibilités de contamination étaient retrouvées pour 32% des cas (activité agricole et exposition aquatique cumulées dans 26% des cas). Une exposition professionnelle à risque était retrouvée pour 171 cas (43%), dont 88% d'agriculteurs ou éleveurs, 8% de travailleurs du bâtiment, 2% de militaires et 2% d'éboueurs/dératiseurs. Au total, 11% des cas étaient formellement liés à une contamination professionnelle, aucune

Figure 3

Répartition par tranche d'âge, sexe et mode de prise en charge (hospitalisation/non-hospitalisation) des cas de leptospirose déclarés dans le cadre du dispositif spécifique de surveillance, Mayotte, 2010-2015



autre exposition n'ayant été retrouvée. Dans 9% des cas, aucune activité à risque n'était retrouvée, en dehors de l'évolution dans un milieu potentiellement contaminé par la présence de réservoirs animaux. En 2015, année d'introduction du questionnaire spécifique, la marche pieds nus ou sans chaussures fermées était retrouvée comme mode de contamination possible pour un tiers des patients et comme seule exposition à risque pour 7 cas (8%).

La plupart des sujets ne se protégeaient pas lors des activités à risque. En effet, 86% ne portait aucun moyen de protection lors des activités agricoles et 14% avait une protection partielle (bottes ou gants). Lors du ramassage ou de la manipulation de déchets, 80% ne portait aucun moyen de protection et 20% une protection partielle (bottes ou gants).

Données du PMSI

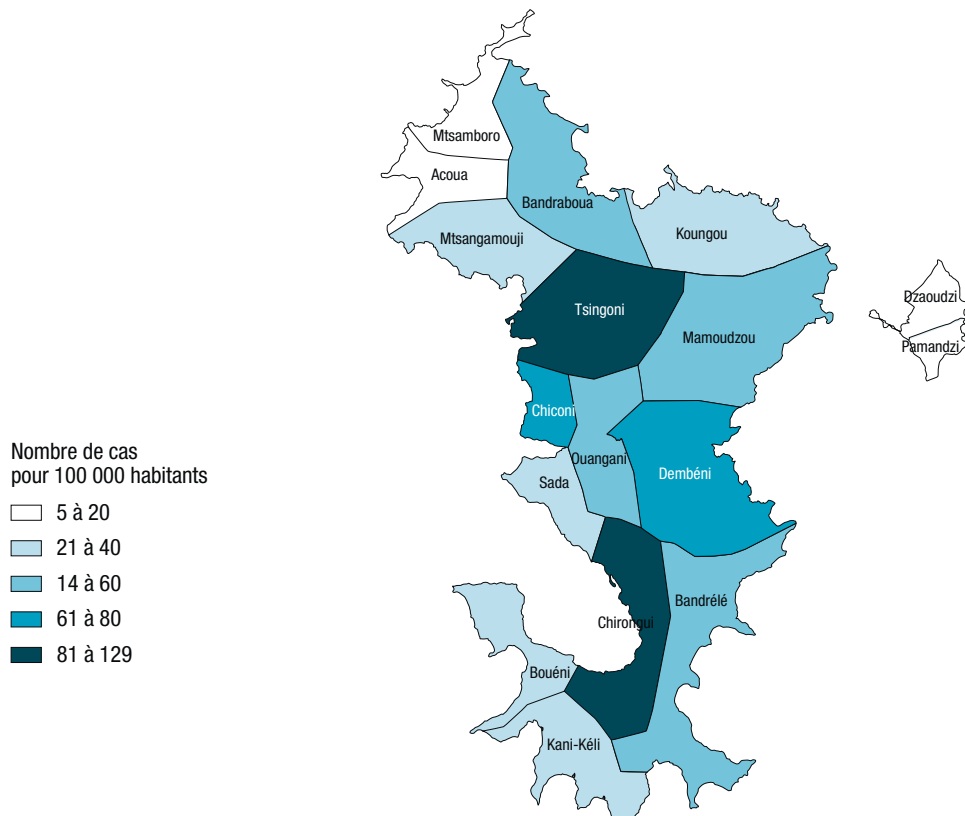
De 2008 à 2015, 274 patients ont été hospitalisés à Mayotte pour une leptospirose, soit en moyenne 34 cas par an (min 7 ; max 36). Parmi eux, 29 personnes (11% des cas hospitalisés) ont été admises en réanimation, soit en moyenne 3,6 cas par an (min 1 ; max 5). Depuis 2008, 6 décès directement ou indirectement liés à l'infection sont survenus, ce qui correspond à moins d'un décès par an en moyenne (min 0 ; max 2) et à une létalité de 3,7% parmi les cas hospitalisés.

Données du CNR

Avant la mise en place de la surveillance en 2008, le nombre moyen de cas confirmés par le CNR était de 23/an de 1998 à 2008 vs 109/an de 2009 à 2015. Le taux d'incidence annuel moyen rapporté était de 15 cas

Figure 4

Taux d'incidence annuel moyen par commune de résidence (pour 100 000 habitants) des cas de leptospirose déclarés dans le cadre du dispositif spécifique de surveillance, Mayotte, 2010-2015



Source : Cire Océan Indien. Réalisation : ARS Océan Indien DSP Études et Statistiques FC.

Tableau

Répartition des expositions à risque au domicile, au travail et lors des loisirs chez 401 cas de leptospirose, Mayotte, 2010-2015

Risques domiciliaires		Activités à risque		Risques professionnels****	
Animaux dans l'environnement	85%	Activité agricole seule	35%	Agriculteurs	88%
Animaux de rente dans l'environnement*	44%	Activité en eau douce seule	22%	Métiers du bâtiment	8%
Vivre en zone rurale ou semi-rurale	56%	Activité agricole et en eau douce	26%	Militaires	2%
Rats dans l'environnement	85%	Profession à risque hors agriculture***	7%	Éboueurs	1%
Habitat dégradé	60%	Chasse (tangues, nid de guêpes)		Dératiseurs	1%
Accumulation de déchets dans l'environnement	52%				
Survenue d'inondations**	25%				

* Bovins, caprins, ovins. ** Données 2010 à 2012. *** Autres expositions présentes pour 6% des 7%. **** Parmi les actifs (171 cas, soit 43% des cas).

pour 100 000 habitants de 1998 à 2008 contre 54 cas pour 100 000 habitants de 2009 à 2015.

L'évolution du nombre de cas déclarés à la surveillance, du nombre de cas rapportés au CNR et du nombre de cas hospitalisés selon la surveillance et selon le PMSI est présentée figure 5.

Discussion

Avec une incidence moyenne annuelle estimée à 100 cas pour 100 000 habitants, Mayotte fait partie

des zones de haute endémicité. Des cas peuvent y être rapportés toute l'année, mais la majorité survient lors de la saison des pluies, de janvier à mai. Le nombre de cas rapportés depuis la mise en place de la surveillance a varié selon les années. Ces variations sont dues à la montée en puissance de la surveillance épidémiologique (multiplication par deux en moyenne du nombre de cas rapportés depuis 2008), aux variations de la pluviométrie et à l'effort de dépistage (mise en place du diagnostic moléculaire, multiplication par cinq du nombre de souches envoyées

au CNR). Dans l'île de Futuna (Pacifique Sud), la mise en place d'une surveillance spécifique de la leptospirose avait entraîné une multiplication par huit de son incidence annuelle moyenne mesurée, entre les périodes pré- et post-surveillance¹⁴. À Mayotte, l'apparition des cas suit l'évolution de la pluviométrie avec un décalage de trois mois : le pic de cas en avril suit le pic de pluviométrie de janvier. T. Lernout et coll., qui avaient déjà mis en évidence ce phénomène à Mayotte avec une corrélation statistiquement significative, expliquent ce décalage par le détrempage des terrains après les pics de pluviométrie qui favoriserait le maintien dans le milieu des leptospires pathogènes¹³. Selon cette étude, l'importance des pics saisonniers est davantage liée au nombre de mois consécutifs avec de fortes pluies qu'au total de pluviométrie. Si l'on compare la pluviométrie des trois premiers mois de l'année depuis la mise en place de la surveillance (en excluant l'année 2008 où les données de surveillance ou du CNR sous-estiment le nombre de cas rapportés, notamment lors de l'épidémie saisonnière), la pluviométrie lors des deux années à plus haute incidence (2011 et 2014) est constamment supérieure à 250 mm de pluie par mois et ne diminue pas au cours des trois premiers mois de l'année. Néanmoins, ces deux pics d'incidence ont été observés lors d'épidémies de dengue^{13,15}. Or, la recherche d'une leptospirose étant intégrée au dispositif de surveillance des syndromes *dengue-like* à Mayotte, l'augmentation des consultations pour syndrome *dengue-like* a entraîné ces deux années une augmentation du nombre de PCR et de sérologies de la leptospirose réalisées. Cette augmentation du dépistage peut donc aussi expliquer les incidences élevées enregistrées au cours de ces deux années. Les données de la surveillance épidémiologique sont superposables à celles du CNR à partir de 2009 en termes d'incidence et celles du PMSI sont superposables aux données recueillies par

le système de surveillance sur les cas hospitalisés (nombre de cas, hospitalisation en réanimation et décès ; données non présentées).

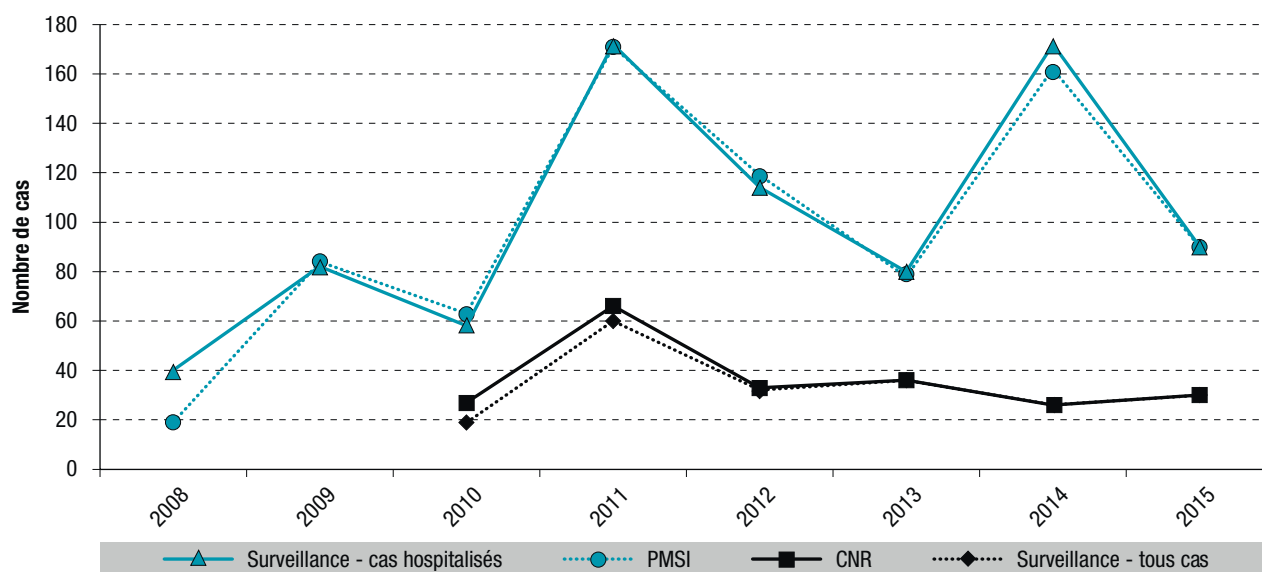
L'exhaustivité de la surveillance de la leptospirose à Mayotte peut être considérée comme bonne par comparaison aux données extérieures. Depuis 2010, si on excepte l'année 2011 (plus de 80% de cas investigués), seuls 50% des cas en moyenne ont bénéficié d'une enquête. Ceci est dû en partie à la difficulté à retrouver certains patients à Mayotte par défaut d'adresse, de téléphone ou du fait de coordonnées fournies erronées (volontairement ou non), au manque de personnel entre 2012 et 2015 et au surplus de charge de travail occasionné par l'épidémie de dengue de 2013-2014¹⁵.

Le risque de contracter une leptospirose est géographiquement hétérogène à Mayotte. Depuis 2010, des cas ont été rapportés dans l'ensemble de l'île, mais les taux d'incidence annuelle moyens varient selon les communes de 5 cas pour 100 000 habitants à 126 cas pour 100 000 habitants. Seule la commune de résidence étant prise en compte, il est possible que l'attribution d'un cas à une commune se fasse par excès, notamment pour les cas ayant été exposés en dehors de leur lieu de résidence lors de leur activité professionnelle. Ainsi, il est probable que des cas rattachés au milieu urbain, notamment à Mamoudzou et en Petite Terre, soient liés à une activité agricole dans d'autres communes.

Si le nombre de cas rapportés chaque année est élevé, le nombre de décès (moins d'un décès par an depuis 2010) et la létalité (0,9%) sont faibles. La plupart des cas ne sont pas hospitalisés mais pris en charge en ambulatoire, et les hospitalisations en réanimation sont rares (3%). La rareté apparente des formes sévères pourrait s'expliquer par la prédominance de souches endémiques de pathogénicité modérée ainsi que par un diagnostic et une prise

Figure 5

Évolution du nombre de cas de leptospirose déclarés à la surveillance épidémiologique de la leptospirose, du nombre de cas enregistrés par le CNR et du nombre de cas de leptospirose hospitalisés (données PMSI), Mayotte, 2008-2015



PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information ; CNR : Centre national de référence.

en charge médicale précoces dans les centres de santé, notamment la prescription d'une antibiothérapie dès la suspicion clinique. À Futuna, malgré une incidence élevée (800 cas pour 100 000 habitants) et la prédominance du sérotype *Icterohaemorrhagiae*, la situation est identique, avec une létalité à 0,5%¹⁴. La rareté des formes sévères et des décès y est attribuée à la précocité de l'évocation du diagnostic et de la prise en charge. Les données cliniques pour répondre à ces hypothèses sont parcellaires à Mayotte. En effet, il n'existe pas de dossiers cliniques pour les patients non hospitalisés vus dans les centres de santé, l'ensemble des informations étant noté dans leur carnet de consultation. De plus, les patients ne reviennent pas automatiquement consulter et l'évolution n'est pas forcément connue. La leptospirose est considérée habituellement comme responsable de formes moins sévères chez les femmes et les moins de 15 ans^{16,17}. À Mayotte, si le taux d'hospitalisation est identique chez les hommes et les femmes, les moins de 15 ans, qui représentent près d'un tiers des cas, sont deux fois moins souvent hospitalisés que les plus de 15 ans. La jeunesse de la population peut ainsi en partie expliquer le faible taux d'hospitalisation. Pour les cas hospitalisés, il n'existe pas de recueil systématique des informations cliniques au niveau du dispositif de surveillance. Pour les formes vues en ambulatoire, qui constituent la majorité des cas, une étude prospective pourrait répondre à la question, en proposant le remplissage d'une fiche clinique pour chaque suspicion de leptospirose vue en centre de santé et en mettant en place une deuxième consultation pour les cas confirmés afin d'en renseigner l'évolution clinique.

Contrairement aux îles voisines des Seychelles et de La Réunion, où les hommes adultes représentent 95% des personnes atteintes, les femmes et les jeunes sont une part importante des cas de leptospirose diagnostiqués à Mayotte^{18,19}. Cette observation peut s'expliquer par plusieurs facteurs. La population est très jeune (46% de moins de 15 ans). Outre leur implication dans les tâches agricoles, les femmes et les enfants sont également exposés à la leptospirose *via* la fréquentation des rivières pour la baignade pour les plus jeunes et les activités domestiques pour les plus âgées, lessive notamment, du fait de l'absence, pour une partie de la population, d'un accès régulier à l'eau courante². Ces données sont concordantes avec celles de l'enquête de séroprévalence de 2011, qui retrouvait une prévalence importante chez les femmes (14% contre 20% pour les hommes) et une exposition importante des moins de 15 ans, puisque 12% des 5 à 15 ans étaient porteurs d'anticorps (Ac) anti-leptospire contre 16 à 30% des plus de 15 ans, selon les tranches d'âge¹².

La surveillance retrouve les caractéristiques environnementales favorables à la contamination qui ont été identifiées lors de l'enquête de séroprévalence : présence de rats près du domicile, vie en milieu rural, contact avec des bovins ou des chèvres¹². Les personnes vivant dans des logements en tôle sont près de deux fois plus représentées parmi les cas de leptospirose (RR=1,5 [1,4-1,8]). L'association habitat précaire – leptospirose a déjà été décrite^{16,20,21}.

Une urbanisation non planifiée, avec un accès limité à l'eau et des systèmes de drainage des eaux et de gestion des déchets non adaptés, favorise la présence de boues, la prolifération des rats et donc la contamination et le maintien dans l'environnement de leptospires pathogènes et, possiblement, une contamination intradomiciliaire et péri-domiciliaire²⁰⁻²⁴. La contamination de jeunes enfants (de 2010 à 2015 à Mayotte, les moins de 5 ans représentaient 1,2% des cas de leptospirose) peut s'expliquer par cette exposition intra ou péri-domiciliaire, de même que celles des patients n'ayant d'autre facteur de risque retrouvé que la marche pieds nus ou sans chaussures fermées. Lors de l'étude de séroprévalence, les sujets vivant dans une maison avec un sol en dur (béton ou carrelage) étaient deux fois moins porteurs d'Ac anti-leptospire¹².

Dans cette étude, la proximité d'un point d'eau, le contact avec l'eau de la rivière, la baignade et la lessive en rivière (séroprévalence de 20%) étaient significativement associés à la présence d'Ac anti-leptospire, ainsi que le fait d'être agriculteur (séroprévalence de 48%) ou sans emploi (séroprévalence de 21%). Les modes de contamination majeurs identifiés par la surveillance sont les activités agricoles (agriculture, élevage), les activités aquatiques (baignade, lessive) et les activités professionnelles et *habitus* exposant au contact avec de la boue (métier du bâtiment, marche pieds nus). Les expositions sont souvent multiples et il est possible de rattacher une contamination à un seul type d'exposition dans seulement 6 cas sur 10. Des expositions professionnelles ont été retrouvées dans 4 cas sur 10 et 1 cas sur 10 est uniquement d'origine professionnelle. Les professions à risque retrouvées sont celles classiquement décrites : agriculteurs, ouvriers du bâtiment, éboueurs et militaires²⁵.

Au cours des années de surveillance, les questionnaires ont évolué. Ces modifications résultent de l'évolution des connaissances (résultats de l'enquête de séroprévalence de 2011) et de choix pragmatiques (suppression des données cliniques se révélant impossibles à collecter par exemple). Néanmoins, malgré les difficultés à investiguer l'ensemble des cas et ces modifications successives, les données de surveillance permettent de mieux connaître la situation de la leptospirose à Mayotte. Comme dans la plupart des îles tropicales, la leptospirose à Mayotte est une pathologie endémique à recrudescence saisonnière de janvier à mai. La majorité des cas sont vus en deuxième partie de saison des pluies, de mars à mai. Si l'incidence y est comparable à celle des zones de haute endémicité comme les Seychelles, la Nouvelle-Calédonie ou la Polynésie française, la létalité est en revanche trois fois plus faible^{19,26,27}. La situation de Mayotte en termes d'épidémiologie est comparable avec celle de Futuna, qui associe incidence très élevée (844 cas pour 100 000 habitants) et faible létalité (0,5%)¹⁴. Si, dans les îles du Sud-Ouest de l'Océan Indien, la situation de la leptospirose est bien documentée, notamment aux Seychelles, à La Réunion et à Maurice, peu de données existent sur les souches de leptospire et sur l'incidence de la leptospirose à Madagascar et dans les autres îles de l'archipel des Comores, en l'absence d'outils diagnostiques et de système

de surveillance^{18,19,28-30}. Le système de surveillance à Mayotte a permis, depuis sa mise en place, d'identifier des cas aigus de leptospirose (confirmés par PCR) en provenance de Madagascar et des Comores, notamment Anjouan et Mohéli⁸. L'absence de déclaration de cas de leptospirose dans le reste de l'archipel des Comores n'est peut-être pas due seulement aux faibles possibilités diagnostiques et à l'absence de surveillance, mais aussi à un profil épidémiologique comparable à celui de Mayotte (polymorphisme clinique, faible part de formes sévères et faible létalité). Cette hypothèse est confortée par une étude sérologique réalisée aux Comores, qui retrouvait un taux de positivité au MAT de 3% à 10% selon les îles sans détection du séro-groupe *Icterohaemorrhagiae*³¹. Le séro-groupe *Icterohaemorrhagiae* a été identifié par le passé aux Comores de même qu'à Mayotte, mais ne semble plus y être présent, tant au niveau des cas humains que des réservoirs animaux^{3,32}. Une transition, passée inaperçue du fait de l'absence de surveillance, s'est peut-être produite par le passé, aboutissant à l'absence actuelle de ce séro-groupe. Ceci pourrait expliquer l'important taux de létalité hospitalière rapporté dans les années 1990 et 2000 à Mayotte contre le taux actuel de 0,9%^{3,4}. Une autre explication possible est un sous-diagnostic, dans les années 1990 et 2000, des formes moins sévères de leptospirose, qui aurait amené à surestimer la part des formes graves et des décès.

La leptospirose est une maladie de la pauvreté, liée à des conditions de vie entraînant une exposition élevée à un environnement contaminé par les leptospires, mais aussi une maladie professionnelle et, de plus en plus souvent, liée à la pratique de certains loisirs (activités aquatiques, raids, courses nature)^{33,34}. À Mayotte, l'amélioration de l'habitat, de la gestion des eaux usées, des eaux pluviales, de la gestion des déchets et de l'accès à l'eau est un élément clé pour le contrôle de la leptospirose dans l'avenir¹⁸. À l'heure actuelle, en l'absence de possibilité de vaccination et avec une chimioprophylaxie limitée à des situations particulières, peu d'outils sont disponibles pour y limiter le poids de la leptospirose en termes de morbidité, sévérité et létalité^{32,35-36}. L'information et la vigilance des personnels de santé ont montré leur importance pour réduire les formes sévères de la leptospirose et sont sans doute en partie à l'origine de la faible létalité à Mayotte^{14,37}. Un élément important est l'information et l'éducation de la population sur les modes de contamination, pour réduire les expositions, et sur la nécessité de consulter rapidement en cas de fièvre, afin de diminuer la sévérité de la maladie^{14,37}. Par exemple, la marche pieds nus, identifiée comme un mode majeur de contamination à La Réunion dans les années 1970, n'y est plus qu'un mode de contamination anecdotique¹⁸. Il apparaît nécessaire de réaliser à Mayotte un travail de prévention auprès des professions à risque, notamment les agriculteurs et les éleveurs qui représentent une grande part des cas. La généralisation des équipements de protection personnels (gants, bottes, vêtements longs) permettrait sans doute d'éviter un grand nombre de cas, même si leur acceptabilité par les professionnels reste à évaluer^{38,39}. ■

Remerciements

À l'ensemble des déclarants (cliniciens hospitaliers ou de ville, biologistes médicaux hospitaliers ou de ville), aux personnels de la CVAGS de Mayotte pour leur aide dans la surveillance et pour la réalisation des enquêtes et au service statistique de la DSP de l'ARS OI pour la cartographie.

Références

- [1] Levet A. Recensement général de la population de Mayotte : 212 600 habitants en 2012. Insee Mayotte Infos. 2012;(61). <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1291025>
- [2] Brassat M, Deloeuvre N. Enquête Logement à Mayotte 2013. Des conditions de logement éloignées des standards nationaux. Insee Analyses Mayotte. 2016;(11). <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2421929>
- [3] Laporte P, Michault A, Galtier J, Lefait-Robin R, Aucher P, Baranton G. La leptospirose à Mayotte. Bull Soc Pathol Exot. 1990;83:637-41.
- [4] Cand E, Romand P, Baranton G. La leptospirose à Mayotte : étude rétrospective des cas hospitalisés en 2002-2003. Bull Soc Pathol Exot. 2004; 97(5):368-9. <http://www.pathexo.fr/documents/articles-bull/T97-5-2740-5p.pdf>
- [5] Tantet C, Collet L, Bourhy P, Jean M, Woessner J, Durasnel P, et al. TROP-16 – Particularités des formes graves de leptospirose. Med Mal Infect. 2016;46(4 Suppl 1):108.
- [6] Institut Pasteur. Centre national de référence de la leptospirose. Rapports d'activité. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [7] Bourhy P, Collet L, Clément S, Huerre M, Ave P, Giry C, et al. Isolation and characterization of new *Leptospira* genotypes from patients in Mayotte (Indian Ocean). PLoS Negl Trop Dis. 2010;4(6):e724.
- [8] Bourhy P, Collet L, Lernout T, Zinini F, Hartskeerl RA, van der Linden H, et al. Human *Leptospira* isolates circulating in Mayotte (Indian Ocean) have unique serological and molecular features. J Clin Microbiol. 2012;50(2):307-11.
- [9] Desvars A, Naze F, Vourc'h G, Cardinale E, Picardeau M, Michault A, et al. Similarities in *Leptospira* serogroup and species distribution in animals and humans in the Indian Ocean Island of Mayotte. Am J Trop Med Hyg. 2012;87(1):134-40.
- [10] Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. Int J Syst Evol Microbiol. 2014;64(Pt 12):4061-7.
- [11] Lagadec E, Gomard Y, Le Minter G, Cordonin C, Cardinale E, Ramasindrazana B, et al. Identification of *Tenrec ecaudatus*, a wild mammal introduced to Mayotte Island, as a reservoir of the newly identified human pathogenic *Leptospira mayottensis*. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10(8):e0004933.
- [12] Lernout T, Bourhy P, Collet L, Durquety E, Achirafi A, Filleul L. La leptospirose, une maladie à surveiller à Mayotte (France). Résultats d'une étude de séroprévalence. Bull Epidemiol Hebd. 2013;(32):402-7. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11727
- [13] Lernout T, Collet L, Bourhy P, Achirafi A, Giry C, Picardeau M, et al. Epidemiology of human leptospirosis in Mayotte: an emerging public health problem on the island? Arch Inst Pasteur Madagascar. 2013;70 (1):1-6.
- [14] Massenet D, Yvon JF, Couteaux C, Goarant C. An unprecedented high incidence of leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004-2014, Evidenced by retrospective analysis of surveillance data. PLoS One. 2015;10(11):e0142063.
- [15] Larrieu S, Henry S, Olivier S, Achirafi A, Gehin R, Belon N, et al. Bilan épidémiologique de l'épidémie de DENV2 à Mayotte en 2014. Bulletin de veille sanitaire Océan Indien. 2015;(26):3-7. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Ocean-indien-Reunion-Mayotte/Bulletin-de-veille-sanitaire-ocean-Indien.-N-26-Mars-2015>

- [16] Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97.
- [17] Skufca J, Arima Y. Sex, gender and emerging infectious diseases surveillance: a leptospirosis case study. *Western Pac Surveill Response J.* 2010;2:37-9.
- [18] Pagès F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee MC, *et al.* Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(1):968-82.
- [19] Yersin C, Bovet P, Merien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean): A population-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 1998;59:933-40.
- [20] Hagan JE, Moraga P, Costa F, Capian N, Ribeiro GS, Wunder EA Jr, *et al.* Spatiotemporal determinants of urban leptospirosis transmission: Four-years prospective cohort study of slum residents in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004275.
- [21] Lau CL, Watson CH, Lowry JH, David MC, Craig SB, Wynwood SJ, *et al.* Human leptospirosis infection in Fiji: An eco-epidemiological approach to identifying risk factors and environmental drivers for transmission. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004405.
- [22] Maciel EA, de Carvalho AL, Nascimento SF, de Matos RB, Gouveia EL, Reis MG, *et al.* Household transmission of *Leptospira* infection in urban slum communities. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(1):e154.
- [23] Felzemburgh RD, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AX, *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.* 2014; 8(5):e2927.
- [24] Costa F, Ribeiro GS, Felzemburgh RD, Santos N, Reis RB, Santos AC, *et al.* Influence of household rat infestation on *Leptospira* transmission in the urban slum environment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8(12):e3338.
- [25] Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section maladies transmissibles – relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque (séance du 18 mars 2005). http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_18_mars_2005_relatif_aux_recommandations_pour_la_prevention_de_la_leptospirose_en_cas_d_activite_professionnelle_a_risque.pdf
- [26] Coudert C, Beau F, Berlioz-Arthaud A, Melix G, Devaud F, Boyeau E, *et al.* La leptospirose humaine en Polynésie Française : caractéristiques épidémiologiques, cliniques et bactériologiques. *Med Trop (Mars).* 2007;67(2):137-44.
- [27] Goarant C, Laumond-Barney S, Perez J, Vernel-Pauillac F, Chanteau S, Guigon A. Outbreak of leptospirosis in New Caledonia: diagnosis issues and burden of disease. *Trop Med Int Health.* 2009;14(8):926-9.
- [28] D'Aoust L, Munbodh P, Sookram C, Paratian U, Gaüzère BA, Aubry P. Situation et enjeux sanitaires à l'île Maurice en 2009. *Med Trop (Mars).* 2010;70(3):229-38.
- [29] Ratsitorahina M, Rahelinirina S, Michault A, Rajerison M, Rajatonirina S, Richard V; 2011 Surveillance Workshop group. Has Madagascar lost its exceptional leptospirosis free-like status? *PLoS One.* 2015;10(4):e0122683.
- [30] Gaüzère BA, Aubry P. Histoire des épidémies et des endémo-épidémies humaines dans le sud-ouest de l'Océan Indien. *Med Sante Trop.* 2013;23(2):145-57.
- [31] Gomard Y, Silai R, Hoarau G, Bon K, Gonneau F, Yssouf A, *et al.* Serologic evidence of leptospirosis in humans, Union of the Comoros, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):720-2.
- [32] Soulayrol L, Raoult D, Harle JR, Mailloux M, Gallais H, Casanova P. Méningites et méningoencéphalites à *Leptospira*. À propos de cinq cas observés à Marseille au cours de l'année 1984. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1985;78(5):563-73.
- [33] Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(4):494-501.
- [34] Bacallao J, Schneider MC, Najera P, Aldighieri S, Soto A, Marquiño W, *et al.* Socioeconomic factors and vulnerability to outbreaks of leptospirosis in Nicaragua. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(8):8301-18.
- [35] Adler B. Vaccines against leptospirosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:251-72
- [36] Dechet AM, Parsons M, Rambaran M, Mohamed-Rambaran P, Florendo-Cumbermack A, Persaud S, *et al.* Leptospirosis outbreak following severe flooding: a rapid assessment and mass prophylaxis campaign; Guyana, January-February 2005. *PLoS One.* 2012;7(7):e39672.
- [37] Thipmontree W, Suputtamongkol Y, Tantibhedhyangkul W, Suttinont C, Wongswat E, Silpasakorn S. Human leptospirosis trends: northeast Thailand, 2001-2012. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(8):8542-51.
- [38] Phraisuwan P, Whitney EA, Tharmaphornpilas P, Guharat S, Thongkamsamut S, Aresag S, *et al.* Leptospirosis: skin wounds and control strategies, Thailand, 1999. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1455-9.
- [39] Brown PD, McKenzie M, Pinnock M, McGrowder D. Environmental risk factors associated with leptospirosis among butchers and their associates in Jamaica. *Int J Occup Environ Med.* 2011;2(1):47-57.

Citer cet article

Pagès F, Collet L, Henry S, Margueron T, Achirafi B, Bourhy P, *et al.* Leptospirose à Mayotte : apports de la surveillance épidémiologique, 2008-2015. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(8-9):147-56. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_3.html

LES LEPTOSPIROSES DANS LES ÎLES FRANÇAISES DE L'Océan Indien

// LEPTOSPIROSES ON THE FRENCH ISLANDS OF THE INDIAN OCEAN

Pablo Tortosa¹ (pablo.tortosa@univ-reunion.fr), Koussay Dellagi^{1,2}, Patrick Mavingui¹

¹ UMR PIMIT (Processus Infectieux en Milieu Insulaire Tropical), Université de La Réunion, CNRS 9192, Inserm 1187, IRD 249. Plateforme de recherche CYROI, La Réunion, France

² Institut Pasteur, Département international, Paris, France

Soumis le 30.11.2016 // Date of submission: 11.30.2016

Résumé // Abstract

La leptospirose est un problème de santé publique majeur dans les îles de l'Océan Indien. Des études récentes ont révélé des cycles de transmission distincts sur les diverses îles de la région, notamment à Madagascar et sur les îles françaises de Mayotte et de La Réunion. D'un point de vue évolutif, ces études démontrent la présence de différents cortèges bactériens sur les différentes îles. En effet, la faune sauvage de Madagascar héberge une diversité de leptospires pathogènes, dont une espèce endémique a été introduite sur l'île voisine de Mayotte, où elle est à l'origine d'une fraction non négligeable des infections aiguës chez l'Homme. En revanche, à La Réunion, la leptospirose humaine est causée par des leptospires dont la diversité génétique est clairement plus réduite car vraisemblablement d'introduction récente. D'un point de vue opérationnel, les données générées sur les îles françaises montrent que les rats ne sont pas les seuls animaux impliqués dans la transmission à l'Homme, suggérant au contraire l'implication d'autres animaux introduits, notamment les chiens qui méritent une attention particulière. Ces études, menées dans un cadre conceptuel « *One Health* », montrent que l'investigation du compartiment environnemental d'une zoonose permet d'éclairer les cycles de transmission en action dans chaque écosystème et, au-delà, contribue à orienter les stratégies de contrôle en les adaptant à chaque environnement.

Leptospirosis is a zoonotic disease of medical concern worldwide, and particularly in several islands of the Indian Ocean. Recent investigations have revealed distinct transmission cycles in the different islands of this region, notably in Madagascar and on the two French islands of Mayotte and La Reunion. From an evolutionary perspective, these investigations have shown the presence of distinct bacterial assemblages in the different insular ecosystems. Indeed, Madagascar hosts a unique diversity of pathogenic Leptospira in its wild fauna, including one endemic species introduced to the neighbouring Mayotte Island, where it is responsible for an important part of acute infections in humans. By contrast, on Reunion Island, human leptospirosis results from a much narrower diversity of cosmopolitan Leptospira that are likely of recent introduction. From a prevention standpoint, data produced on the French islands of Indian Ocean reveal that rats are not the only animals at play in human transmission, but rather support an important role of other introduced animal taxa, among which dogs deserve special attention. Altogether, these studies, based on a One Health conceptual Framework show that the investigation of the environmental approach of a given zoonosis highlights the transmission cycles at work in a given ecosystem, and hence helps guiding the control measures to be implemented at each specific environment.

Mots-clés : Leptospirose, Leptospires, Transmission, Réservoirs animaux, Océan Indien

// **Keywords:** Leptospirosis, Leptospira, Transmission, Animal reservoir, Indian Ocean

Introduction

La leptospirose humaine a fait l'objet d'un nombre considérable d'études cliniques et épidémiologiques. Pour autant, l'Homme est considéré comme une impasse pour les leptospires pathogènes et n'intervient de ce fait qu'à la marge dans leur cycle biologique. Ces bactéries assurent l'essentiel de ce cycle au sein de la faune sauvage ou domestique, qui joue un rôle de réservoir en maintenant et en excréant les leptospires de façon chronique dans l'environnement. L'Homme s'infecte soit directement au contact d'animaux infectés soit, le plus souvent, de manière indirecte *via* l'urine excrétée par les animaux réservoirs. Les leptospires peuvent survivre électivement en milieu chaud et humide. La leptospirose humaine

survient essentiellement de manière sporadique dans les climats tempérés, souvent à la faveur d'activités de plein air, récréatives ou professionnelles. La maladie exprime un faciès endémique en zone tropicale, en milieu périurbain et rural, favorisé par les mauvaises conditions d'hygiène. Elle peut prendre une allure épidémique à la suite d'épisodes pluvieux intenses^{1,2}.

Le cycle biologique des leptospires chez les animaux réservoirs a été récemment étudié par des approches expérimentales. L'infection de souris (*Mus musculus*) par voie intrapéritonéale conduit à une bactériémie transitoire (environ une semaine), suivie de la disparition des leptospires du sang circulant associée à une colonisation intraluminale des tubules rénaux qui met la bactérie à l'abri de la réponse immunitaire

de l'animal³. La colonisation rénale et l'excrétion urinaire qui en découle résultent de la formation, dans la lumière des tubules rénaux, de biofilms bactériens dont la structure et les mécanismes cellulaires de contrôle ne sont à ce jour que très partiellement connus^{4,5}. L'identification des espèces animales réservoirs, aptes à maintenir et excréter les leptospires pathogènes et à contaminer un environnement particulier, constitue la première étape dans la compréhension du cycle de ces bactéries *in natura* et dans la mise en évidence des variables ayant un impact majeur sur leur transmission à l'Homme.

Les prévalences élevées d'infection de la faune sauvage et domestique par une grande diversité de leptospires font de cette zoonose un modèle biologique de maladie émergente ou ré-émergente à déterminisme environnemental. Une investigation environnementale a été menée dans la plupart des îles de l'Océan Indien occidental, où la leptospirose est considérée comme un problème de santé publique majeur, notamment dans les deux îles françaises de La Réunion et de Mayotte⁶ où les incidences chez l'Homme ont été estimées respectivement à 8,2 et 74,5 pour 100 000^{7,8}. Cette surveillance épidémiologique de la leptospirose humaine (qui, dans sa forme clinique classique, réalise le tableau du syndrome hépatorénal de Weil), conduite dans ces territoires français depuis plus de 30 ans, a motivé des enquêtes visant à disséquer les comparaisons biotiques et abiotiques impliqués dans la persistance des leptospires dans l'environnement et leur transmission à l'Homme. Par ailleurs, des études sérologiques utilisant la technique de micro-agglutination bactérienne (MAT), qui détecte l'antigénicité des lipopolysaccharides (LPS) bactériens de surface, ont identifié chez les patients atteints de leptospirose aiguë les principaux sérogroupes prévalents dans la région ; elles indiquent des profils sérologiques distincts sur les deux îles françaises^{9,10}. Les leptospiroses humaines aiguës admises en milieu hospitalier à La Réunion résultent de façon très largement majoritaire d'infection par le séro-groupe *Icterohaemorrhagiae*⁹. En revanche, ce même séro-groupe est absent à Mayotte depuis 2008, date de la mise en place d'une surveillance active sur cette île. Les leptospiroses humaines aiguës admises en milieu hospitalier à Mayotte révèlent la circulation d'une grande diversité de sérogroupes, Mini, Sejroe et Hebdomadis notamment^{10,11}. L'investigation des réservoirs animaux s'est jusqu'à récemment limitée à des approches également sérologiques, qui ne permettent pas de tirer de conclusions robustes quant aux espèces animales impliquées dans l'épidémiologie de la maladie chez l'Homme. En effet, ces approches rendent compte d'une exposition à une infection passée mais ne préjugent pas des espèces animales aptes, après la phase d'infection aiguë, à maintenir dans les tubules rénaux un biofilm bactérien stable dans le temps. Le portage rénal chronique de leptospires, qui identifie les principales espèces animales contaminatrices, est détecté par des techniques microbiologiques (mise en culture) ou moléculaires réalisées à partir de broyats de tissu rénal

ou d'urine. Les enquêtes croisées d'épidémiologie moléculaire permettent, par la comparaison des séquences nucléotidiques de leptospires isolés chez des malades et chez les animaux excréteurs, d'identifier les espèces animales réservoirs probablement à l'origine des contaminations humaines^{12,13}.

Cet article résume certains de ces travaux menés dans un cadre conceptuel « *One Health* », qui explore à la fois l'Homme et son environnement, et intègre l'impact des perturbations environnementales sur la santé de l'Homme et des écosystèmes. Les données générées par ces travaux ont sensiblement modifié notre perception de la leptospirose sur les systèmes insulaires de l'Océan Indien, dont le plus emblématique est certainement l'île de Madagascar. Elles montrent que la pathologie chez l'Homme ne peut être dissociée de l'histoire naturelle de ces bactéries pathogènes, elle-même résultant d'interactions étroites et durables avec le milieu naturel qui les héberge.

Un détour par Madagascar, qui abrite une diversité unique de leptospires endémiques

Les îles de l'Océan Indien sont reconnues comme un point chaud (*hotspot*) de biodiversité, chacune d'elles abritant un cortège unique d'espèces végétales et animales, introduites ou indigènes¹⁴. La diversité des microorganismes dans cette région est en revanche quasi inconnue, et les progrès notables et récents qui concernent l'histoire évolutive des leptospires pathogènes dans la région¹⁵⁻¹⁹ confèrent à ce taxon bactérien une place de choix dans le panorama de la microbiodiversité aujourd'hui connue de ce *hotspot*. Plusieurs études publiées récemment ont permis de vérifier une hypothèse rendant compte de l'apparente diversité de leptospires d'intérêt médical dans la région : les différentes îles abritent des cortèges d'espèces animales réservoirs différents, qui maintiennent et excrètent dans chacun de ces environnements insulaires une communauté particulière de leptospires.

À Madagascar, la leptospirose humaine est très mal connue à ce jour, très probablement par sous-diagnostic, et les principales données disponibles concernent l'infection animale. Madagascar héberge une diversité unique de petits mammifères terrestres et volants, qui se sont diversifiés sur la grande île au cours de dizaines de millions d'années d'isolement géographique^{20,21}. Les études menées chez les mammifères terrestres rongeurs et insectivores, ainsi que chez les chauves-souris malgaches, montrent qu'ils sont infectés par des leptospires uniques, endémiques pour la plupart, spécifiques de leurs hôtes respectifs et qui ont pour certains co-évolué avec leurs hôtes mammifères^{15,16,19}. Une de ces espèces de leptospires, initialement reconnue comme *Leptospira borgpetersenii* groupe B, mais récemment élevée au rang d'espèce nouvelle, *Leptospira mayottensis*, est remarquable à plus d'un titre. Cette espèce de leptospire a été initialement isolée et décrite chez des patients de l'île de Mayotte atteints de leptospirose²²

et jamais décrite chez l'Homme dans d'autres régions du monde. À Madagascar, *L. mayottensis* est inféodée à des réservoirs particuliers appartenant à la famille des Tenrecidae¹⁶. Cette famille de mammifères est composée de 34 espèces insectivores, dont 31 sont endémiques de Madagascar²³. Parmi les autres espèces de leptospires rencontrées à Madagascar, *Leptospira borgpetersenii* est caractérisée par une diversité remarquable de lignées pathogènes, chacune d'elles étant strictement inféodée à un hôte mammifère endémique particulier (chauve-souris, tenrecs ou rongeurs endémiques de Madagascar)^{15,16,19}.

À Mayotte, des communautés de leptospires pathogènes endémiques

La leptospirose humaine à Mayotte est causée par quatre espèces bactériennes distinctes, dont l'espèce nouvelle *L. mayottensis* mentionnée plus haut^{10,24}. Une investigation moléculaire et bactériologique (mise en culture) de l'infection par leptospire conduite sur des centaines de petits mammifères comprenant des rats, des chauves-souris et des tenrecs (*Tenrec ecaudatus*, nom vernaculaire : tangué) a apporté des informations épidémiologiques importantes¹³. En effet, les rats sont infectés par trois espèces bactériennes, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira interrogans* et *L. kirschneri*. Le séquençage de plusieurs gènes bactériens incrimine les rats dans la leptospirose humaine, essentiellement par le portage des espèces *L. borgpetersenii* et *L. interrogans*. Quant aux chauves-souris, elles ne sont que rarement infectées par des leptospires et, lorsque c'est le cas, elles le sont par l'espèce *Leptospira kirschneri*, dont le génotypage révèle que les lignées (ou génotypes) sont clairement distinctes de celles retrouvées chez les cas humains graves, excluant un rôle important de ces mammifères volants dans la leptospirose humaine locale. Enfin, les tangués sont exclusivement infectés par *L. mayottensis*, et aucune autre espèce mammifère étudiée dans le cadre de cette étude ne montre d'infection à *L. mayottensis*¹³. Sachant que sur l'île voisine de Madagascar, les tenrecs sont les réservoirs exclusifs de *L. mayottensis*¹⁶, et que les tangués ont été introduits par l'Homme à partir de Madagascar pour y être utilisés comme gibier, nous proposons que *L. mayottensis*, aujourd'hui responsable d'une part non négligeable des cas de leptospirose aiguë humaine à Mayotte¹⁰, est à l'origine une espèce bactérienne inféodée au territoire malgache qui a été vraisemblablement introduite à Mayotte avec son réservoir animal, le tangué¹³. Pour compléter ce tableau épidémiologique, il est important de noter qu'aucun des génotypes de leptospires de Mayotte n'a été décrit ailleurs dans le monde à ce jour (données non publiées et Lagadec et coll.¹³). En résumé, la grande diversité des leptospires sur l'île de Mayotte résulte, pour partie au moins, de leptospires endémiques de Madagascar tels que *L. mayottensis*, et pour partie de lignées (génotypes) bactériennes jamais décrites ailleurs à ce jour et potentiellement endémiques de Madagascar et des îles voisines.

La leptospirose humaine à La Réunion, une zoonose causée par des leptospires cosmopolites d'introduction récente

Les séquences génétiques des leptospires isolés chez les malades diagnostiqués au CHU de La Réunion ont été établies¹². Elles révèlent que la leptospirose humaine aiguë ayant justifié une prise en charge hospitalière est causée à La Réunion par une espèce bactérienne très majoritaire, *Leptospira interrogans*, représentée par deux génotypes distincts, dont l'un est largement dominant. Par ailleurs, un piégeage de petits mammifères à La Réunion, réalisé durant 12 mois le long de deux transects altitudinaux situés sur les versants ouest (côte sous le vent) et est (côte au vent) de l'île, a permis de collecter plus de 1 000 animaux comprenant près de 750 rats (*Rattus rattus* et *Rattus norvegicus*)¹². L'isolement en culture des leptospires pathogènes et l'analyse moléculaire des broyats tissulaires montrent que ces rongeurs sont infectés exclusivement par *L. interrogans*, mais qu'un seul des deux génotypes décrits chez les cas humains graves est présent chez les rats. Cette enquête d'épidémiologie moléculaire indique donc que les rats ne rendent pas compte à eux seuls de l'ensemble des contaminations humaines à La Réunion. Des échantillonnages complémentaires de la faune sauvage (musaraignes, souris, chauves-souris) ainsi que d'animaux domestiques (bovins, porcs, chiens) ont permis en outre de révéler que (i) les chauves-souris, bien que densément infectées par *L. borgpetersenii*, ne contribuent en rien à la leptospirose humaine car elles excrètent des leptospires dont les génotypes ne sont jamais retrouvés chez les cas humains, (ii) les souris et les bovins sont également porteurs de *L. borgpetersenii*, dont un génotype est commun à celui retrouvé chez 5% des cas humains graves et enfin, (iii) les chiens sont infectés par *L. interrogans*, les deux génotypes identifiés chez ces animaux correspondant précisément à ceux retrouvés dans la totalité des cas humains graves de leptospirose à *L. interrogans*¹². Le niveau extrêmement réduit des leptospires d'intérêt médical à La Réunion (2 espèces, 3 génotypes) et des réservoirs identifiés, tous introduits sur l'île par l'Homme (rats, chiens, souris, bovins), la présence de génotypes cosmopolites (à distribution mondiale), suggèrent que les leptospires pathogènes pour l'Homme sont d'introduction récente à La Réunion, vraisemblablement concomitante de celle des mammifères hôtes. Enfin, un des résultats importants de cette étude est que les chiens ne peuvent être considérés comme un réservoir anecdotique et requièrent au contraire une investigation approfondie, car ils pourraient être à l'origine d'une part non négligeable de la transmission des leptospires pathogènes à l'Homme.

Conclusions

Le typage moléculaire des leptospires mis en œuvre ces dernières années sur différentes îles de l'Océan Indien a clairement modifié notre perception des cycles naturels de transmission des bactéries du genre *Leptospira* dans la région. Il apparaît

que Madagascar, considérée comme l'un des cinq *hotspots* majeurs de biodiversité à l'échelle de la planète¹⁴, a été le siège d'une intense diversification de leptospires pathogènes. Certaines de ces lignées ou espèces ont été introduites à un moment ou un autre de l'histoire évolutive de la région du Sud-Ouest Océan Indien sur l'île de Mayotte, située à proximité des côtes africaines et abritant une communauté diversifiée de leptospires uniques. La situation sur l'île de La Réunion, île océanique géographiquement isolée, est radicalement différente puisque la leptospirose humaine y est provoquée par des leptospires extrêmement peu diversifiés, cosmopolites et donc vraisemblablement d'introduction récente sur l'île. Il est à noter que la totalité des espèces de mammifères réservoirs identifiées ont été introduites sur l'île¹². Ces études montrent que la diversité de leptospires circulant dans les différentes îles, telle que suggérée par des études sérologiques antérieures, est le reflet des différents cortèges d'espèces de mammifères endémiques et/ou introduites hébergées par chacune de ces îles. Certaines questions restent pour le moment ouvertes, comme c'est le cas pour certains leptospires isolés de malades à Mayotte et dont le génotype indique que leur réservoir animal respectif n'a pas été identifié à ce jour.

Du point de vue des stratégies de contrôle, les différentes communautés bactériennes présentes à La Réunion et Mayotte doivent aujourd'hui être prises en compte dans les dispositifs de prévention. En effet, le seul vaccin commercialisé pour l'Homme protège de l'infection contre une espèce, *L. interrogans*, minoritaire à Mayotte. Par ailleurs, si la leptospirose est communément surnommée la maladie du rat, il apparaît que les rats ne permettent pas à eux seuls de rendre compte de tous les cas de contamination humaine à Mayotte ou à La Réunion. La question du rôle des chiens dans la contamination de l'Homme est posée^{12,13}. Au-delà des chiens de compagnie, Mayotte et La Réunion souffrent d'un nombre considérable de chiens errants ; une étude complète est aujourd'hui nécessaire afin de déterminer quelle part de l'épidémiologie humaine revient à ce réservoir commensal de l'Homme et jusqu'ici considéré comme un réservoir mineur²⁵. ■

Références

- [1] Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD Jr, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*. 1999;354(9181):820-5.
- [2] Sarkar U, Nascimento SF, Barbosa R, Martins R, Nuevo H, Kalofonos I, et al. Population-based case-control investigation of risk factors for leptospirosis during an urban epidemic. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66(5):605-10.
- [3] Ratet G, Veyrier FJ, Fanton d'Andon M, Kammerscheit X, Nicola MA, Picardeau M, et al. Live imaging of bioluminescent leptospira interrogans in mice reveals renal colonization as a stealth escape from the blood defenses and antibiotics. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(12):e3359.
- [4] Ristow P, Bourhy P, Kerneis S, Schmitt C, Prevost MC, Lilenbaum W, et al. Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires. *Microbiology*. 2008;154(Pt 5):1309-17.
- [5] Vinod Kumar K, Lall C, Vimal Raj R, Vedhagiri K, Vijayachari P. Coexistence and survival of pathogenic leptospires by formation of biofilm with *Azospirillum*. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(6):fiv051.
- [6] Desvars A. Épidémiologie d'une zoonose, la Leptospirose, dans deux îles de l'Océan Indien, La Réunion et Mayotte : étude comparée du rôle de différentes espèces sauvages et domestiques. Thèse de doctorat Sciences technologies santé. Saint-Denis: Université de la Réunion, 2012. 363 p. <http://agri.trop.cirad.fr/571773/>
- [7] Pagès F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee MC, et al. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(1):968-82.
- [8] Institut Pasteur. Centre national de référence de la leptospirose. Rapport d'activité 2014. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [9] Duval G, Michault A, Baranton G, Law-Koune JD, Folio G, Bertil G, et al. La leptospirose humaine à La Réunion. Étude épidémiologique sur trois années (1985-1987). *Rev Epidémiol Santé Publique*. 1991;39(2):135-41.
- [10] Bourhy P, Collet L, Lernout T, Zinini F, Hartskeerl RA, van der Linden H, et al. Human leptospira isolates circulating in Mayotte (Indian Ocean) have unique serological and molecular features. *J Clin Microbiol*. 2012;50(2):307-11.
- [11] Desvars A, Michault A, Bourhy P. Leptospirosis in the western Indian Ocean islands: what is known so far? *Vet Res*. 2013;44:80.
- [12] Guernier V, Lagadec E, Cordonin C, Le Minter G, Gomard Y, Pagès F, et al. Human leptospirosis on Reunion Island, Indian Ocean: Are rodents the (only) ones to blame? *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(6):e0004733.
- [13] Lagadec E, Gomard Y, Le Minter G, Cordonin C, Cardinale E, Ramasindrazana B, et al. Identification of *Tenrec ecaudatus*, a wild mammal introduced to Mayotte Island, as a reservoir of the newly identified human pathogenic *Leptospira mayottensis*. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004933.
- [14] Myers N, Mittermeier RA, Mittermeier CG, da Fonseca GA, Kent J. Biodiversity hotspots for conservation priorities. *Nature*. 2000;403(6772):853-8.
- [15] Lagadec E, Gomard Y, Guernier V, Dietrich M, Pascalis H, Temmam S, et al. Pathogenic *Leptospira* spp. In bats, Madagascar and Union of the Comoros. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(10):1696-8.
- [16] Dietrich M, Wilkinson DA, Soarimalala V, Goodman SM, Dellagi K, Tortosa P. Diversification of an emerging pathogen in a biodiversity hotspot: *Leptospira* in endemic small mammals of Madagascar. *Mol Ecol*. 2014;23(11):2783-96.
- [17] Dietrich M, Mühldorfer K, Tortosa P, Markotter W. *Leptospira* and bats: Story of an emerging friendship. *PLoS Pathog*. 2015;11(11):e1005176.
- [18] Dietrich M, Wilkinson DA, Benlali A, Lagadec E, Ramasindrazana B, Dellagi K, et al. *Leptospira* and paramyxovirus infection dynamics in a bat maternity enlightens pathogen maintenance in wildlife. *Environ Microbiol*. 2015;17(11):4280-9.
- [19] Gomard Y, Dietrich M, Wieseke N, Ramasindrazana B, Lagadec E, Goodman SM, et al. Malagasy bats shelter a considerable genetic diversity of pathogenic *Leptospira* suggesting notable host-specificity patterns. *FEMS Microbiol Ecol*. 2016;92(4):fiw037.
- [20] Goodman SM, Benstead JP. The natural history of Madagascar. Chicago and London: University of Chicago Press; 2007. 1728 p.
- [21] Krause DW. Biogeography: Washed up in Madagascar. *Nature*. 2010;463:613-4.

[22] Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2014;64(Pt 12):4061-7.

[23] Everson KM, Soarimalala V, Goodman SM, Olson LE. Multiple loci and complete taxonomic sampling resolve the phylogeny and biogeographic history of tenrecs (Mammalia: Tenrecidae) and reveal higher speciation rates in Madagascar's humid forests. *Syst Biol*. 2016;65(5):890-909.

[24] Bourhy P, Collet L, Clément S, Huerre M, Ave P, Giry C, et al. Isolation and characterization of new *Leptospira* genotypes

from patients in Mayotte (Indian Ocean). *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(6):e724.

[25] Gay N, Soupé-Gilbert ME, Goarant C. Though not reservoirs, dogs might transmit *Leptospira* in New Caledonia. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11:4316-25.

Citer cet article

Tortosa P, Dellagi K, Mavingui P. Les leptospiroses dans les îles françaises de l'Océan Indien. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(8-9):157-61. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_4.html

ARTICLE // Article

SOUS-ESTIMATION DE L'INCIDENCE DE LA LEPTOSPIROSE AUX ANTILLES FRANÇAISES

// UNDERESTIMATION OF LEPTOSPIROSIS INCIDENCE IN THE FRENCH WEST INDIES

Sylvie Cassadou¹ (sylvie.cassadou@ars.sante.fr), Jacques Rosine¹, Claude Flamand^{1,2}, Martina Escher¹, Martine Ledrans¹, Pascale Bourhy³, Cécile Herrmann-Stock⁴, Stéphanie Guyomard⁵, Claude Olive⁶, Rafaëlle Théodose⁶, Patrick Hochedez⁷, André Cabié⁷, Isabelle Lamaury⁸, Jean-Baptiste Adrien⁹, Mathieu Picardeau³, Philippe Quénel^{1,10}

¹ Cellule d'intervention en région Antilles, Santé publique France, Fort-de-France, Martinique, France

² Unité d'épidémiologie, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

³ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ Laboratoire de microbiologie, Centre hospitalier universitaire de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

⁵ Unité Environnement santé, Institut Pasteur de la Guadeloupe, Les Abymes, Guadeloupe, France

⁶ Laboratoire de bactériologie-hygiène, Centre hospitalier universitaire de Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

⁷ Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire de Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

⁸ Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

⁹ Service des urgences du Centre hospitalier de Basse-Terre, Basse-Terre, Guadeloupe, France

¹⁰ LERES-EHESP, IRSET UMR Inserm 1085, Rennes, France

Soumis le 09.11.2016 // Date of submission: 11.09.2016

Résumé // Abstract

La leptospirose est l'une des maladies dites négligées des pays du Sud, en particulier en Amérique latine et dans la Caraïbe. Son incidence réelle et sa létalité sont incertaines, cette dernière étant probablement élevée.

Afin d'estimer l'impact sanitaire réel de la maladie aux Antilles françaises, une étude d'incidence a été conduite en 2011, en mettant en œuvre l'ensemble des outils diagnostiques aujourd'hui disponibles : le test de micro-agglutination (MAT), la sérologie Elisa IgM et la PCR. Cette étude a pris en compte non seulement les patients hospitalisés mais également, grâce aux réseaux de médecins généralistes sentinelles, les patients ambulatoires pris en charge par leur médecin traitant.

L'incidence de la leptospirose a été estimée à 69 et 61 cas annuels pour 100 000 habitants, respectivement en Guadeloupe continentale et en Martinique, soit une incidence plus de 100 fois supérieure à celle de la métropole à la période de l'étude. Les résultats montrent également que l'accès au diagnostic par PCR conduit à un nombre de cas aux Antilles très largement supérieur à celui dénombré antérieurement ; il permet en outre de diagnostiquer la maladie en phase précoce, limitant le risque de complications de la leptospirose par la prescription d'un traitement antibiotique.

L'épidémiologie de la maladie a pu être également décrite en termes de sévérité, de caractéristiques démographiques et de saisonnalité. Les résultats confirment la pertinence de la mise en place d'un système de surveillance épidémiologique à visée d'alerte, étroitement articulé avec une stratégie de prévention et de contrôle de la maladie.

Leptospirosis is a neglected disease which affects all tropical regions, particularly South America and the Caribbean. Its incidence and case-fatality rates are poorly known, and probably highly underestimated. In order to estimate the real incidence of leptospirosis in the French West Indies, an incidence study was performed in 2011 using the three prevailing available biological tests for diagnosis: Microscopic Agglutination Test (MAT), IgM ELISA and PCR. The study investigated inpatients as well as outpatients, and used active case ascertainment from data provided by a general practitioners' sentinel network.

The incidence of leptospirosis was estimated respectively at 69 and 61 annual cases per 100,000 inhabitants respectively in Guadeloupe and Martinique, representing an incidence 100 times higher than in Mainland

France for the study period. The results also show that using PCR-real time for diagnosis has allowed identifying cases many more cases than that would not have been detected without having recourse to this test. It also contributes to early detection of the disease, reducing the risk of complications due to leptospirosis through the prescription of an antibiotic therapy.

It has also been possible to describe the epidemiology of the disease in terms of severity, demographic characteristics and seasonal patterns. Besides, these results support the relevance of developing an integrated management strategy for surveillance, prevention and control of the disease in the French West Indies.

Mots-clés : Leptospirose, Incidence, Antilles françaises, Morbidité, Mortalité, Létalité

// **Keywords:** Leptospirosis, Incidence, French West Indies, Morbidity, Mortality, Case fatality

Introduction

Chez l'Homme, avec un traitement antibiotique adapté, la leptospirose guérit le plus souvent sans séquelle au bout de une à deux semaines¹. Néanmoins, elle nécessite souvent une hospitalisation et, dans certains cas, ses complications peuvent conduire au décès. Le poids mondial de la maladie a été récemment estimé par F. Costa et coll. à 1,03 millions de cas et 58 900 décès par an².

La leptospirose est transmise directement ou indirectement par des animaux infectés : rongeurs, animaux d'élevage et domestiques³. Les activités entraînant un contact soit avec des milieux contaminés par l'urine d'animaux infectés, soit avec les animaux eux-mêmes, augmentent le risque de contracter la maladie : agriculture et jardinage, travail du bâtiment, élevage d'animaux, chasse, pêche et activités nautiques en eau douce. À la différence de la France métropolitaine, ces activités en milieu extérieur ont lieu tout au long de l'année sous le climat chaud des Antilles et, pour les mêmes raisons, sont plus facilement pratiquées sans protection (bottes, gants). Ce climat favorise également la survie des leptospires dans le milieu extérieur.

Les sérogroupes de leptospires les plus fréquemment observés aux Antilles sont *Icterohaemorrhagiae*, *Celledoni* et le séro groupe *Ballum*, fréquemment rapporté en Guadeloupe^{4,5}. Une étude récente en Martinique montre que le séro groupe *Icterohaemorrhagiae* est associé aux formes les plus sévères⁶.

Sur la période de 2002 à 2008, l'impact sanitaire annuel de la leptospirose aux Antilles était déjà très supérieur à celui observé en France continentale en termes d'incidence, de morbidité hospitalière et de létalité⁷. Cependant, les indicateurs disponibles à l'époque étaient probablement sous-estimés en raison des difficultés d'accès à la confirmation diagnostique (PCR temps réel, Elisa IgM) dans les Départements français d'Amérique (DFA), confirmation indispensable à l'identification des cas en raison d'un tableau clinique de la maladie très peu spécifique. En outre, ces indicateurs étaient peu précis et peu fiables en l'absence d'un système de surveillance épidémiologique adapté.

Devant ce constat, une étude d'incidence a été mise en œuvre au cours de l'année 2011 avec les objectifs suivants :

- disposer d'informations fiables permettant d'estimer le poids réel de la leptospirose aux Antilles ;

- apporter des arguments scientifiquement fondés pour faciliter l'inscription des différents examens nécessaires au diagnostic de la maladie dans la nomenclature des actes de biologie médicale ;
- constituer un état des lieux préalable à la mise en place d'un système intégré articulant surveillance épidémiologique, alerte et gestion, à l'image du dispositif existant pour la dengue dans les DFA.

Méthodes

L'étude a porté sur l'ensemble de la population de Guadeloupe dite « continentale » (à savoir les deux îles principales Basse-Terre et Grande-Terre, hors Saint-Martin, Saint-Barthélemy, Marie-Galante, Les Saintes et la Désirade) et de Martinique. Les cas incidents ont été comptabilisés du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011, à partir de deux types de sources de données dans les deux départements : une source hospitalière constituée de l'ensemble des hôpitaux publics et une source ambulatoire constituée par les médecins généralistes participant aux réseaux sentinelles de la veille sanitaire, représentant respectivement 20,4% et 22,4% de l'activité totale des médecins généralistes de Guadeloupe et Martinique.

Les patients éligibles à l'inclusion dans l'étude étaient les résidents en Martinique ou en Guadeloupe continentale, consultant soit un médecin généraliste sentinelle de Guadeloupe ou de Martinique, soit dans l'un des établissements hospitaliers publics de Guadeloupe ou de Martinique, et présentant le syndrome clinique suivant : fièvre d'apparition brutale >38°C et de durée <14 jours, sans autre diagnostic étiologique, et au moins l'un des symptômes suivants : céphalées, myalgies, arthralgies, lombalgies.

La stratégie appliquée pour la confirmation biologique des cas était la suivante :

- pour les patients vus en consultation du 1^{er} au 9^e jour de leur maladie (période précoce) : réalisation d'un test PCR temps réel⁸ et, s'il était négatif, réalisation d'un test Elisa IgM. Si ce dernier était positif, il devait être confirmé par un test de micro-agglutination (MAT) ;
- pour les patients vus en consultation après le 9^e jour de leur maladie (période tardive) : un test Elisa IgM^{9,10} et, s'il était positif, une confirmation par le MAT.

Les cas étaient comptabilisés comme cas de leptospirose s'ils étaient biologiquement confirmés, *i.e.* PCR temps réel positive ou tests Elisa IgM et MAT positifs. Des informations complémentaires étaient alors recueillies par appel téléphonique dans le service, afin de décrire les caractéristiques de ces cas, en particulier la notion d'hospitalisation de plus de 24 heures et le caractère sévère ou non du cas (décès lié à la leptospirose, passage en service de réanimation, traitement par ventilation mécanique ou traitement par hémodialyse).

L'incidence globale de la leptospirose a été estimée à partir des deux types de source de données de la façon suivante (figure) :

- les cas confirmés « de source hospitalière », exhaustifs, ont été recensés en tant que tels ;
- en revanche, le nombre total des cas confirmés « de source ambulatoire » a été estimé selon un tirage à 2 degrés :
 - le premier degré, basé sur un échantillon de médecins généralistes sentinelles, a d'abord permis de recenser le nombre de cas cliniquement évocateurs vus en consultation ; la part d'activité hebdomadaire de chaque médecin sentinelle a ensuite été utilisée pour extrapoler les données à l'ensemble des médecins généralistes et estimer le nombre total de cas cliniquement évocateurs dans le département ;
 - le second degré, relatif à l'échantillon de patients vus en consultations par les médecins sentinelles et ayant bénéficié d'un examen biologique, a permis d'estimer le taux de positivité de cet examen parmi les cas cliniquement évocateurs. Ce taux de positivité a ensuite été appliqué au nombre total de cas cliniquement évocateurs estimé au premier degré.

La somme des cas estimés « de source ambulatoire » et des cas recensés « de source hospitalière » a permis d'estimer le nombre total de cas incidents sur l'année 2011. Le calcul de l'intervalle de confiance a pris en compte la variance du nombre de cas cliniquement évocateurs estimé et la variance du taux de positivité observé chez les patients ambulatoires.

Résultats

Incidence, saisonnalité et répartition spatiale

Au total, 1 305 cas cliniquement évocateurs ont été inclus dans l'étude sur les deux régions, dont 138 grâce aux réseaux de médecins sentinelles et 1 167 à l'hôpital. Le taux de positivité des tests de confirmation était compris entre 13 et 22% selon le type de source et la région. Parmi les 234 cas biologiquement confirmés, 52% l'ont été par PCR temps réel.

Après avoir analysé les données comme précisé dans le paragraphe « méthode », on observe en 2011, par rapport à la période de référence 2002-2008 (tableau 1) :

- pour chaque région, une incidence (estimation centrale) trois à quatre fois supérieure à celle observée en France métropolitaine sur la période de référence ;
- un écart entre l'incidence de Guadeloupe et celle de Martinique qui n'est que de 12% en 2011 alors qu'il était de près de 40% pour la période de référence.

La répartition trimestrielle des cas et l'incidence correspondante sont présentées dans le tableau 2. Dans les deux régions, on observe une recrudescence des cas au cours des deux derniers trimestres, correspondant à la période humide aux Antilles.

Figure

Démarche épidémiologique et statistique pour l'estimation de l'incidence de la leptospirose aux Antilles, 2011

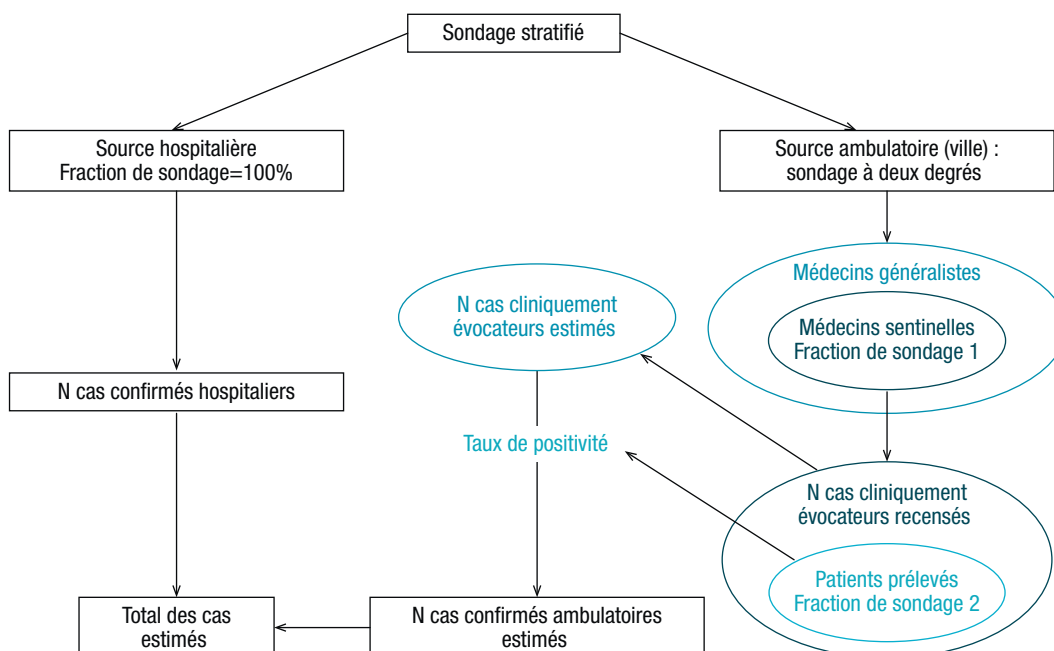


Tableau 1

Indicateurs de l'impact sanitaire de la leptospirose en France métropolitaine, Guadeloupe et Martinique entre 2002 et 2008, et résultats de l'étude d'incidence aux Antilles en 2011

	Nombre annuel moyen	Taux annuel moyen/ 100 000 habitants
France métropolitaine 2002-2008	284,6	0,47
Guadeloupe ^a 2002-2008	99,4	22,5
Martinique 2002-2008	54,8	13,9
Guadeloupe ^b 2011	267 [183-351] ^c	69,4 [47,6-91,1] ^c
Martinique 2011	240 [144-337] ^c	60,6 [36,3-85,0] ^c

^a Ensemble de l'archipel. ^b Guadeloupe continentale. ^c Chiffres pour la seule année 2011.

Tableau 2

Incidence trimestrielle des cas de leptospirose aux Antilles en 2011

	Guadeloupe		Martinique	
	Nombre de cas ^a	Incidence/ 100 000 habitants ^a	Nombre de cas ^a	Incidence/ 100 000 habitants ^a
Janvier-mars	14	3,6	7	1,8
Avril-juin	14	3,6	37 [0-75]	9,3 [0-18,9]
Juillet-septembre	107 [43-170]	27,6 [11,2-44,1]	61 [16-105]	15,4 [4,1-26,5]
Octobre-décembre	126 [81-172]	32,4 [20,9-43,9]	124 [59-189]	31,3 [15,0-47,7]

^a Les nombres sans intervalle de confiance signifient que tous les cas recensés sont de source hospitalière et n'ont pas fait l'objet d'une extrapolation.

Le calcul des incidences infrarégionales de la maladie n'était pas l'objectif de l'étude. La répartition géographique de la maladie a seulement été approchée *via* les différents taux de positivité observés dans les différentes zones géographiques. Cette répartition semble hétérogène en Guadeloupe (en 2011), où le taux de positivité des diagnostics est de 18% pour la Côte-sous-le-Vent et de 43% pour la région de Grande-Terre. La répartition spatiale de la maladie est plus homogène en Martinique, avec un taux de positivité variant de 15% dans les zones Sud et Centre à 17% dans la zone Nord Caraïbe et 19% en zone Nord Atlantique.

Dans les deux régions, les zones les plus touchées par la maladie sont des zones plutôt rurales.

Description des cas confirmés

Pour les deux régions, la contamination la plus fréquente est observée à l'âge adulte pour la tranche des 20-59 ans, même si des cas sont observés chez les personnes plus âgées, entre 60 et 74 ans et même entre 75 et 84 ans. Par ailleurs, cette étude objective la survenue de cas de leptospirose chez l'enfant, avec l'identification de cas positifs à partir de la tranche d'âge des 5-9 ans, tant en Guadeloupe qu'en Martinique, ce qui jusqu'à présent n'avait pas été le cas.

Dans les deux régions, les hommes sont plus concernés que les femmes par la leptospirose, avec un sex-ratio des cas confirmés de 6,4 pour la Guadeloupe et 6,2 pour la Martinique.

Cette caractéristique se retrouve sur l'ensemble des tranches d'âge, y compris chez les patients âgés de 60 ans et plus.

Les indicateurs de sévérité de la maladie figurent dans le tableau 3. Tant en Guadeloupe qu'en Martinique, le niveau de ces indicateurs confirme que la leptospirose peut être une maladie grave, voire mortelle : les 8 décès survenus en Guadeloupe ont tous été attribués directement à la maladie par les infectiologues.

Discussion

En 2011, le nombre total estimé de cas biologiquement confirmés de leptospirose était de 267 en Guadeloupe : 115 cas de source hospitalière et 152 cas estimés de source ambulatoire (réseaux de médecins sentinelles). Ce nombre était de 240 cas en Martinique : 101 cas de source hospitalière et 139 cas estimés de source ambulatoire. Ces nombres sont proches du nombre observé en France métropolitaine à la même période, où la taille de la population était environ 120 fois supérieure¹¹.

En termes d'incidences, elles étaient d'environ 70 et 60 cas pour 100 000 habitants, respectivement, en Guadeloupe et Martinique, soit trois et quatre fois supérieures à celles connues pour la période 2002-2008 : cette augmentation est très probablement directement liée à l'utilisation des tests PCR temps réel et Elisa, non pris en charge jusque là par l'Assurance maladie. Ce résultat illustre à quel point

Indicateurs de sévérité de la leptospirose issus de l'étude d'incidence aux Antilles en 2011

	Guadeloupe	Martinique
Cas hospitalisés	100	70
Incidence cas hospitalisés/100 000 habitants	25,9	17,7
Cas sévères ^a	20	13
Incidence cas sévères/100 000 habitants	5,2	3,3
Décès	8	0
Létalité	3% [2%-4%]	0

^a Décès et/ou admission en service de réanimation et/ou épuration extrarénale et/ou ventilation mécanique.

l'absence de test biologique approprié peut conduire à une sous-estimation majeure du nombre de cas, et par là même au caractère négligé de cette maladie, comme cela est le cas dans les pays pauvres, en particulier en Amérique latine et dans les Caraïbes.

Les résultats concernant les cas de source ambulatoire ont été estimés par un sondage à deux degrés qui n'est pas, *stricto sensu*, aléatoire. Le premier degré de sondage, échantillon de médecins généralistes, n'est pas aléatoire car constitué des réseaux de médecins sentinelles préexistants et visant à une bonne représentativité géographique et quantitative de l'activité médicale. Néanmoins, ces réseaux étaient *a priori* le gage d'une meilleure adhésion à l'étude. Par ailleurs, l'appel téléphonique hebdomadaire systématique de chaque médecin dans le cadre du fonctionnement des réseaux permettait d'évaluer en direct la qualité de l'inclusion des patients éligibles dans l'étude (syndromes *dengue-like* sur lesquels ces médecins sont interrogés). Enfin, depuis de nombreuses années, ces réseaux ont montré une représentativité satisfaisante pour la détection d'épidémies d'autres maladies, que ce soit la dengue, la grippe ou les gastro-entérites. Le deuxième sondage, échantillon de patients éligibles prélevés, a pu être finalement considéré comme aléatoire grâce à l'enquête réalisée auprès des médecins participants au cours de la phase pilote de l'étude, en décembre 2010. En effet, cette enquête a identifié une multitude de raisons déclarées à la non-prescription du diagnostic pour certains patients, et non pas une raison systématique ou majoritaire qui aurait pu constituer un biais d'échantillonnage. En particulier, les médecins « petits prescripteurs »⁽¹⁾ n'ont pas ciblé leurs prescriptions sur des cas plus probables de leptospirose. La validité de cette hypothèse était confirmée par le fait que le taux de positivité des « petits » prescripteurs n'était pas supérieur au taux de positivité des « gros » prescripteurs⁽²⁾ : respectivement 10% et 15%.

La mise en perspective de ces résultats avec ceux publiés dans la littérature internationale est difficile

car celle-ci est encore pauvre sur ce sujet, comme elle l'est d'une façon générale sur la leptospirose. De plus, lorsque des données d'incidence existent, elles ont rarement été obtenues par le biais de protocoles comparables à celui mis en œuvre dans cette étude. On peut néanmoins citer les données de Nouvelle-Calédonie, où la stratégie diagnostique, la méthode de surveillance et le contexte social et environnemental sont comparables à ceux de cette étude : l'incidence des cas confirmés ou probables y était de 17,5 cas pour 100 000 habitants en 2010 ; elle était de 65 cas/100 000 en 2009, chiffre tout à fait comparable aux estimations de l'étude antillaise¹².

À la lumière de ces données néo-calédoniennes, on peut aussi supposer que l'incidence de la leptospirose soit également sujette à des variations aux Antilles, en particulier en fonction des conditions météorologiques. De ce point de vue, l'année 2011 s'est caractérisée par une forte pluviosité sur les deux îles et ce contexte, favorable à la survie des leptospires dans l'environnement, a probablement favorisé la survenue de cas plus nombreux de leptospirose. Seul un système de surveillance pérenne permettra de décrire ces variations interannuelles de la maladie et d'en estimer la tendance.

En 2011, l'incidence des cas sévères (*i.e.* nécessitant un passage en service de réanimation ou une hémodialyse ou une assistance respiratoire) était de 5,2 en Guadeloupe et de 3,3 en Martinique pour 100 000 habitants. Ces chiffres sont du même ordre de grandeur que ceux rapportés à La Réunion en 2011, où l'incidence des cas passés en service de réanimation (uniquement) était de 2 pour 100 000 habitants¹³.

Quant à la létalité, de 3% en Guadeloupe et nulle en Martinique, elle est également comparable à celle observée à La Réunion¹⁴ au cours de la période 2004-2008, où elle était comprise entre 0 et 7% selon les années, mis à part 2006, année très particulière où a sévi l'épidémie de chikungunya sur l'île et où la létalité de la leptospirose a atteint 38%.

La saisonnalité de la maladie observée ici est un phénomène connu, avec des recrudescences de cas en période humide. L'influence des paramètres météorologiques a été étudiée à La Réunion par modélisation de séries temporelles : le nombre mensuel de cas

⁽¹⁾ Prescripteurs de diagnostic leptospirose dans 50% ou moins de leurs syndromes *dengue-like*.

⁽²⁾ Prescripteurs de diagnostic leptospirose dans plus de 50% de leurs syndromes *dengue-like*.

de leptospirose était lié à la température moyenne et à l'insolation du même mois, ainsi qu'à la pluviométrie cumulée lors des deux mois précédents¹⁵. L'absence de cas de source ambulatoire au cours des deux premiers trimestres en Guadeloupe et du seul premier trimestre en Martinique est potentiellement liée au mode de recueil de ces cas. On peut en effet faire l'hypothèse qu'en deçà d'un certain nombre de cas, la part d'activité médicale représentée par le réseau des médecins sentinelle (20,4 et 22,4% respectivement en Guadeloupe et en Martinique) est insuffisante pour détecter des cas rares. Il existe ainsi probablement une sorte de seuil de détection des cas.

De même, les caractéristiques démographiques des cas rapportés dans notre étude correspondent à celles décrites habituellement dans la littérature¹⁶. En revanche, on observe une prédominance masculine chez les cas non seulement à l'âge adulte, mais également chez les patients âgés de 60 ans et plus, ce qui interroge sur l'hypothèse habituellement retenue pour expliquer la prédominance masculine : celle d'une exposition plus fréquente aux leptospires liée à l'activité professionnelle.

La connaissance de la répartition géographique de la maladie serait extrêmement utile pour préciser les déterminants environnementaux spécifiques de la maladie. Dans cette étude, le recours à des méthodes statistiques d'extrapolation a permis l'estimation du nombre de cas de source ambulatoire à l'échelle du département, et finalement l'incidence à cette même échelle. En revanche, cette démarche ne permet pas de localiser les cas estimés au sein du département. Une étude spécifique visant une analyse spatiale des cas à une échelle plus fine serait tout à fait pertinente.

Conclusion et perspectives

La prise en charge d'un patient atteint de leptospirose est d'autant plus efficace que le traitement curatif (simple antibiothérapie) est administré précocement après le début des symptômes, évitant ainsi les complications dans un certain nombre de cas et, potentiellement, l'hospitalisation. Pour cela, l'accès de la population au diagnostic par PCR temps réel, seul outil diagnostique dans la phase précoce de la maladie, est indispensable. Suite aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS)¹⁷ et aux résultats de cette étude, la PCR et la sérologie Elisa IgM sont pris en charge par l'Assurance maladie depuis le 4 septembre 2014.

Du point de vue de la santé publique, la prise en charge de la leptospirose aux Antilles nécessite la mise en place d'un système de surveillance pérenne dont les objectifs opérationnels devraient être de 1) recenser les cas de manière exhaustive, 2) détecter d'éventuels foyers de la maladie, 3) détecter de façon réactive les recrudescences saisonnières.

Au-delà de ces objectifs opérationnels, la vocation princeps d'un tel système de surveillance est d'apporter des informations permettant de définir

une stratégie pour la prévention et le contrôle de la leptospirose, spécifiquement adaptée à la situation épidémiologique observée. Cette démarche est celle recommandée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les maladies endémo-épidémiques : *Integrated Management Strategy*¹⁸.

Un tel dispositif intégré de surveillance et de prévention est en cours de mise en œuvre dans les deux régions pour, *in fine*, diminuer l'incidence et la sévérité de la leptospirose dans les Antilles françaises. Plus précisément, les axes stratégiques du dispositif ont d'ores et déjà été élaborés au cours d'un séminaire inter-régional (Guadeloupe et Martinique) et pluridisciplinaire. Les cas biologiquement confirmés ou probables vont être recensés au fil de l'eau (le tableau clinique seul n'est pas suffisamment spécifique sur ces territoires endémiques pour la dengue). À partir de ces informations, diverses situations épidémiologiques d'intérêt ont été identifiées : contexte épidémiologique habituel avec soit des cas sporadiques, soit une recrudescence saisonnière, ou bien un contexte épidémiologique inhabituel avec soit la détection de cas groupés, soit les suites d'un événement climatique exceptionnel (cyclone, inondation) ou social (rassemblement festif ou sportif au bord des rivières).

Les stratégies de prévention primaire et secondaire ont été définies pour chaque type de situation observée par la surveillance épidémiologique. Selon la situation, ces stratégies font appel aux actions générales de gestion environnementale, y compris la communication sur ce thème, à la communication « grand public » sur la maladie, à l'information des professionnels de santé, à la dératisation, à l'information directe des cas biologiquement confirmés.

L'objectif à court terme est que ces différentes activités de surveillance épidémiologique, de confirmation biologique, de prise en charge des patients, de prévention, de communication et leurs articulations fassent l'objet d'un document contractuel entre tous les professionnels partenaires. ■

Références

- [1] Spichler A, Athanazio D, Seguro AC, Vinetz JM. Outpatient follow-up of patients hospitalized for acute leptospirosis. *Int J Infect Dis.* 2011;15(7):e486-90.
- [2] Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, *et al.* Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9): e0003898.
- [3] Desvars A, Cardinale E, Michault A. Animal leptospirosis in small tropical areas. *Epidemiol Infect.* 2011;139(2):167-88.
- [4] Cerqueira GM, Picardeau M. A century of *Leptospira* strain typing. *Infect Genet Evol.* 2009;9(5):760-8.
- [5] Bourhy P, Herrmann Storck C, Theodose R, Olive C, Nicolas M, Hochedez P, *et al.* Serovar diversity of pathogenic *Leptospira* circulating in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2114.
- [6] Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, *et al.* Factors associated with severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2221-4
- [7] Institut Pasteur de Paris, Centre national de référence de la leptospirose. Rapports d'activité de 2002 à 2008. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>

- [8] Merien F, Portnoi D, Bourhy P, Charavay F, Berlioz-Artaud A, Baranton G. A rapid and quantitative method for the detection of *Leptospira* species in human leptospirosis. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;249(1):139-47.
- [9] Bourhy P, Vray M, Picardeau M. Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol.* 2013;62(Pt 6):822-7.
- [10] Trombert-Paolantoni S, Thomas P, Hermet F, Clairet V, Litou N, Maury L. Dépistage de la leptospirose : performance de la trousse Sérion Elisa Classic *Leptospira* IgM®. *Pathol Biol (Paris).* 2010;58(1):95-9.
- [11] Picardeau M, Bourhy P. Centre national de référence de la leptospirose. Rapport d'activité. Année 2011. Paris: Institut Pasteur; 2012. 67 p. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [12] Surveillance de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie et région du Pacifique insulaire. In : Rapport d'activités 2010 INPC. Nouméa: Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie. p. 50-7. http://isengard.pasteur.nc/wp-content/uploads/2012/08/2010_complet.pdf
- [13] Cire Océan Indien. Surveillance de la leptospirose à La Réunion : bilan 2011. *Point Épidémiologique.* 2012;(5):1-3. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Points-epidemiologiques/Tous-les-numeros/Ocean-Indien/2012/Surveillance-de-la-leptospirose-a-la-Reunion-en-2010.-Point-epidemiologique-au-18-janvier-2011>
- [14] Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. Surveillance de la leptospirose à La Réunion, 2004-2008 : possible impact de l'épidémie de chikungunya sur la létalité de la leptospirose en 2006. *Bulletin de veille sanitaire de La Réunion et de Mayotte.* 2009;(2):5-8. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Ocean-indien-Reunion-Mayotte/Bulletin-de-veille-sanitaire-de-la-Reunion-et-Mayotte-n-2-Novembre-2009>
- [15] Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of human leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS One* 6(5):e20377.
- [16] Katz AR, Buchholz AE, Hinson K, Park SY, Effler PV. Leptospirosis in Hawaii, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(2):221-6.
- [17] Haute Autorité de santé. Diagnostic biologique de la leptospirose. Saint-Denis: HAS; 2011. 16 p. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biological_de_la_leptospirose_-_texte_court_2011-08-05_12-35-31_267.pdf
- [18] Pan American Health Organization. State of the art in the prevention and control of dengue in the Americas. Meeting Report (28-29 May 2014, Washington, DC). 81 p. <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31171>

Citer cet article

Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, *et al.* Sous-estimation de l'incidence de la leptospirose dans les Antilles françaises. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(8-9):161-7. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_5.html

LA LEPTOSPIROSE HUMAINE EN GUYANE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES

// HUMAN LEPTOSPIROSIS IN FRENCH GUIANA: CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES

Loïc Epelboin^{1,2} (epelboincrh@hotmail.fr), Paul Le Turnier¹, Mathieu Picardeau³, Roxane Schaub^{2,4}, Marion Petit-Sinturel⁵, Nicolas Villemant⁶, Sabine Trombert-Paolantoni⁷, Alain Berlioz-Arthaud⁸, Sylvie Bisser⁸, Emilie Mosnier^{1,2,9}, Vanessa Ardillon⁴, Anne Jolivet¹⁰, Magalie Demar^{2,11}, Mathieu Nacher^{2,4}, Pascale Bourhy³, Felix Djossou^{1,2}

¹ Unité des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

² Equipe EA 3593, Écosystèmes amazoniens et pathologie tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

³ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ Centre d'investigation clinique (CIC Inserm 1424), Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane française

⁵ Cellule d'intervention en région Guyane, Santé publique France, Cayenne, Guyane, France

⁶ Institut de géographie (UFR08), Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, Paris, France

⁷ Laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise, France

⁸ Laboratoire de biologie médicale, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

⁹ Centres délocalisés de prévention et de soins, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

¹⁰ Département de santé publique, Centre hospitalier de l'Ouest guyanais Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, Guyane, France

¹¹ Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

Soumis le 06.01.2017 // Date of submission: 01.06.2017

Résumé // Abstract

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Le climat chaud et humide de la zone intertropicale est particulièrement propice à son expansion. En Guyane, département français situé au nord-est du continent sud-américain, en région amazonienne, elle semble rare. L'objectif de cet article est de récapituler l'état des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de leptospirose humaine en Guyane et de discuter les perspectives pour en améliorer la surveillance.

Les publications sur la leptospirose en Guyane sont rares et anciennes, datant des années 1940-1995. Les rapports annuels du Centre national de référence de la leptospirose (CNR, Institut Pasteur de Paris) montrent un nombre annuel de cas assez stable entre 1996 et 2012, variant de 6 à 18 selon les années, avec une augmentation importante de 2013 à 2015 : respectivement 36, 92 et 67 cas par an. Une étude rétrospective menée récemment sur les cas survenus entre 2007 et 2014, identifiés avec des critères diagnostiques très stricts, a comptabilisé 72 cas sur le département, parmi lesquels 12 (16,7%) cas graves et 3 (4,2%) décès. La maladie touchait principalement des hommes (86,1%) âgés de 20 à 49 ans (63,9%).

Il est probable que la leptospirose soit une maladie négligée dans la région, du fait de l'absence d'outils diagnostiques rapidement disponibles, de la méconnaissance des cliniciens de cette pathologie et de la présence de nombreuses autres pathologies à symptômes cliniques similaires en phase aiguë (paludismes, arboviroses, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne). La mise en place d'études de plus grande ampleur est nécessaire pour connaître le véritable impact de cette maladie en Guyane.

Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by the bacteria of the genus Leptospira. The warm and wet climate of the intertropical zone is particularly favorable with its expansion. In French Guiana, a French territory located at the North-East of the South American continent in Amazonian area, it seems to be rare. The objective of this article is to make the inventory of current knowledge on the epidemiology of human leptospirosis in French Guiana, and to discuss the prospects concerning this disease and improve its surveillance. Publications on leptospirosis in French Guiana are rare and old, and date from 1940 to 1995. The annual reports of the National Reference Centre of Leptospirosis (NRC, Pasteur Institute) show a quite stable annual number of cases, varying from 6 to 18 between 1996 and 2012, depending on the year, with a significant increase from 2013 to 2015, respectively 36, 92 and 67 cases a year. A retrospective study conducted recently on the cases which occurred between 2007 and 2014 with very strict inclusion criteria, identified 72 cases on the territory, among whom 12 (16.7%) severe cases and 3 (4.2%) deaths. The disease affects mainly men (86.1%) aged between 20 and 49 years (63.9%). It is probable that leptospirosis is a neglected disease in the region, due to the absence of quickly available diagnostic tools, the lack of awareness of clinicians on this pathology, and the existence of many other infectious agents with similar clinical presentations during acute episodes (such as malaras, arboviruses, Q fever and Amazonian toxoplasmosis). The implementation of larger studies is necessary to know the true burden of this disease in French Guiana.

Mots-clés : Leptospirose, *Leptospira*, Zoonose, Maladie tropicale négligée, Épidémiologie, Guyane française
// Keywords: Leptospirosis, *Leptospira*, Zoonosis, Neglected tropical disease, Epidemiology, French Guiana

Introduction

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries de l'ordre des spirochètes et du genre *Leptospira*. Vingt-deux espèces sont décrites, une trentaine de sérogroupes et plus de 300 sérovars¹. Cette zoonose est particulièrement fréquente en zone intertropicale².

La leptospirose est considérée comme un problème de santé publique en Nouvelle-Calédonie, Wallis et Futuna et Polynésie française^{3,4}, à La Réunion et Mayotte^{5,6} et aux Antilles françaises (Guadeloupe et Martinique)⁷.

En Guyane, département français d'Amérique situé sur la côte nord-est du continent sud-américain, en région amazonienne, la leptospirose a longtemps été considérée comme anecdotique, bien que des données récentes semblent montrer qu'elle y est probablement plus fréquente qu'admis jusqu'alors⁸. L'objectif de cet article est de faire un état des lieux des connaissances sur la leptospirose en Guyane, sur la base de différents travaux menés par un groupe de travail incluant des chercheurs des Centres hospitaliers (CH) de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, de l'Institut Pasteur de la Guyane et du Centre national de référence de la leptospirose (CNR) à l'Institut Pasteur de Paris. Sont récapitulés ici une revue exhaustive de la littérature ancienne, une analyse des rapports annuels du CNR et une étude rétrospective menée dans les CH de Cayenne et de l'Ouest guyanais.

Données épidémiologiques connues sur la leptospirose humaine en Guyane

Données historiques

La première publication sur un cas de leptospirose en Guyane date de 1940⁹. Les publications ultérieures, entre 1940 et 1980, rapportaient des petites séries de cas, principalement à Cayenne¹⁰⁻¹⁵, puis deux séries de 22 et 11 patients à Saint-Laurent du Maroni, respectivement en 1986 et 1995, dont la dernière concernait exclusivement des femmes enceintes¹⁶⁻¹⁸. Ainsi, entre 1940 et 1995, 72 cas de leptospirose humaine biologiquement confirmés et hospitalisés ont été répertoriés en Guyane⁸. Les femmes y étaient plus fréquemment représentées qu'habituellement retrouvé dans la littérature, avec un sex-ratio homme/femme de 1,8 (30 hommes pour 17 femmes), probablement en raison de la série spécifique de femmes enceintes¹⁶. L'âge médian des patients était de 29 ans (Q25-Q75: 24-39 ; min-max : 3-63 ans). Le sérotype a pu être identifié pour 54 cas, parmi lesquels *Icterohaemorrhagiae* était le plus fréquemment retrouvé (43/54 cas). Cependant, de nombreux autres sérogroupes étaient également rapportés. La létalité était de 14%, avec 7 décès parmi les 50 patients pour lesquels l'information était disponible. L'étude portant sur 11 cas de leptospirose pendant la grossesse relevait plus de 50% de décès fœtaux¹⁶.

Données du CNR

Le CNR de la leptospirose publie chaque année, depuis 1996, un rapport sur le nombre de cas et

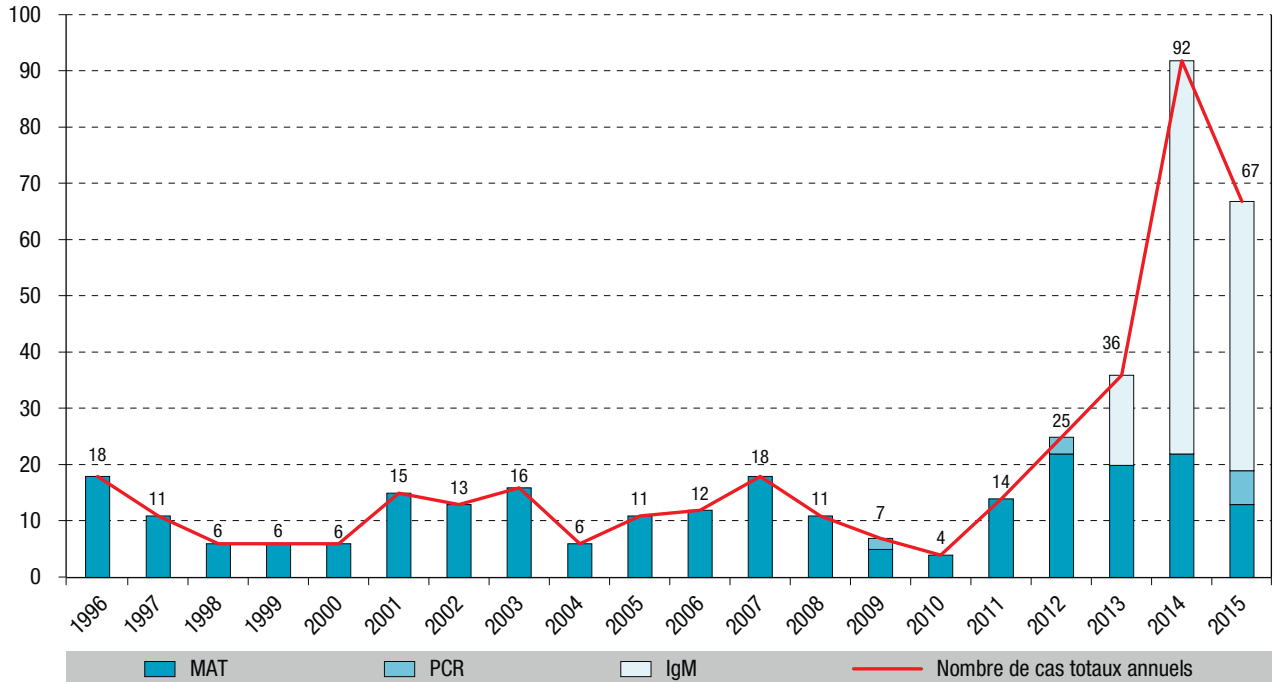
la répartition des espèces et sérogroupes pour chaque département français, outre-mer compris. Les données guyanaises ont été colligées et rapportées au nombre d'habitants fourni par les chiffres du recensement de l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Elles indiquent une incidence annuelle relativement stable entre 1996 et 2011, avec un nombre de cas variant, selon les années, de 6 à 18, soit des taux d'incidence de 4 à 10 pour 100 000 habitants par an (figure 1)^{8,19}. Une nette augmentation des cas est observée à partir de 2012, leur nombre annuel passant de 25 en 2012 à 36 en 2013, puis 92 en 2014, soit une incidence annuelle de, respectivement, 11, 15 et 39 pour 100 000 habitants par an. Avec de tels chiffres, la Guyane devient l'un des territoires où l'incidence de la leptospirose est parmi les plus élevées au monde². Cette augmentation de l'incidence est à interpréter à l'aune d'une plus grande disponibilité des techniques diagnostiques, notamment l'envoi plus fréquent pour diagnostic précoce par *Polymerase Chain Reaction* (PCR), réalisée en laboratoire privé en France métropolitaine, et l'utilisation de la technique Elisa IgM, disponible depuis 2012 à l'Institut Pasteur de Guyane. L'augmentation du nombre des cas à partir de 2013 est principalement due à un plus grand nombre de tests positifs en Elisa IgM, non confirmés par MAT (test de micro-agglutination) au CNR. Cette discordance peut être interprétée sous deux angles différents : excès de sensibilité du test IgM ou défaut de sensibilité du test MAT. Ainsi, un titre d'IgM positif ne signe pas le diagnostic de leptospirose car ce test, très sensible, a une spécificité variant de 60% à 82% selon le kit utilisé²⁰. Il existe probablement des phénomènes d'immunité croisée, et une augmentation du titre d'IgM anti-leptospire est observée au cours d'infections telles que la dengue ou la fièvre Q. À l'inverse, le MAT est une technique qui peut être mise en défaut, notamment à la phase précoce, où une augmentation des IgM précède la positivation du MAT. Enfin, cette discordance entre IgM et MAT suggère l'existence de sérogroupes inconnus en Guyane, non détectés par le MAT. Si *Icterohaemorrhagiae* est le sérotype le plus représenté avec 34% des identifications en MAT, 17 autres sérogroupes ont été identifiés depuis 1996, traduisant une grande diversité (figure 2).

Étude rétrospective 2007-2014

Une étude rétrospective transversale multicentrique a été menée sur la période 2007-2014 dans les CH de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, afin de déterminer les particularités épidémiologiques et clinico-biologiques des patients atteints de leptospirose en Guyane²¹. Les patients ont été identifiés à partir des résultats positifs au CNR et au laboratoire Cerba sur la période d'étude, puis les données épidémiologiques et cliniques ont été obtenues en consultant les dossiers médicaux des deux hôpitaux. Les critères d'inclusion ont été très stricts. Les cas potentiels de leptospirose ont été identifiés en combinant les résultats sérologiques (Elisa IgM et MAT) et de biologie moléculaire (PCR) positifs.

Figure 1

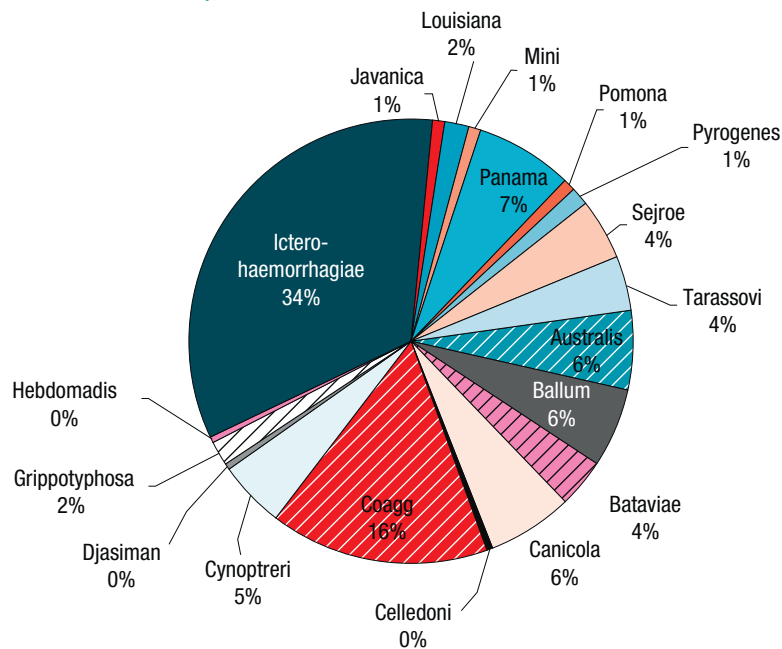
Évolution du nombre de cas annuels de leptospirose en Guyane selon les techniques diagnostiques utilisées par le Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur de Paris), 1996-2015



MAT : Test de microagglutination ; IgM : diagnostic par sérologie Elisa IgM ; PCR : Polymerase Chain Reaction.
Source : réf [8].

Figure 2

Répartition des sérogroupes et séovars de Leptospira en Guyane, données du Centre national de référence de la leptospirose (Institut Pasteur de Paris), 1996-2015



Coagg : coagglutinines.
Source : réf [8].

Une sélection de chaque dossier a été réalisée et les cas ont été classés en trois groupes :

- cas certains : PCR positive dans un échantillon biologique, ou séroconversion MAT ≥ 200 , ou séroascension MAT avec multiplication du titre par 4, ou titre MAT ≥ 400 sur au moins un prélèvement ;
- cas probable : Elisa IgM > 800 et titre MAT ≥ 100 sur au moins une sérologie, ou séroconversion IgM avec MAT ≥ 100 sur au moins une sérologie, ou séroconversion MAT avec titre maximal à 100 ;
- ont été exclus les cas peu probables : séroconversion MAT ≤ 100 sans Elisa IgM Pasteur

significatif au CNR et/ou avec un autre diagnostic prouvé, ainsi que les patients pour lesquels aucun dossier médical n'était disponible.

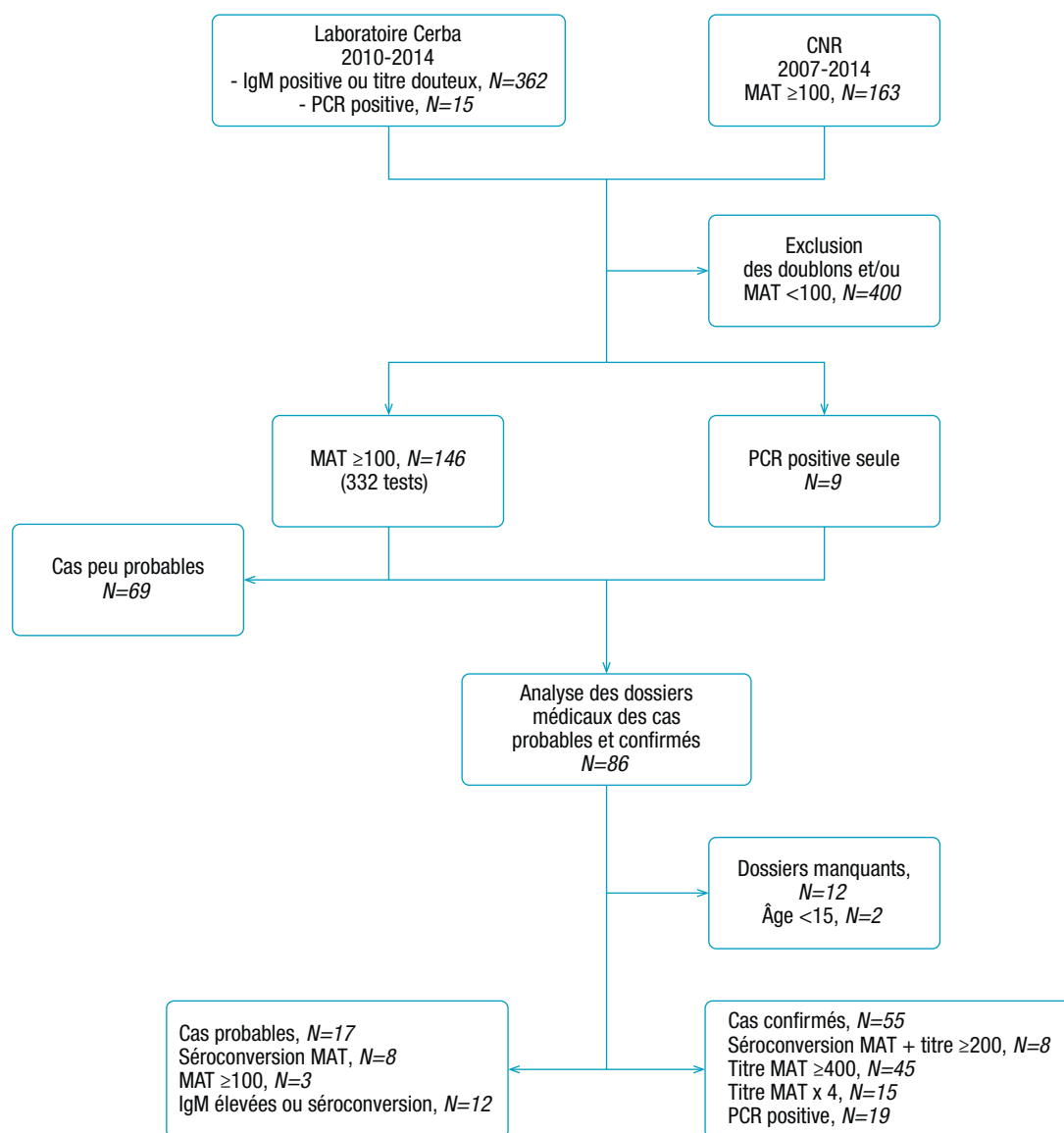
Soixante-douze patients ont été retenus, dont 17 cas probables et 55 cas certains, répartis en 70 patients du CH de Cayenne et 2 du CH de l'Ouest guyanais (figure 3). Le nombre annuel de cas de leptospirose retenus dans cette étude rétrospective est inférieur aux chiffres fournis par le CNR, qui retrouvait pour les années 2012, 2013 et 2014, respectivement 25, 36 et 92 cas, alors que l'étude n'en a retenu, respectivement, que 14, 16 et 12. Cette discordance entre les résultats de l'étude rétrospective et les données publiées par le CNR résulte des critères d'exclusion, très stricts. Cette étude retrouve néanmoins la tendance à l'augmentation du nombre de cas de leptospirose en Guyane, qui peut s'expliquer par une recherche plus systématique de la maladie et par les nouvelles techniques diagnostiques, comme cela

a été observé dans les autres DOM-TOM. Cependant, pour prouver cette augmentation il faut utiliser un titre MAT >400 en zone de forte incidence, un titre test Elisa IgM supérieur à 400 suivi d'un test MAT de confirmation ou mieux la PCR. Or le titre MAT >100 utilisé ici était celui d'une zone de faible incidence.

Parmi ces patients, 62 (86,1%) étaient des hommes (sex-ratio H/F=6,2), d'âge médian 39 ans (Q25-Q75: 29-50,3 ; min-max 16-82) et les patients âgés de 20 à 49 ans représentaient 63,9% des cas (figure 4). Pour les patients pour lesquels les données étaient disponibles, 40/66 (61%) étaient nés à l'étranger et, parmi les 26 nés en France, 9 (14%) étaient nés en métropole et 17 en Guyane ou aux Antilles françaises. Les patients nés au Brésil étaient fortement représentés, avec presque 25% des cas. La majorité des patients résidait à Cayenne et ses environs, soit 45/72 (63%), suivie de Maripasoula (8/72, 11%) et de Saint-Laurent du Maroni (4/72, 6%) (figure 5).

Figure 3

Diagramme de flux de l'étude rétrospective 2007-2014 de cas de leptospirose, hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane



IgM : sérologie Elisa IgM ; PCR : *Polymerase Chain Reaction* ; MAT : Test de micro-agglutination ; CNR : Centre national de référence de la leptospirose.

Figure 4

Répartition selon la catégorie d'âge et le genre des 72 cas issus de l'étude rétrospective des hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane, 2007-2014

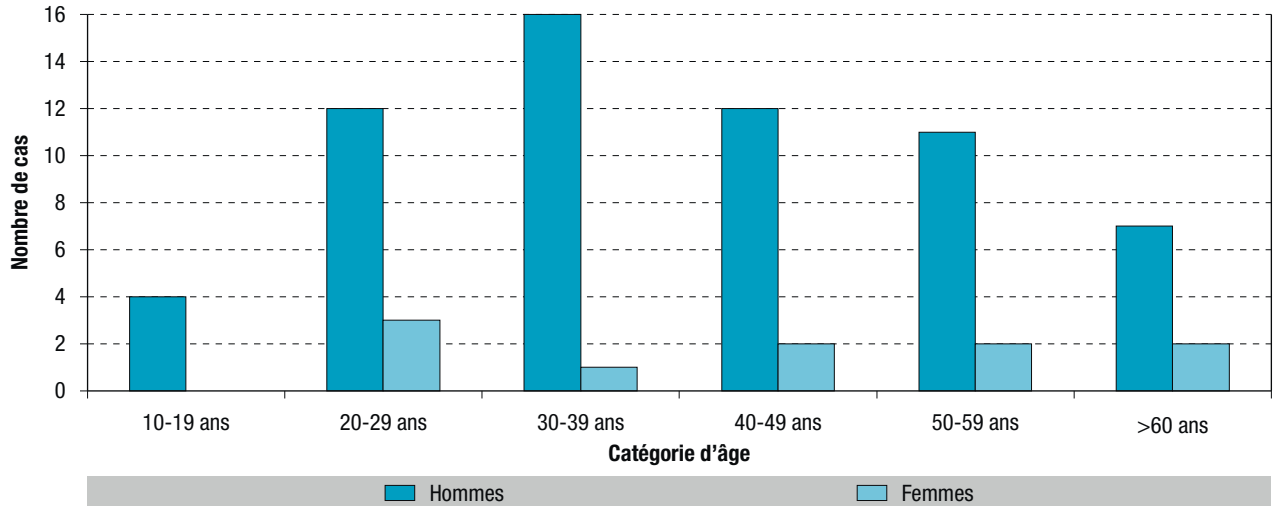
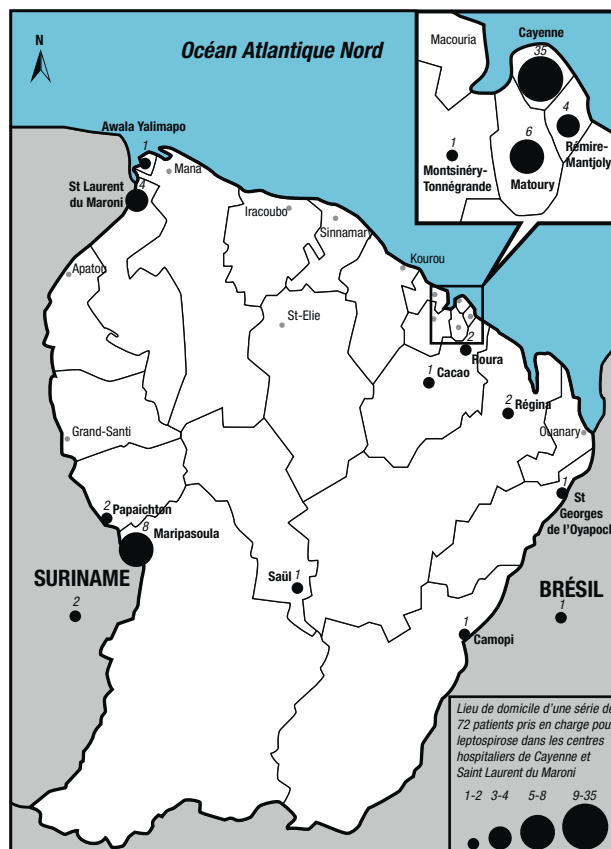


Figure 5

Lieu de domicile déclaré des 72 patients pris en charge dans les hôpitaux de Cayenne et de Saint-Laurent du Maroni, Guyane, sur la période de l'étude rétrospective 2007-2014



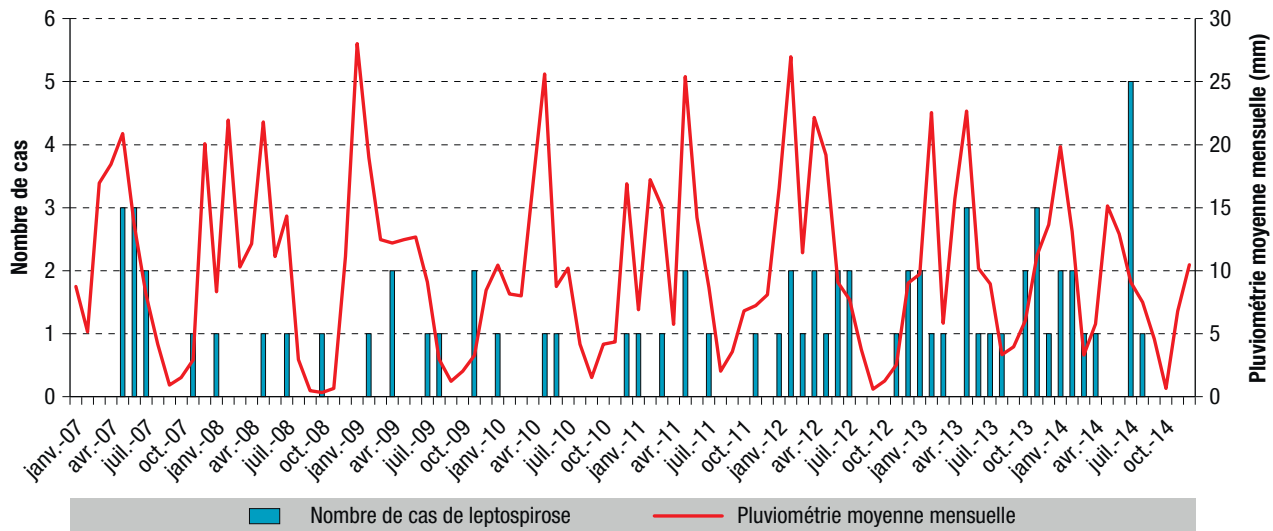
La répartition annuelle des cas était fortement et positivement corrélée à la pluviométrie (coefficient de corrélation de Spearman $\rho=0,287$, $p=0,0046$) (figures 6 et 7). Du fait du caractère rétrospectif de l'étude, les facteurs d'exposition étaient rarement disponibles. Cependant, une activité professionnelle à risque était retrouvée dans 64% (31/48) des cas,

notamment l'orpaillage⁽¹⁾ (12/31) et les travaux publics (7/31). Une activité extraprofessionnelle à risque était

⁽¹⁾ L'exploitation de l'or en Guyane est principalement celle de l'or alluvial, c'est-à-dire provenant des sédiments issus de l'érosion de la roche contenant originellement ce métal précieux, qui expose les orpailleurs à un contact permanent avec l'eau des rivières amazoniennes.

Figure 6

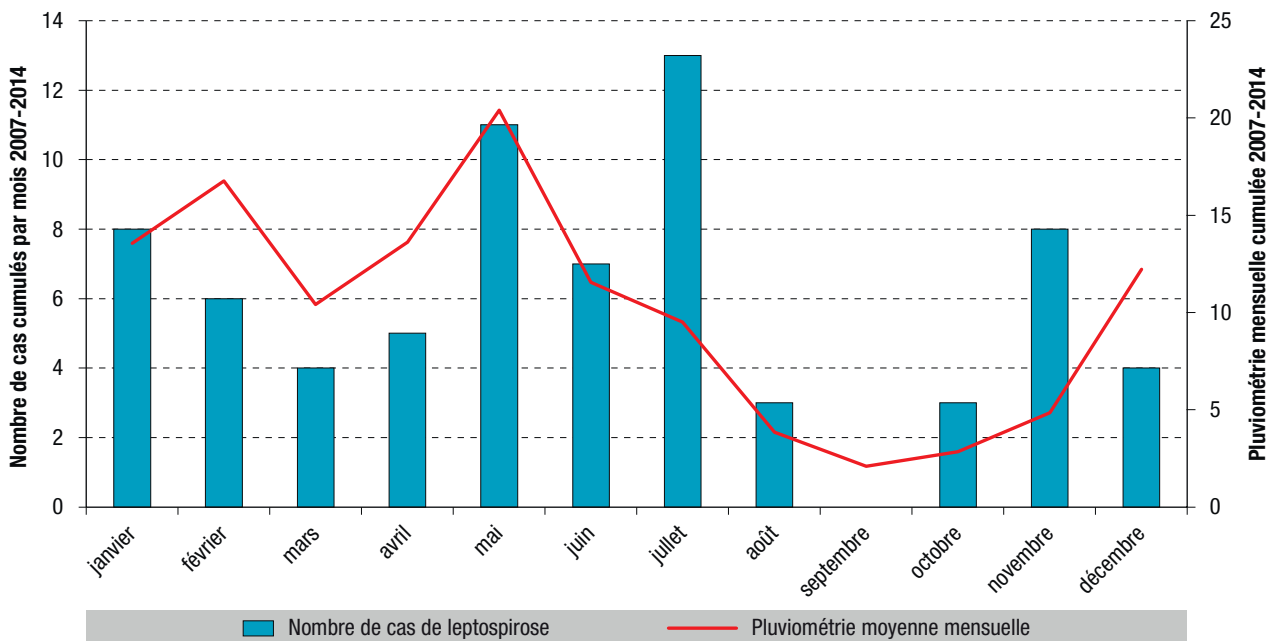
Courbe de survenue des cas au cours de l'étude rétrospective et pluviométrie mensuelle moyenne entre janvier 2007 et décembre 2014



Source : Station météo, aéroport Félix Éboué de Cayenne, Météo-France.

Figure 7

Répartition annuelle des cas de leptospirose et moyenne de la pluviométrie mensuelle entre 2007 et 2014



Source : Station météo, aéroport Félix Éboué de Cayenne, Météo-France.

rapportée dans 79% des cas (23/29), notamment la baignade en rivière forestière (13/16), la proximité de rongeurs avec le domicile (13/20), le jardinage (7/9) et les travaux d'entretien extérieurs (7/9).

Parmi les 72 cas identifiés, 62 (86%) avaient été pris en charge en hospitalisation, dont 12 (17%) en réanimation, avec des critères de gravité habituellement reconnus dans la littérature (utilisation d'amines vasopressives et/ou ventilation mécanique et/ou nécessité d'une épuration extra-rénale). Parmi les autres atteintes sévères, on notait une hépatite fulminante dans 2 cas (3%) et un syndrome

hémorragique majeur dans 2 cas (3%). L'atteinte pulmonaire était fréquente : les patients rapportaient de la toux dans 47% (32/70) des cas, une anomalie à l'auscultation était retrouvée dans 27% (19/71) des cas et une anomalie parenchymateuse était retrouvée chez 23 (36%) des 64 patients ayant bénéficié d'une radiographie thoracique. Trois personnes (4%) étaient décédées. Le diagnostic de leptospirose n'était évoqué à la prise en charge initiale que chez 14 patients, soit 20% des cas, mais 56 patients (78%) avaient reçu une antibiothérapie initiale, dont 85% par β -lactamines.

Particularités épidémiologiques de la leptospirose en Guyane

En Guyane française, territoire recouvert à 98% par de la forêt équatoriale²², toutes les conditions sont réunies pour le développement de la leptospirose, notamment un climat caractérisé par des pluies abondantes et des températures élevées toute l'année, la présence de nombreux cours d'eau et des contacts étroits avec les animaux domestiques et la faune sauvage, notamment lors d'activités en pleine nature telles que l'extraction d'or (orpaillage) et les activités scientifiques ou sportives^{23,24}. L'abondance des rongeurs réservoirs de la leptospirose en zone urbaine et la forte croissance démographique urbaine sont des facteurs favorisant supplémentaires²⁴.

Comme justement souligné dès 1940 par Floch et coll., la connaissance de cette infection est directement liée à l'intérêt qu'y porte la communauté médicale ainsi qu'aux moyens diagnostiques disponibles, et la leptospirose est probablement plus fréquente qu'il n'y paraît en Guyane⁹⁻¹¹. Aujourd'hui, la leptospirose est reconnue comme un problème de santé publique majeur aux Antilles françaises, où elle a fait l'objet d'études et de développements techniques locaux, alors qu'elle est toujours considérée comme anecdotique en Guyane, où peu de moyens lui sont dédiés.

Il existe probablement une sous-estimation de l'incidence réelle de la leptospirose en Guyane. Les explications de ce phénomène sont multiples, d'ordre à la fois clinique et microbiologique. En effet, la leptospirose, dans sa forme non sévère, a une présentation clinique souvent aspécifique, associant de la fièvre à des douleurs multiples et, en biologie, un syndrome inflammatoire avec une atteinte rénale et hépatique inconstante et modérée. Les diagnostics différentiels apparaissent particulièrement nombreux en Guyane : paludismes à *Plasmodium falciparum* et *P. vivax*, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne, arboviroses épidémiques et/ou endémiques (dengue, chikungunya, Zika et arboviroses plus rares telles que les infections par les virus Tonate et Mayaro)²⁵⁻³⁰. La fièvre Q, infection bactérienne due à *Coxiella burnetii*, est le principal diagnostic différentiel de la leptospirose, de par son incidence très élevée en Guyane, probablement la plus élevée au monde, sa présentation pulmonaire dans plus de 90% des cas et ses caractéristiques cliniques et biologiques proches : fièvre, syndrome algique, frissons, absence de point d'appel évident à l'examen clinique et présence fréquente au bilan biologique d'une thrombopénie et d'une élévation de la CRP et des transaminases. Le diagnostic de leptospirose n'est que rarement évoqué par les soignants en première intention du fait d'un possible manque de sensibilisation à cette pathologie, contrairement aux diagnostics cités précédemment et recherchés en routine face à une fièvre. En outre, il est probable que des cas de leptospirose soient traités efficacement par l'antibiothérapie probabiliste devant un tableau infectieux non spécifique d'allure bactérienne.

Si le diagnostic microbiologique du paludisme et de la dengue peut être fait rapidement (frottis sanguin,

antigénémie NS1, tests diagnostiques rapides), il n'en est pas pour l'instant pas de même pour la leptospirose. La méthode diagnostique de référence à la phase aiguë (<7 jours) est la PCR, qui ne peut être réalisée actuellement dans le département, retardant la réception des résultats. À la phase plus tardive, le diagnostic repose sur un test commercial Elisa IgM, peu spécifique, mais dont le seuil peut être réajusté par les biologistes en fonction de l'épidémiologie locale, et confirmé jusqu'à récemment par MAT. Ce dernier test nécessite souvent d'être répété afin d'évaluer la cinétique du titre des anticorps avant d'affirmer ou non le diagnostic et d'identifier le séro-groupe responsable de l'infection.

Modalités de surveillance et perspectives

La leptospirose n'étant pas une maladie à déclaration obligatoire, les données fournies annuellement par le CNR représentent jusqu'à aujourd'hui l'unique dispositif de surveillance spécifique. Mais avec la multiplication des laboratoires réalisant les examens diagnostiques, notamment la PCR sur le sang et les IgM, passés récemment à la nomenclature (c'est-à-dire remboursés par l'Assurance maladie), et l'exclusion du MAT de la nomenclature, le rendant désormais à la charge du patient, les prélèvements seront envoyés de façon beaucoup moins systématique au CNR dont les données annuelles seront de moins en moins représentatives de la véritable incidence de la maladie.

Une étape essentielle pour bien estimer l'incidence de la maladie et pour un diagnostic rapide et optimal des patients est la disponibilité immédiate d'outils diagnostiques, notamment de la PCR, sur le département. Des acteurs de santé locaux et nationaux sont désormais impliqués dans plusieurs projets visant à améliorer la connaissance de la leptospirose et de son incidence en Guyane. Ils permettront de mettre en place un système de surveillance actif et pérenne. ■

Références

- [1] Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. EMC – Maladies infectieuses. 2012;9(1):1-12 [Article 8-039-Q-10].
- [2] Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global morbidity and mortality of leptospirosis: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(9):e0003898.
- [3] Berlioz-Arthaud A, Merien F, Baranton G. Bilan de cinq années de surveillance biologique de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005). Bull Soc Pathol Exot. 2007;100(2):133-8.
- [4] Coudert C, Beau F, Berlioz-Arthaud A, Melix G, Devaud F, Boyeau E, et al. La leptospirose humaine en Polynésie française : aspects épidémiologiques, cliniques et bactériologiques. Med Trop. 2007;67(2):137-44.
- [5] Pages F, Polycarpe D, Dehecq JS, Picardeau M, Caillere N, Jaffar-Bandjee MC, et al. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. Int J Environ Res Public Health. 2014;11(1):968-82.
- [6] Desvars A, Michault A, Bourhy P. Leptospirosis in the western Indian Ocean islands: what is known so far? Vet Res. 2013;44:80.

- [7] Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, *et al.* Underestimation of leptospirosis incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(4):e0004668.
- [8] Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, *et al.* La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes : état des connaissances en 2016. *Bull Soc Pathol Exot.* 2017; (sous presse).
- [9] Floch H, Goerger P, Tasque P. La spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 1940;33(1):42-9.
- [10] Tisseuil J. Contribution à l'étude de la spirochétose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot.* 1941;34(2):164-7.
- [11] Duchassin M, Lataste-Dorolle C, Silverie CR. Indice d'infection par *L. icterohaemorrhagiae* du rat de Cayenne. Quelques aspects épidémiologiques des leptospiroses en Guyane Française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1965;58(2):170-6.
- [12] Floch H, Taillefer-Grimaldi J, de Lajudie P. Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini.* 1946;(129):1-9.
- [13] Floch H, Taillefer-Grimaldi J. Cinq autres observations de leptospirose ictéro-hémorragique en Guyane Française. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini.* 1946;(141):1-4.
- [14] Mailloux A. Les leptospiroses humaines dans les D.O.M. – T.O.M. 10 années de bilans immunologiques (1970-1979). *Bull Soc Pathol Exot.* 1980;73(3):229-38.
- [15] Mailloux M. Sur un cas de leptospirose humaine à Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane Française). *Bull Soc Pathol Exot Filiales.* 1973;66(2):269-72.
- [16] Carles G, Montoya E, Joly F, Peneau C. Leptospiroses et grossesse : étude de 11 cas en Guyane Française. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1995;24(4):418-21.
- [17] Joly F, Ryner P, Carles G, editors. Les leptospiroses en Guyane Française : aspect épidémiologique et diagnostique, à propos de 22 cas en pathologie humaine. XX^e congrès international des médecins de langue française de l'hémisphère américain; 1986; Pointe-à-Pitre, Guadeloupe.
- [18] Ryner P. La leptospirose dans la région de Saint-Laurent du Maroni (Guyane Française). Étude des 18 cas relevés entre 1979 et 1984 [Diplôme d'état de docteur en médecine]. Bordeaux: Université de Bordeaux II; 1986.
- [19] Centre national de référence de la leptospirose. Rapport annuel d'activité. Année d'exercice 2013. Paris: Institut Pasteur; 2014. 79 p. <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
- [20] Trombert-Paolantoni S, Thomas P, Hermet F, Clairet V, Litou N, Maury L. Dépistage de la Leptospirose : performance de la trousse Sérion Elisa *classic* Leptospira IgM[®]. *Pathol Biol.* 2010;58(1):95-9.
- [21] Le Turnier P, Epelboin L, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, *et al.* 0368. Human leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014). 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 9-12 April 2016, Amsterdam, Netherlands.
- [22] Food and Agriculture Organization of the United Nations. Global Forest Resources Assessment. Main Report. Rome: FAO Forestry Paper 163; 2010. 376 p. <http://www.fao.org/docrep/013/i1757e/i1757e.pdf>.
- [23] Hammond DS, Gond V, de Thoisy B, Forget PM, DeDijn BP. Causes and consequences of a tropical forest gold rush in the Guiana Shield, South America. *Ambio.* 2007;36(8):661-70.
- [24] De Thoisy B, Richard-Hansen C, Goguillon B, Joubert P, Obstancias J, Winterton P, *et al.* Rapid evaluation of threats to biodiversity: human footprint score and large vertebrate species responses in French Guiana. *Biodivers Conserv.* 2010;19(6):1567-84.
- [25] Epelboin L, Chroboczek T, Mosnier E, Abboud P, Adenis A, Blanchet D, *et al.* L'infectiologie en Guyane : le dernier bastion de la médecine tropicale française. *La Lettre de l'Infectiologue.* 2016;31(4):136-68. <https://hal-univ-guyane.archives-ouvertes.fr/inserm-01407150/document>
- [26] Epelboin L, Chesnais C, Boullé C, Drogoul AS, Raoult D, Djossou F, *et al.* Q fever pneumonia in French Guiana: high prevalence, risk factors and prognostic score. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):67-74.
- [27] Epelboin L, Nacher M, Mahamat A, Pommier de Santi V, Berlioz-Arthaud A, Eldin C, *et al.* Q fever in French Guiana: Tip of the iceberg or epidemiological exception? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004598.
- [28] Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, *et al.* Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(9): e2420.
- [29] Mutricy R, Epelboin L, Martinez-Lorenzi E, Calciatti E, Matheus S, Blanchet D, *et al.* Spécificités clinico-biologiques comparées à la dengue d'une arbovirose guyanaise méconnue : le virus Tonate. *Med Mal Infect.* 2016;46(4 Suppl 1):107.
- [30] Mutricy R, Epelboin L, Mosnier E, Matheus S, Djossou F, Rousset D. Caractéristiques clinico-biologiques d'une arbovirose méconnue en Guyane française : le virus Mayaro. *Med Mal Infect.* 2016;46(4 Suppl 1):106

Citer cet article

Epelboin L, LeTurnier P, Picardeau M, Schaub R, Petit-Sinturel M, Villemant N, *et al.* La leptospirose humaine en Guyane : état des connaissances et perspectives. *Bull Epidémiol Hebd.* 2017;(8-9):168-75. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_6.html



VetAgro Sup

Campus Vétérinaire
de Lyon

Ministère de l'Agriculture et de l'Agro-Alimentaire et de la Forêt

Institut d'enseignement supérieur et de recherche
en alimentation, santé animale, sciences agronomiques et de l'environnement



Laboratoire des Leptospires

Rapport de l'activité diagnostic « Leptospirose » VetAgro Sup, Campus Vétérinaire (ENVL) N°10

2017

Pr. Angeli KODJO
Pr. Pierre DEMONT

Laboratoire des Leptospires
1 avenue Bourgelat, 69280 Marcy l'Étoile
www.vet-lyon.fr/leptospirose
labolepto@vetagro-sup.fr

Laboratoire : 04 7887 2555
Pr Kodjo Angeli : 047887 2688
Pr Demont Pierre : 047887 2552



Sommaire

Faits notifiables	page 3
1 - Présentation du laboratoire	page 4
2 - Données générales	page 4
3 - Origine des souches utilisées	page 5
4 – Résultats	page 6
4– 1 Motifs des analyses	page 6
4 – 2 Panel des sérogroupes utilisés	page 6
4 – 3 Résultats annuels	page 8
4 – 4 Etude par espèce	page 11
Conclusion	page 17
Annexes	page 18

Laboratoire des Leptospires

Rapport d'activité Diagnostic – Implications en Recherche

Faits notifiables

- **Activité :** Activité séro en croissance de 20.30% dans un contexte difficile
 Activité PCR en baisse de 29.5%

- **Travaux de recherche en cours :**
 - « Covalept », Fin des travaux
 - Travaux de thèse de Aurélie MARQUEZ (dernière année)
 - Développement d'un test moléculaire original pour le sérogroupage des Leptospires

- **Publications 2017:**
 - * Pet rodents as possible risk for leptospirosis, Belgium and France, 2009 to 2016.
 - * Serogroups and genotypes of Leptospira spp. strains from bovine aborted foetuses.
 - * Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospire.
 - * Leptospirose canine, série de 4 publications dans le Numéro 52 de PratiqueVet 2017.

- **Encadrement de la recherche :**
 - * Accueil de Aurélie Marquez, nouvelle doctorante

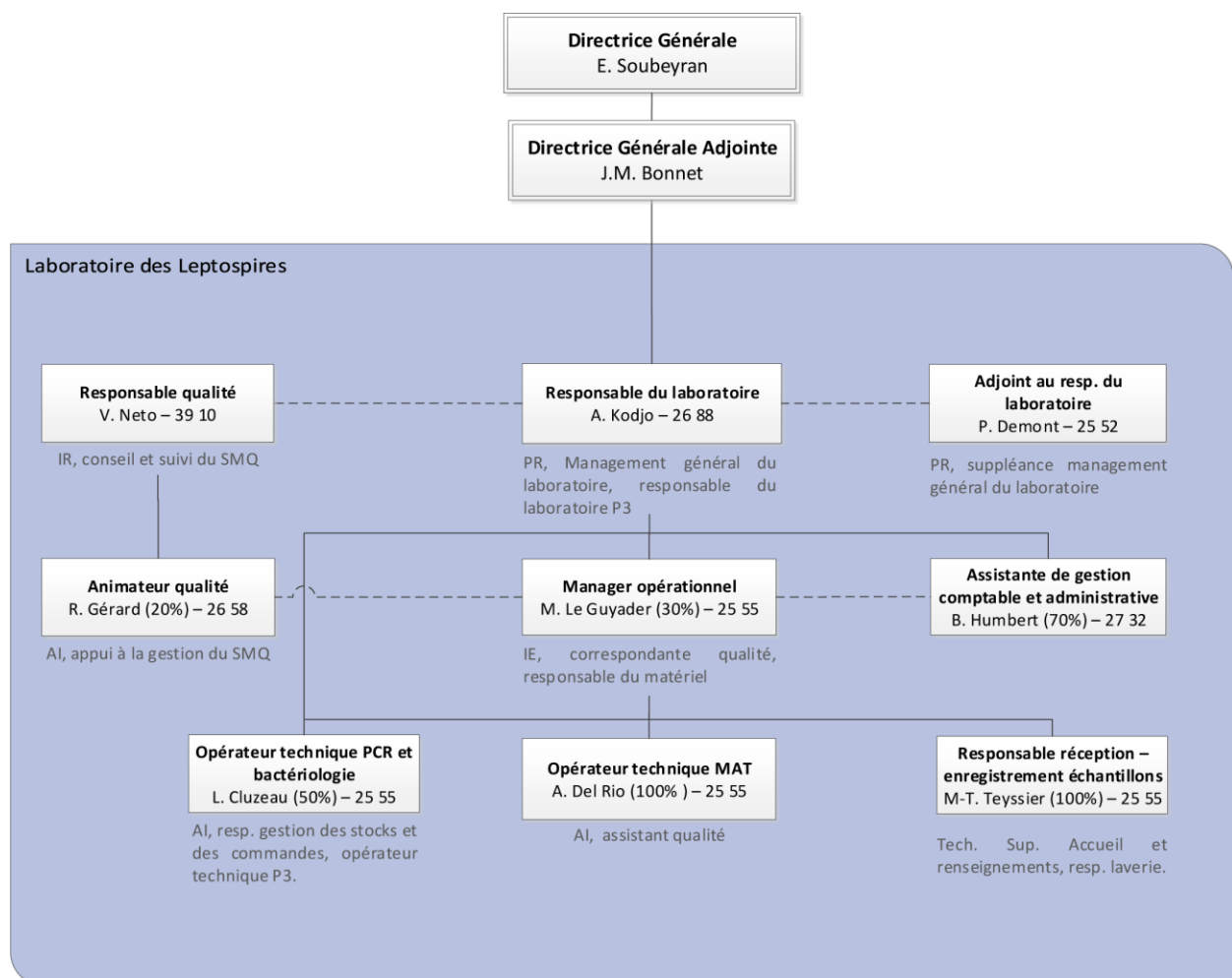
- **Tests Interlaboratoires :**
 - CNR, Paris- CODA CERVA, Bruxelles – KIT, Amsterdam– VETAGRO, Marcy. Résultats conformes.

- **Assurance Qualité**
 - Accueil de Robert GERARD, manager Qualité.

1 - Présentation du laboratoire

L'activité « Diagnostic Leptospirose » est intégrée au laboratoire de diagnostic bactériologique en complément d'une activité d'appui technique (diagnostic, expertise, conseil en bactériologie vétérinaire). Les domaines relatifs aux activités de recherche, (y compris celles sur les Leptospires), s'inscrivent dans le cadre de l'Unité Propre de Recherche « Rongeurs Sauvages », Unité sous contrat INRA 1233. Le présent document concerne principalement l'activité « Diagnostic de la Leptospirose ». Quelques informations sur les prolongements en recherche seront données en complément. L'équipe a la composition et les activités suivantes :

Organigramme



Voir les contacts en annexe.

2 - Données générales

Le bilan des analyses sérologiques présenté concerne les sérums d'animaux reçus dans le cadre d'une démarche diagnostique, qu'il s'agisse d'individus isolés, de cheptels ou groupes d'animaux.

Sur le plan technique, les analyses sont effectuées par le test de référence ou test de microagglutination (MAT) réalisé avec des souches de référence vivantes. Les souches

employées sont entretenues et cultivées au laboratoire. Selon les procédures du laboratoire, elles sont utilisées vivantes dans un délai de 7 jours maximum après la mise en culture.

3 – Liste et origine des souches utilisées

Tableau 1 : Liste des souches utilisées pour le diagnostic de la leptospirose

Nom du séro groupe	Abréviation du séro groupe	Nom du sérovar	Souche	Origine*
ICTEROHAEMORRHAGIAE	IH	Icterohaemorrhagiae	19	ENVN
		Icterohaemorrhagiae	RGA	CNR
		Copenhagani	Wijnberg	CNR
AUSTRALIS	AUS	Muenchen	Munchen C 90	CNR
		Australis	Ballico	KIT
		Bratislava	Jez-Bratislava	CNR
AUTUMNALIS	AUT	Autumnalis	Akiyami A	CNR
		Bim	1051	CNR
BALLUM	BAL	Castellonis	Castellon 3	CNR
BATAVIAE	BAT	Bataviae	Van Tienen	CNR
CANICOLA	CAN	Canicola	Hond Utrecht IV	CNR
GRIPPOTYPHOSA	GRIP	Grippotyphosa	Moskva V.	CNR
		Vanderhoedoni	Kipod 179	CNR
HEBDOMADIS	HEB	Kremastos	Kremastos	CNR
		Hebdomadis	Hebdomadis	CNR
JAVANICA	JAV	Javanica	Veldrat Bataviae 46	CNR
PANAMA	PAN	Panama	CZ 214 K	CNR
		Mangus	TRVL/CAREC137774	CNR
POMONA	POM	Pomona	Pomona	CNR
PYROGENES	PYR	Mozdok	5621	CNR
		Pyrogenes	Salinem	CNR
SEJROE	SEJ	Sejroe	M84	CNR
		Saxkoebing	Mus 24	CNR
		Hardjo	Hardjoprajitno	CNR
TARASSOVI	TAR	Tarassovi	Perepelitsin	CNR

ENVN : Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes ; Centre National de Référence Institut Pasteur-Paris ; KIT, Royal Tropical Institute, Amsterdam.

Des souches représentant un exemplaire de chaque espèce génomique de *Leptospira* acquises auprès du CNR sont également disponibles. Elles sont habituellement utilisées dans le cadre des travaux de recherche et peuvent également être utilisées ponctuellement pour le diagnostic.

4 – Résultats

4 – 1 Motifs des analyses :

Pour les animaux de sport et de loisir (Chien et Cheval) les demandes sont émises lors d'évolution d'une maladie d'expression aiguë et de plus en plus fréquemment chez le chien lors d'insuffisance rénale et/ou hépatique chroniques. Chez le cheval les demandes sont associées au syndrome d'uvéite récidivante, à un avortement ou plus simplement lors de la recherche des causes étiologiques d'un syndrome « baisse de forme ou baisse de performance ». Chez les animaux de production (Ruminants et Porcs), il s'agit généralement de rechercher les causes à l'origine de troubles de la reproduction (infertilité, avortements, retours en chaleurs...) et parfois dans le cadre de contrôle en vue d'échanges commerciaux.

4 – 2 Panel des sérogroupes utilisés et seuil de positivité selon les espèces animales.

Compte-tenu des données obtenues à la faveur des tests entre notre laboratoire et les autres laboratoires (tests interlaboratoires), il est apparu évident qu'un seuil de dilution initiale de 1/100^e des sérums est le seuil qui permet d'aborder le diagnostic de la leptospirose maladie. Chez le cheval cependant, compte-tenu des niveaux de production des anticorps post-infectieux, nous avons maintenu un seuil initial de dilution à 1/200. Les sérums sont ensuite dilués selon une progression de raison 2.

Les seuils définis ci-dessus sont abaissés lors de la recherche d'anticorps post-vaccinaux ou lors d'études épidémiologiques, notamment sur des sérums prélevés sur faune sauvage.

Pour toutes les espèces animales, nous avons également unifié les sérogroupes et sérovars à tester. Le panel de souches est donc le même pour toutes les espèces animale. Ainsi au quotidien, tous les sérogroupes mentionnés dans le tableau sont évalués vis-à-vis des sérums à analyser.

Sont évoqués ci-dessous quelques particularités en fonction des espèces animales.

Particularités du diagnostic chez les animaux de loisirs

Chien

La vaccination est couramment pratiquée dans cette espèce, et des anticorps vis-à-vis des sérogroupes vaccinaux traditionnels (*canicola-lcterohaemorrhagiae*) sont détectés, c'est pourquoi les résultats obtenus sont fournis ainsi qu'ils ont été interprétés au moment de leur édition compte-tenu de l'anamnèse. Des nouveaux sérovars vaccinaux intervenus au cours des années 2013 et 2014 sont maintenant pratiqués de manière fréquente. Ils incluent selon le fabricant le séro groupe Grippotyphosa (vaccin L3), et le séro groupe Australis (Vaccin L4). L'utilisation concomitante de ces 3 types de vaccin (L2 ; L3 ou L4) rend ainsi toute interprétation particulièrement ardue en l'absence de commémoratifs précis et complets. Par ailleurs, dans la très grande majorité des cas, le laboratoire se situe en deuxième ligne de sous-traitance, et les sérums sont reçus de manière anonyme. L'information relative à cette vaccination est

donc souvent absente. C'est pourquoi, nous utilisons un algorithme d'interprétation, de manière à exploiter les données générées.

Cheval

Le titre seuil de 200 est retenu pour le cheval car cette espèce développe une forte réponse humorale et est par ailleurs très exposée aux leptospires du fait de son mode de vie : la présence d'anticorps est donc fréquente dans cette espèce. Idéalement, le diagnostic devrait reposer sur une détermination de cinétique, mais cette cinétique est hélas peu souvent sollicitée.

Particularités du diagnostic chez animaux de production :

Pour les espèces de production (bovins, petits ruminants et porcs), les troubles de la reproduction sont observés alors que la réponse sérologique a souvent déjà été établie. Dans ce cas, les titres sont généralement faibles et à type essentiellement d'IgG. C'est pourquoi il est recommandé de faire un diagnostic de cheptel en incluant aux sérums issus des animaux présentant les troubles, les sérums de congénères asymptomatiques qui expriment mieux la réponse sérologique. Cette considération est généralement assez bien respectée pour les porcs et reste encore perfectible pour les bovins.

4 – 3 Résultats annuels

Au total, 11581 sérums ont été reçus au laboratoire dans le cadre d'un diagnostic d'infection leptospirosique.

Comparé à l'année précédente, le nombre total des demandes d'analyses est en hausse de 18 %. Cette hausse est particulièrement marquée pour les sérums porcins.

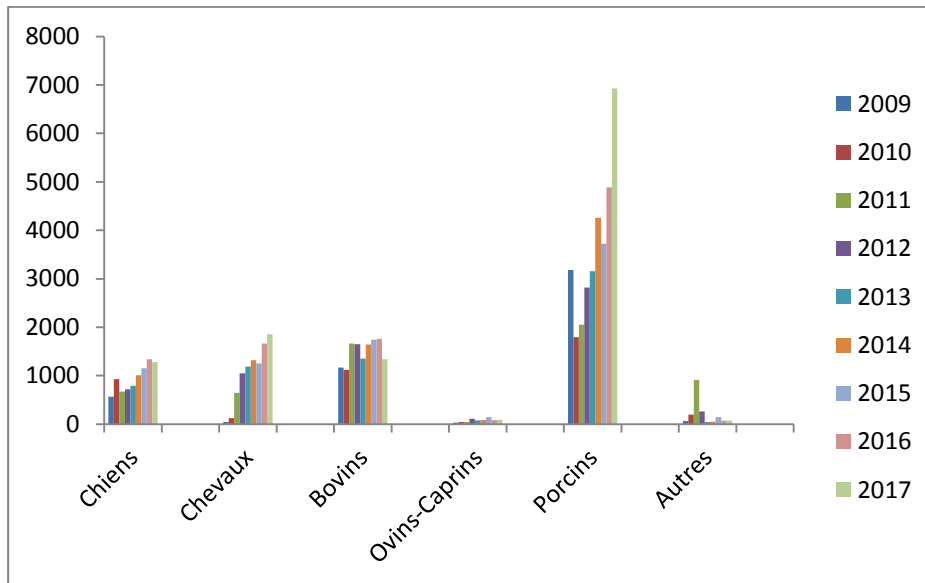
Tableau 2 : Synthèse annuelle

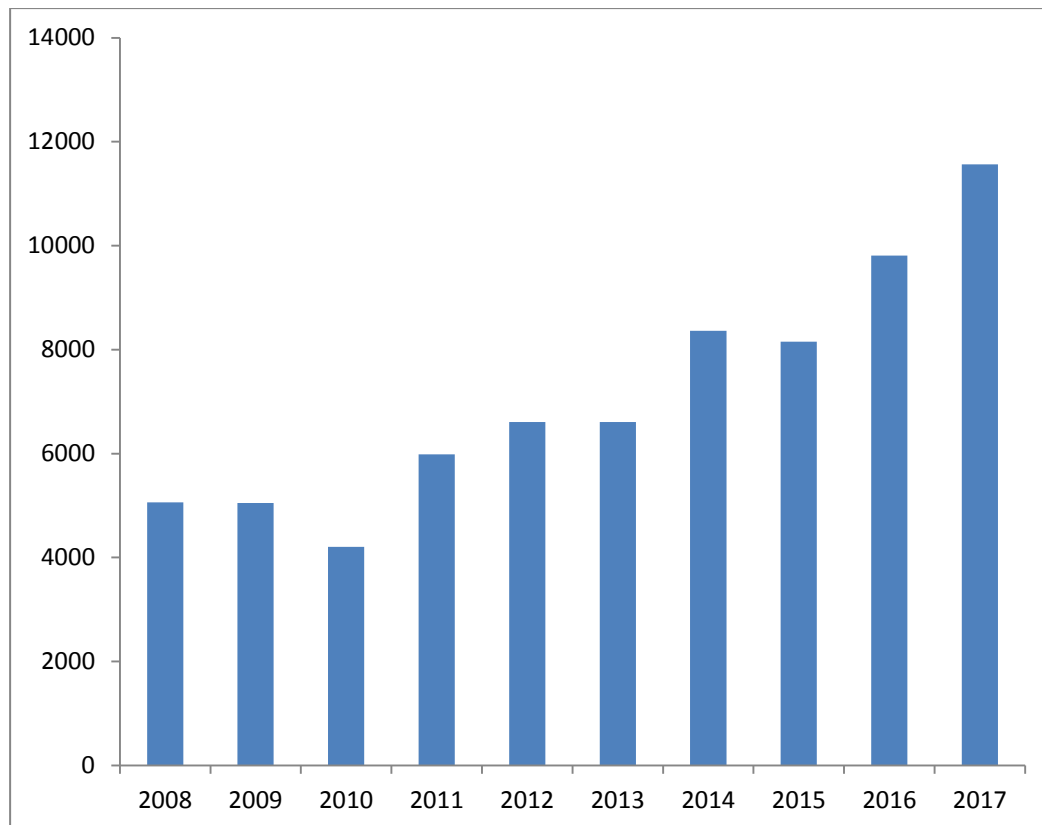
	Chiens	Cheval	Bovins	Ovins-Caprins	Porcs	Autres	Total
Dilution seuil	100	200	100	100	100	100	
Nombre de sérums testés	1282	1855	1336	93	6929	86 (rongeurs de laboratoire, chats et quelques animaux de zoo dont des singes)	11581
Nombre de sérums présentant significativement des anticorps à au moins un des sérogroupes testés	357 (27.8%)	910 (49%)	436 (232.6%)	18 (19.3)	1737 (25%)	2 (2 singes de zoo)	3272 (29.8%)
Pourcentage 2016	30.7	62.5	26	22.6	27.3		33.3% (28.3% en 2015)
Pourcentage 2015	37.4	56	28.3	12.8	17.9		
Pourcentage 2014	47.1	68	32.6	21	23.9		
Pourcentage 2013	40.7	76.4	34.9	60.8	21		
Pourcentage 2012	45.1	86	36.1	59.6	19.6		
Pourcentage 2011	45	87.3	31.2	41.3	15.2		

Evolution de l'activité

Tableau 3: Evolution générale de l'activité du laboratoire (diagnostic sérologique)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Chiens	184	633	564	928	670	720	793	1011	1156	1342	1282
Chevaux	30	61	44	126	642	1046	1187	1321	1250	1662	1855
Bovins	715	1261	1165	1122	1664	1646	1355	1642	1739	1763	1336
Ovins-Caprins	19	60	29	41	46	109	74	81	143	84	93
Porcins	1505	3035	3182	1793	2053	2818	3155	4255	3721	4887	6929
Autres	30	12	65	194	910	265	43	52	146	73	86
Total	2483	5062	5049	4204	5985	6604	6607	8362	8155	9811	11581





Synthèse des analyses PCR effectuées au laboratoire

Espèces	Nombre d'échantillons analysés	Nombre d'échantillons +
Chiens	109 (144)*	12 (30)
Chats	1 (0)	0 (0)
Chevaux	4 (4)	1 (2)
Porcins	0 (0)	0(0)
Bovins	23 (29)	3 (6)
Ovins-caprins	1 (0)	0 (0)
Rongeurs	4 (2)	2 (2)
Autres espèces	11 (1)	1 (0)
Total	154 (180)	19 soit 12.33% (40 ; 22%)

* Données 2016 entre parenthèses

Il faut noter une forte diminution des demandes d'analyse par PCR, alors que dans le même temps, la demande en sérologie montre une augmentation. Cette baisse d'activité PCR s'explique par 2 observations :

- D'une part, ce type d'analyse moléculaire est aujourd'hui largement répandu et pratiqué par de très nombreux laboratoires, le recours à un laboratoire spécialisé pour ce diagnostic est donc peu fréquent, contrairement à la sérologie par le MAT.
- D'autre part, les résultats obtenus par cette approche pour les animaux de production sont très décevants car beaucoup moins concluants que la sérologie: de ce fait, elle est très peu demandée par les praticiens.

4 – 4 Résultats par espèce :

- **Chiens (tableau 5)**

Le diagnostic sérologique dans cette espèce, correspond habituellement à une demande relative à des symptômes aigus (insuffisance rénale et/ou hépatique, gastro-entérite). A ces symptômes bien connus des praticiens, on note ces dernières années, que la leptospirose peut être associée à un syndrome d'apathie générale, et parfois à des hémorragies pulmonaires.

Quelques demandes sont également faites dans le cadre d'évolution de leptospirose subaiguë et/ou chronique sur un tableau d'insuffisance hépatique et/ou rénale. La sérologie dans ce cas peut objectiver un contact avec des Leptospires sans pour autant qu'il soit possible de dater ce contact. En conséquence, inférer ce contact à l'évolution chronique ne reste donc qu'une hypothèse parmi d'autres.

Nombre total de sérums de chien testés dans un cadre diagnostic sérologique: 1282

Nombre de chiens diagnostiqués atteints de leptospirose quel que soit le sérovar : 375 (soit 27.8%). L'évolution de la positivité (observable sur le tableau 2) montre clairement une progression de la diminution des cas (déjà observée l'année dernière). En effet, entre 2015 et 2017, la décroissance se situe autour de 10%. Incontestablement, l'introduction des nouveaux vaccins a une évolution très nettement favorable sur l'incidence de la leptospirose canine.

Ces données sont présentées de manière « interprétée » afin d'en faciliter la lecture: On parle donc bien de profils sérologiques significatifs ou pas d'un contexte d'infection clinique de leptospirose, en considération du statut vaccinal de l'animal, (lorsque celui-ci est connu [ou déduit lorsqu'on l'information relative à la vaccination est absente]). Lorsqu'ils sont univoques, les sérogroupe infectants sont indiqués. En dehors de cette indication, la réponse sérologique observée l'est à plusieurs sérogroupe sans qu'il soit possible d'attribuer la cause de l'infection à un des sérovars réactants. Nous émettons l'hypothèse que la prévalence de chacun des sérogroupe devrait également se distribuer de manière analogue au sein des réactions croisées.

Ces données qui objectivent une baisse globale de l'incidence de la maladie chez le chien, montre que la distribution des sérogroupe infectants est sont sensiblement identique à celle observée l'année dernière, avec une prévalence marquée pour le sérogroupe Australis, une influence quasi insignifiante des sérogroupe traditionnels (Canicola et Icterohaemorrhagiae) et une hausse significative de l'incidence du sérogroupe Sejroe. Cette émergence qui avait été relevée déjà l'année dernière est une réalité cette fois confirmée.

Par ailleurs, très souvent, les sérums analysés au laboratoire le sont en sous-traitance, dans ce cas l'information relative aux commémoratifs (symptômes et leur durée d'évolution,

vaccination, date et type de vaccin) est absente, l'analyse que nous réalisons est donc basée sur un algorithme que nous avons établi dans notre laboratoire, et qui a été publié sur Pratique Vet.

Tableau 5 : Incidence des sérogroupes au cours des infections leptospirosiques canines.

	Total des sérums analysés 1282	Confirmation d'infection leptospirosique 357 27,85%
Réactions Croisées*	Nbre + 265	% 74,23%
Infections confirmées à **		%
AUS	72	20,17
SEJ	14	3,92
AUT	2	0,56
PAN	2	0,56
BAL	1	0,28
IH	1	0,28
BAT	0	0,00
CAN	0	0,00
CYN	0	0,00
GRIP	0	0,00
JAV	0	0,00
POM	0	0,00
PYR	0	0,00
TAR	0	0,00
Total	92	25,77

* Infections pour lesquelles plusieurs sérovars réagissent simultanément sans qu'il soit possible d'identifier avec certitude le sérovar infectant. Ce type de réaction est très fréquent en tout début d'infection.

** Ces données correspondent aux réponses sérologiques dans lesquelles le sérovar infectant est identifiable de manière univoque

Enfin, si la leptospirose reste majoritairement associée, chez les animaux vaccinés, à des sérovars non vaccinaux, il a toutefois été documenté quelques cas d'infection à Australis chez des animaux vaccinés avec le nouveau vaccin L4. La lecture fine d'un dossier correspondant à ce cas, a fait ressortir que l'animal n'avait reçu en primovaccination qu'une seule injection du vaccin L4. Il convient donc aux praticiens de bien veiller au respect des protocoles tels qu'ils sont habituellement recommandés pour la vaccination des carnivores domestiques.

- Cheval (tableau 6)

Près de la moitié des chevaux présente des anticorps vis à vis des mêmes sérogroupes que ceux chez le chien, avec toutefois une incidence du séro groupe Pyrogenes plus élevée dans cette espèce. Par ailleurs il faut noter qu'il est possible d'attribuer l'infection de manière univoque à l'un ou l'autre des sérogroupes Australis, Pyrogenes, Grippotyphosa Icterohaemorrhagiae ou Sejroe dans la plupart des cas.

Nombre de sérums analysés : **1855**

Nombre de sérums répondant à au moins un des sérovars testés avec un titre $\geq 200 = 910$ (**49.1%**). Comparativement, le taux de positivité 2016 était de 62.5%.

Tableau 6 : Incidence des sérogroupes au cours des infections leptospirosiques équine.

		Total des sérums analysés	Positivité sérologique à un ou plusieurs sérovars
		1855	910
			49,1%
Sérogroupe	Sérologie positive au seul sérogroupe mentionné ou Positivité au sérope mentionné à un titre ≥ 800 avec des titres < 800 pour les autres sérovars qui croisent (a)	Réactions croisées *	Part apparente du sérogroupe $= (a/b) \times 100$
AUS	163	604	53,27
IH	24		7,84
PYR	69		22,55
SJ	7		2,29
GRIP	25		8,17
AUT	5		1,63
PAN	10		3,27
CAN	2		0,65
POM	1		0,33
Total	306 (b)		604
%	33,63	66,37	100,00

* Un sérogroupe donné peut réagir en conjonction avec un ou plusieurs autres sérogroupes, notamment en début d'infection; la valeur indiquée concerne l'ensemble des réactions sérologiques pour lesquelles il est impossible d'identifier le sérogroupe infectant de manière univoque, ceci est très fréquent dans les phases précoces de l'infection.

Ruminants

Les prélèvements proviennent en général d'exploitations pour lesquelles les performances de reproduction ne sont pas satisfaisantes (infécondité ou avortements). Compte tenu de l'évolution chronique, s'exprimant sur quelques individus d'un cheptel dont la cohorte est soumise au risque infectieux, il est généralement préconisé un diagnostic de cheptel.

- Bovins

Nombre total de sérums de bovins testés= **1336**

Nombre de bovins positifs (≥ 100) quel que soit le sérovar : **436 (soit 32,6%)**. Comparativement, l'incidence était de 26% en 2016.

Tableau 7 : Incidence des sérogroupes au cours des infections leptospirosiques bovines

<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <th style="text-align: center;">Total des sérums analysés</th> <th style="text-align: center;">Positivité sérologique à un ou plusieurs sérovirs</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1336</td> <td style="text-align: center;">436</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">32,6%</td> </tr> </table>				Total des sérums analysés	Positivité sérologique à un ou plusieurs sérovirs	1336	436		32,6%
Total des sérums analysés	Positivité sérologique à un ou plusieurs sérovirs								
1336	436								
	32,6%								
Séro groupe	Sérologie positive au seul séro groupe mentionné ou Positivité au sérope mentionné à un titre ≥ 800 avec des titres < 800 pour les autres sérovirs qui croisent (a)	Réaction croisée difficilement interprétable	Incidence apparente du séro groupe $= (a/b) * 100$						
AUS	163	81	45,9%						
SEJ	167		47,0%						
GRIP	16		4,5%						
IH	4		1,1%						
AUT	1		0,3%						
PAN	1		0,3%						
PYR	2		0,6%						
BAL	1		0,3%						
POM	0		0,0%						
Total	355 (b)		81						
%	81,4%	18,6%	100,0%						

*Un séro groupe donné peut réagir en conjonction avec un autre séro groupe, ceci s'observe généralement en début d'infection; la valeur indiquée concerne l'ensemble des réactions sérologiques, pour lesquelles il est possible d'identifier le séro groupe infectant de manière univoque

Chez les bovins, il convient de noter la mise en place d'un vaccin protégeant contre le sérovar Hardjo et probablement de manière plus large contre Sejroe. Cette vaccination a été appliquée au cours des 2 dernières années, notamment dans les grands bassins de production de productions allaitantes, mais semble aujourd'hui un peu moins fréquente car le fabricant a décidé de retirer la commercialisation de ce vaccin en France. Les informations en provenance des bassins de production laitière quant à l'usage de ce vaccin sont plus confidentielles. Cette double donnée explique que l'incidence du séro groupe Sejroë même si elle apparaît en baisse cette année, reste néanmoins

marquée au plan national. Ce sérotype constitue avec Australis et Grippytyphosa, les 3 sérotypes majeurs rencontrés dans cette espèce.

Chez les petits ruminants

Nombre total de sérums de testés= 93

Nombre de positifs (>=100) quel que soit le sérovar : 18 soit 19.3%. Comparativement ce taux était de 22.6% en 2016.

Même si le contexte clinique est identique à celui rencontré pour les bovins, les demandes d'analyse sont beaucoup moins fréquentes, en raison sans doute d'un contexte socio-économique plus difficile pour ce type d'élevage. Aussi, en raison de la taille des échantillons, il nous paraît difficile d'extraire une quelconque conclusion. Retenons néanmoins que la leptospirose n'est pas rare dans ces espèces puisque environ ¼ des analyses confirme une étiologie leptospirosique lors de troubles de la reproduction. Les valeurs d'incidence de chaque sérotype sont peu significatives, même si elles sont superposables à celles rencontrés chez les bovins.

Tableau 8 : Incidence des sérotypes au cours des infections leptospirosiques des petits ruminants.

		Total des sérums analysés	Positivité sérologique à un ou plusieurs sérotypes	
		93	18	
			19,4%	
Sérotipe	Sérologie positive au seul sérotipe mentionné ou Positivité au sérotipe mentionné à un titre >= 800 avec des titres <800 pour les autres sérotypes qui croisent (a)		Réaction croisée difficilement interprétable*	Incidence apparente du sérotipe = (a/b)*100
AUS	7			50,0%
AUT	4			28,6%
GRIP	1			7,1%
IH	1		4	7,1%
SEJ	1			7,1%
PYR	0			0,0%
PAN	0			0,0%
BAL	0			0,0%
POM	0			0,0%
Total	14 (b)		4	100,00%
%	77,78%		22,22%	100,0%

*Un sérotipe donné peut réagir en conjonction avec un autre sérotipe, notamment en début d'infection; la valeur indiquée concerne l'ensemble des réactions sérologiques pour lesquelles il est impossible d'identifier le sérotipe infectant de manière univoque

- Porcs (tableau 9).

La majorité des sérums de porcs analysés provient d'élevages présentant des troubles de la reproduction. Comme chez les bovins, une exploitation des résultats n'est rationnelle que dans le cadre d'un profil sérologique de cheptel.

Nombre total de porcs testés : **6929**

Nombre de porcs positifs (≥ 100) quel que soit le sérovar : **1737 soit 25.1% contre 27.3% en 2016.**

		Total des sérums analysés	Positivité sérologique à un ou plusieurs sérovars	
		6929	1737	
			25,1%	
Sérogroupe	Sérologie positive au seul sérogroupe mentionné ou Positivité au sérovar mentionné à un titre ≥ 800 avec des titres < 800 pour les autres sérovars qui croisent (a)	Réactions croisées*		Part apparente du sérogroupe $= (a/b) \times 100$
AUS	715	796		75,98%
IH	116			12,33%
PAN	94			9,99%
AUT	13			1,38%
BAL	2			0,21%
SJ	1			0,11%
GRIP	0			0,00%
BAT	0			0,00%
TAR	0			0,00%
POM	0			0,00%
BAT	0			0,00%
	941(b)	796		100,00%
	54,17	45,83%		

* Un sérogroupe donné peut réagir en conjonction avec un ou plusieurs autres sérogroupes, notamment en début d'infection; la valeur indiquée concerne l'ensemble des réactions sérologiques pour lesquelles il est impossible d'identifier le sérogroupe infectant de manière univoque, ceci est très fréquent dans les phases précoces de l'infection.

Si l'on considère les titres élevés, significatifs d'une réponse récente au moment du prélèvement, il semble que l'infection par l'un des 2 sérogroupes Australis et dans une moindre mesure Icterohaemorrhagiae soit la règle. La présence d'anticorps significatifs d'une infection par d'autres sérogroupes notamment par Panama, Autumnalis et Ballum, existe, mais elle très rare et sous-tend en conséquence, une prévalence insignifiante. Le niveau de prévalence observée pour Icterohaemorrhagiae peut s'expliquer par le mode d'élevage hors-sol de cette espèce : l'agent infectieux y serait introduit pratiquement exclusivement par les rongeurs, en particulier par le rat qui est le réservoir principal du sérogroupe Icterohaemorrhagiae. Quant au sérogroupe Australis, il reste une inconnue : ce sérogroupe est-il également porté par les rongeurs, ou bien est-il inféodé au porc à l'image de ce que serait Canicola pour le chien ? Plus que

pour les autres espèces animales, l'élimination des rongeurs reste le point central de la leptospirose porcine. Par ailleurs, si une prophylaxie médicale est envisagée, elle doit s'articuler autour des sérogroupes Icterohaemorrhagiae et Australis.

- **Autres espèces**

Chat : 10 sérums .

Rongeurs de laboratoire : 61 sérums

Félin de zoo : 1 sérum

Phoque : 1 sérum

Camélidé : 1 sérum

Singe de zoo : 8 dont 2 sérums clairement

Espèces non précisées : 5

Conclusion.

Les informations présentées dans ce rapport permettent de dégager les points-clés suivants:

Trois années après l'introduction des vaccins multivalents L3 et L4, le recul de l'incidence de la leptospirose canine se confirme. Elle s'est d'ailleurs traduite par une nette baisse des demandes d'analyse reçues au laboratoire. Dans toutes les autres espèces animales, la maladie reste encore prégnante avec une nette prééminence des sérogroupes Australis et Sejroe et dans une moindre mesure Icterohaemorrhagiae. Le séro groupe Canicola, semble appartenir au passé...

Chez les bovins, chez lesquels une vaccination contre le sérovar Hardjo a été proposée, il est impossible de proposer une quelconque évolution, la vaccination étant pratiquée de manière aléatoire. De ce fait, on note un quasi statut quo de l'infection au plan national.

Annexes

Annexe 1 : Publications 2017

Overview of laboratory methods to diagnose Leptospirosis and to identify and to type leptospire. *Int Microbiol.* Marquez A, Djelouadji Z, Lattard V, Kodjo A. 2017 Dec;20(4):184-193. doi: 10.2436/20.1501.01.302.

Pet rodents as possible risk for leptospirosis, Belgium and France, 2009 to 2016. Mori M, Bourhy P, Le Guyader M, Van Esbroeck M, Djelouadji Z, Septfons A, Kodjo A, Picardeau M. *Euro Surveill.* 2017 Oct;22(43). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.16-00792.

Serogroups and genotypes of *Leptospira* spp. strains from bovine aborted fetuses. Delooz L, Czaplicki G, Gregoire F, Dal Pozzo F, Pez F, Kodjo A, Saegerman C. *Transbound Emerg Dis.* 2018 Feb;65(1):158-165. doi: 10.1111/tbed.12643. Epub 2017 Mar 24.

Prérequis pour le diagnostic biologique de la leptospirose canine ; A Kodjo. *PratiqueVet* (2017) 52 : 90-93.

Leptospirose canine : méthodes de diagnostic biologique rapide au cabinet. A Kodjo. *PratiqueVet* (2017) 52 : 106-108.

Leptospirose canine : méthodes de diagnostic direct mises en oeuvre au laboratoire. A Kodjo. *PratiqueVet* (2017) 52 : 218-220.

Leptospirose canine : méthode de diagnostic indirect mise en oeuvre au laboratoire. Synthèse du panel de tests disponibles et recommandations pratiques. A Kodjo. *PratiqueVet* (2017) 52 : 290-293

Annexe 2 :**TESTS INTERLABORATOIRES**

1) Objectif

Les tests interlaboratoires de l'année 2017 ont été menés en début d'année 2017 sous la responsabilité du CNR de l'Institut Pasteur. Nos résultats étaient conformes.

Annexe 3 : Contacts laboratoire

Laboratoire des Leptospires
Campus Vétérinaire de Lyon – VetAgro Sup
1, Av. Bourgelat
69280 Marcy l'Etoile

Contacts (Préférer un contact par mail): labolepto@vet-lyon.fr

Laboratoire : 04 78 87 25 55 (Marine Le Guyader, Amanda Del Rio – Laurence Cluzeau, Marie-Thérèse Teyssier)

Secrétariat ; gestion comptabilité : Brigitte Humbert: 04 78 87 27 32 ou 04 78 87 25 55

labolepto@vet-lyon.fr

Site internet :

<http://www.vetagro-sup.fr/services/plateformes-technologiques/laboratoire-de-referance-leptospirose/>

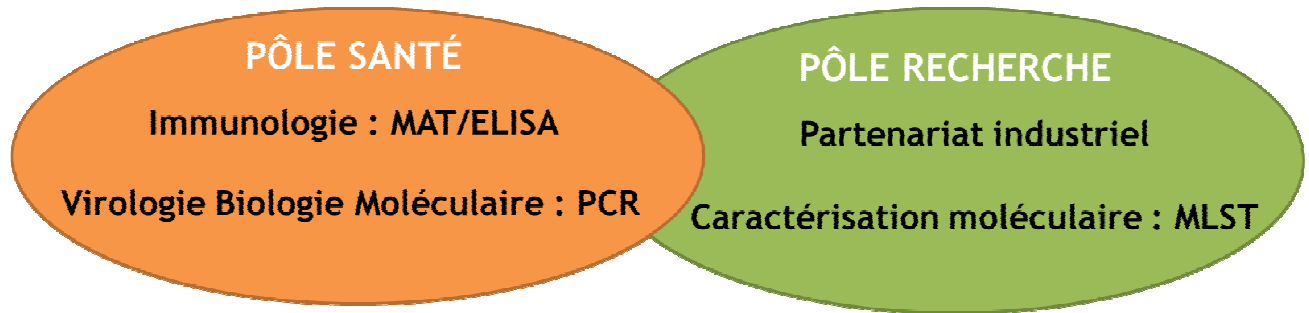
Pr Angeli KODJO : 04 78 87 26 88 (angeli.kodjo@vetagro-sup.fr)

Pr Pierre DEMONT : 04 78 87 25 52 (pierre.demont@vetagro-sup.fr)

RAPPORT D'ACTIVITÉ UNITÉ DES LEPTOSPIRES 2016-2017



L'unité des leptospires est intégrée dans le Pôle Santé de LABÉO Frank Duncombe (LFD) au sein des services Immunologie-biologie clinique d'une part et Virologie-Biologie Moléculaire d'autre part, et en étroite collaboration avec le service Microbiologie-Biologie Moléculaire du Pôle Recherche selon l'organigramme ci dessous.



↳ **Standard LABÉO Frank Duncombe** **02 31 47 19 19**

↳ **Pierre-Hugues PITEL**

Directeur Pôle Santé, Chef du Service Immunologie

02 31 47 19 03

Email : pierre-hugues.pitel@laboratoire-labeo.fr

Secrétariat technique du service Immunologie

02 31 47 19 48 - fax 02 31 47 19 49

↳ **Dr. Loïc LEGRAND**

Pôle Santé, Chef du Service Virologie-Biologie moléculaire

02 31 47 19 63

Email : loic.legrand@laboratoire-labeo.fr

Secrétariat technique du service Virologie, Biologie Moléculaire

02 31 47 19 76 - fax 02 31 47 19 55

↳ **Dr. Albertine LEON**

Pôle Recherche, Chef du Service Microbiologie-Biologie Moléculaire

02 31 47 19 39

Email : albertine.leon@laboratoire-labeo.fr

Diagnostic sérologique par le test de Micro-Agglutination

Le LFD réalise, depuis Décembre 2006, le diagnostic de la leptospirose par le test de Micro-agglutination (MAT), suite à la fermeture de l'unité de Bactériologie Médicale et moléculaire des Leptospires (B2ML), dirigée par le Pr. Geneviève ANDRE-FONTAINE de l'École Nationale Vétérinaire de Nantes (Oniris) qui assurait jusque-là ce service. L'ensemble du transfert de technologie a été assuré par le Pr. ANDRE-FONTAINE et son équipe.

Le laboratoire est accrédité par le COFRAC depuis 2011 sur sérums et humeurs aqueuses selon la Norme AFNOR NF U 47 009 : Recherche d'anticorps contre la leptospirose par la technique de microagglutination.

MATERIEL ET METHODES

Les analyses sont réalisées par le test de référence ou test de Micro-agglutination (MAT) à partir de souches vivantes. Les souches employées sont entretenues et cultivées au laboratoire.

Le bilan présenté ne concerne que la réponse agglutinante des animaux reçus dans le cadre d'un diagnostic sur animal isolé ou cheptel. Cette réponse en anticorps agglutinants détectés par le MAT n'est qu'une fraction des anticorps élaborés au cours d'infection leptospirosique.

Les souches utilisées au laboratoire sont détaillées dans le tableau ci dessous.

Tableau I : Liste des souches utilisées pour le diagnostic de la leptospirose par MAT.

Sérogroupe	Sérovar (abréviation)	Origine
Icterohaemorrhagiae	Copenhageni (COP)	Nantes
	Icterohaemorrhagiae (IH)	Nantes
Autumnalis	Autumnalis (AUT)	ATCC
Canicola	Canicola (CAN)	ATCC
Grippotyphosa	Grippotyphosa (GRIP)	ATCC
Australis	Australis (AUS)	ATCC
Pyrogenes	Pyrogenes (PYR)	ATCC
Bataviae	Bataviae (BAT)	Nantes
Sejroe	Sejroe (SEJ)	Nantes
	Hardjo (HJ)	Nantes
	Wolffi (WLF)	ATCC
	Saxkoebing (SAX)	Nantes
Pomona	Pomona (POM)	Nantes
Tarassovi	Tarassovi (TAR)	Nantes
Ballum	Castellonis (CAST)	ATCC

Compte tenu des éléments épidémiologiques et cliniques acquis, le panel de sérogroupe les plus représentés et le seuil de positivité sont différents pour chaque espèce.

Les différents panels de sérogroupe utilisés sont les suivants :

- pour les sérums de **Chiens, Chevaux, Bovins**, et autres petits ruminants : Icterohaemorrhagiae (IH), Autumnalis (AUT), Canicola (CAN), Grippotyphosa (GRIP), Australis (AUS), Pyrogenes (PYR), Bataviae (BAT), Sejroe (SEJ)

- pour les sérums de **Porcs** : Icterohaemorrhagiae (IH), Autumnalis (AUT), Grippotyphosa (GRIP), Australis (AUS), Bataviae (BAT), Sejroe (SEJ), Pomona (POM), Tarassovi (TAR), Ballum (BAL)

Les seuils de positivité choisis sont différents en fonction des espèces, en raison de l'expression clinique habituelle de la leptospirose.

Le titre seuil est de 100 pour les espèces de production (bovins, petits ruminants et porcs), les troubles de la reproduction sont observés alors que la réponse agglutinante est généralement déjà établie.

Le titre seuil de 200 est retenu pour le cheval. Cette espèce développe une forte réponse humorale et est très exposée du fait de son mode de vie, la présence d'anticorps agglutinants est fréquente. Une infection récente ou réactivée provoque alors une forte réponse sérologique.

Le titre seuil de 40 se justifie chez le chien pour lequel l'expression clinique aiguë est fréquente, le prélèvement est donc généralement précoce par rapport à la réponse sérologique en anticorps agglutinants.

Pour les dossiers d'exportations, le titre seuil OIE de 100 est utilisé pour toutes les espèces

Chez certaines espèces animales, l'interprétation des sérologies devra prendre en compte la possibilité d'une vaccination. Chez la vache, le sérovar utilisé en vaccination est Hardjo ; chez le chien on retrouve *Icterohemorrhagiae*, *Australis*, *Grippotyphosa* et *Canicola*.

RESULTATS GENERAUX

Dans le seul cadre du diagnostic et du contrôle sanitaire, le LFD a testé au cours des années 2016 et 2017, **8762 et 9405 sérums** provenant de différentes espèces animales. Les chevaux et les bovins constituent l'essentiel des demandes. Le bilan général des réponses sérologiques en anticorps agglutinants pour ces principales espèces est présenté dans le tableau II. Les résultats sérologiques obtenus sont présentés par espèce animale, avec la répartition sérologique concernant les sérogroupes majeurs expliquant plus de 80% des réponses positives. Pour un séro groupe donné, le titre pris en compte est le titre le plus élevé obtenu pour l'un des sérovares employés appartenant au séro groupe indiqué (Cf tableau des souches employées).

Tableau II : Résultats sérologiques obtenus dans les différentes espèces animales

	Equins		Bovins		Porcins		Canins		Ovins et Caprins	
Dilution seuil	200		100		100		40		100	
Années	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Nbre total d'animaux testés	7746	7710	843	697	72	872	78	95	23	31
Nbre d'animaux positifs* (%)	3451 (44.5%)	3072 (39.8%)	147 (17.4%)	111 (15.9%)	5 (6.9%)	6 (0.7%)	62 (79.5%)	85 (89.5%)	2 (8.7%)	2 (6.4%)
Représentation de chaque espèce en % des sérums étudiés	88.4%	82%	9.6%	7.4%	0.8%	9.3%	0.9%	1%	0.3%	0.3%

* animaux ayant un séro groupe présentant un titre \geq au titre seuil

ETUDE PAR ESPECE ANIMALE

I. CHEVAUX (Tableaux III et IV)

Les sérums des chevaux sont systématiquement étudiés vis-à-vis des 8 sérogroupes suivants : IH, AUT, CAN, GRIP, AUS, PYR, BAT, SEJ soit un panel de 12 sérovars.

Nombre total de chevaux testés **Nombre de chevaux positifs (≥ 200) quel que soit le sérovar :**
 En 2016 : **7741** **3451** (soit 44.5% des chevaux testés)
 En 2017 : **7710** **3072** (soit 39.9% des chevaux testés)

Tableau III : Répartition par séro groupe des résultats pour l'espèce équine obtenus en 2016 et 2017

Sérogroupe	Total des réponses positives par séro groupe (% par rapport aux nb de chevaux positifs)		Nombre de réactions positives sur sérums pour chaque séro groupe aux différents titres (% par rapport au nombre de chevaux positifs par séro groupe)		
	2016	2017		2016	2017
Icterohaemorrhagiae	1033 (29.9%)	920 (29.9%)	[200-800[937	852
			≥ 800	96 (9.3%)	67 (7.3%)
Autumnalis	858 (24.8%)	527 (17.1%)	[200-800[801	498
			≥ 800	57 (6.6%)	29 (5.5%)
Canicola	1119 (32.4%)	1056 (34.4%)	[200-800[864	791
			≥ 800	255 (22.8%)	257 (24.4%)
Grippotyphosa	1119 (32.4%)	922 (30%)	[200-800[875	760
			≥ 800	244 (21.8%)	160 (17.3%)
Australis	1036 (30%)	811 (26.4%)	[200-800[666	569
			≥ 800	370 (35.7%)	241 (29.7%)
Pyrogenes	1199 (34.7%)	1245 (40.5%)	[200-800[1053	1082
			≥ 800	145 (12.1%)	158 (12.7%)
Bataviae	11 (0.3%)	8 (0.2%)	[200-800[11	8
			≥ 800	0	0
Sejroe	81 (2.3%)	73 (2.4%)	[200-800[76	71
			≥ 800	5 (6.2%)	2 (2.7%)

NB : Le total des réponses positives est supérieur au nombre total d'animaux positifs. Un animal positif développe d'autant plus de co-agglutinines que sa réponse sérologique est récente.

Les résultats sérologiques obtenus pour les chevaux analysés en 2016 et 2017 montrent que plus de 40% des chevaux testés ont été en contact avec des leptospires.

Sur la totalité des réponses tous titres confondus, le séro groupe le plus réactionnel est le séro groupe Pyrogenes en 2016 et 2017 avec respectivement 34.7% et 40.5%.

Les pourcentages de réaction des autres principaux sérogroupes varient de 17.1% à 34.4%.

Pour les titres en anticorps élevés (≥ 800), le séro groupe le plus représenté reste, en 2016 et 2017, le séro groupe Australis (avec respectivement 35.7% et 29.7%) suivi des sérogroupes Canicola, Grippotyphosa et Pyrogenes.

Tableau IV : Evolution du pourcentage de réponses ≥ 800 pour chaque séro groupe établi sur le nombre d'animaux positifs

Année	Nombre de positifs	IH	AUT	CAN	GRIP	AUS	PYR	BAT	SEJ
2008	3073	5,2	2,0	5,8	7,5	6,0	14,1	0,1	1,4
2009	3608	7,8	1,2	4,0	14,1	4,7	6,5	0,1	0,3
2010	3050	5,9	1,5	9,0	10,8	9,4	9,5	0,0	0,5
2011	2575	5,3	1,2	6,6	6,8	9,1	6,7	0,0	0,5
2012	2611	4,3	1,8	6,8	5,7	10,4	5,1	0,0	0,6
2013	2867	2	1.6	9	6.9	12.7	5.3	0.03	0.3
2014	2948	1.9	2.4	7.3	8.9	12.2	3.8	0.03	0.7
2015	3134	2	3%	9%	5.6%	12.6%	2%	/	0.6%
2016	3451	2.8	1.6	7.4	7.1	10.7	4.2	/	0.1
2017	3072	2.1	0.9	8.4	5.2	7.8	5.1	/	0.06

Pour l'année 2016, le plus fort pourcentage de réponses ≥ 800 est celui du séro groupe Australis suivi de Canicola, Grippytyphosa et Pyrogenes.

Pour l'année 2017, le plus fort pourcentage de réponses ≥ 800 est celui du séro groupe Canicola suivi d'Australis, Grippytyphosa et Pyrogenes.

En 2016, 34 échantillons **d'humeurs aqueuses** ont été analysés. 18 étaient positifs à au moins un séro groupe, le tableau ci-dessous détaille les titres obtenus par séro groupe.

En 2017, 29 échantillons **d'humeurs aqueuses** ont été analysés. 14 étaient positifs à au moins un séro groupe, le tableau ci-dessous détaille les titres obtenus par séro groupe.

Sérogroupe	Total des réponses positive par séro groupe		Nombre de réactions positives sur <u>humeurs aqueuses</u> pour chaque séro groupe aux différents titres		
	2016	2017		2016	2017
Icterohaemorrhagiae	1	0	[200-800[1	0
			≥ 800	0	0
Autumnalis	8	2	[200-800[7	2
			≥ 800	1	0
Grippytyphosa	10	10	[200-800[2	8
			≥ 800	8	2
Australis	6	6	[200-800[3	4
			≥ 800	3	2

II. BOVINS (Tableaux V et VI)

Les sérums de bovins sont systématiquement étudiés vis-à-vis des 8 sérogroupes suivants : IH, AUT, CAN, GRIP, AUS, PYR, BAT, SEJ soit un panel de 12 sérovars.

Nombre total de bovins testés	Nombre de bovins positifs (≥ 100) quel que soit le sérovar
En 2016 : 843	147 (soit 17.4% des bovins testés)
En 2017 : 692	111 (soit 16% des bovins analysés)

Tableau V : Répartition par séro groupe des résultats pour l'espèce bovine obtenus en 2016 et 2017

Sérogroupes	Total des réponses positive par séro groupe (par rapport au nombre de bovins positifs)		Nombre de réactions positives pour chaque séro groupe aux différents titres (% par rapport au nombre de bovins positifs par séro groupe)		
	2016	2017		2016	2017
Icterohaemorrhagiae	7 (4.7%)	4 (3.6%)	[100-800[6	4
			≥ 800	1 (14.3%)	0
Autumnalis	11 (7.5%)	3 (2.7%)	[100-800[10	3
			≥ 800	1 (9.1%)	0
Canicola	2 (1.3%)	1 (0.9%)	[100-800[2	0
			≥ 800	0	1
Grippotyphosa	45 (30.6%)	19 (17.1%)	[100-800[39	18
			≥ 800	6 (13.3%)	1 (5.3%)
Australis	28 (19%)	10 (9%)	[100-800[23	7
			≥ 800	5 (17.8%)	3 (30%)
Pyrogenes	3 (2%)	2 (1.8%)	[100-800[3	2
			≥ 800	0	0
Bataviae	0	0	[100-800[0	0
			≥ 800	0	0
Sejroe	121 (49.6 % de Hardjo et 32.6% de Wolffi)	131 (71 % de Hardjo et 46.7% de Wolffi)*	[100-800[93	106
			≥ 800	28 (12.4 % de Hardjo et 10.7% de Wolffi)	25 (9.1 % de Hardjo et 6.8% de Wolffi)

NB :* Le total des réponses positives est supérieur au nombre total d'animaux positifs. Un animal positif développe d'autant plus de co-agglutinines que sa réponse sérologique est récente.

Sur la totalité des réponses tous titres confondus, les sérogroupes les plus réactionnels au cours des années 2016 et 2017 sont les sérogroupes Sejroe, Australis et Grippotyphosa.

Pour les titres en anticorps élevés (≥ 800), les sérogroupes Sejroe, Australis et Grippotyphosa sont les plus représentés.

Tableau VI : Evolution du pourcentage de réponses ≥ 800 pour chaque séro groupe établi sur le nombre d'animaux positifs

Année	Nombre de positifs	IH	AUT	CAN	GRIP	AUS	PYR	BAT	SEJ
2008	265	0,4	0,0	0,0	1,1	0,4	0,0	1,1	25,3
2009	210	0,0	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0	4,3
2010	153	0,0	0,0	0,0	3,3	4,6	0,0	0,0	5,9
2011	219	0,5	0,9	0,5	5,0	2,7	0,0	0,0	7,8
2012	201	0,5	0,0	0,0	4,5	4,5	0,0	0,0	2,5
2013	151	0	0,7	0	2	7,3	0	0	9,9
2014	173	2,9	0	0,6	8,7	5,8	0	0	17,3
2015	216	1,4	0,5	0	5,1%	2,8%	0	0	19,9%
2016	147	0,7	0,7	0	4,1	3,4	0	0	19
2017	111	0	0	0,9	0,9	2,7	0	0	22,5

III. PORCS (Tableau VII)

Les sérums des porcs sont systématiquement étudiés vis-à-vis des 9 sérogroupes suivants : IH, AUT, GRIP, AUS, BAT, SEJ, POM, TAR, BAL soit un panel 15 sérovars.

Nombre total de porcs testés :	Nombre de porcs positifs (≥ 100) quel que soit le sérovar
En 2016 : 72	5 positifs (soit 6.9% des porcins analysés)
En 2017 : 872	5 positifs (soit 0.6% des porcins analysés)

En 2017, le nombre important d'échantillons testés (avec un faible pourcentage de positivité) s'explique par une demande client pour exportation.

Le nombre de sérums testés est trop faible pour permettre de dégager des données significatives. Nous ne présenterons que les résultats bruts sans autre détail. Ils sont à rapprocher des données obtenues dans d'autres laboratoires.

Tableau VII : Répartition par séro groupe des résultats pour l'espèce porcine obtenus en 2016 et 2017

Sérogroupe	Total des réponses positive par séro groupe (par rapport au nombre de porcins positifs)		Nombre de réactions positives sur sérums pour chaque séro groupe aux titres de		
	2016	2017		2016	2017
Icterohaemorrhagiae	2 (40%)	2 (40%)	[100-400[2	2
			≥ 400	0	0
Autumnalis	2 (40%)	3 (60%)	[100-400[2	2
			≥ 400	0	0
Grippotyphosa	1 (20%)	/	[100-400[1	2
			≥ 400	0	0

NB : Le total des réponses positives est supérieur au nombre total d'animaux positifs. Un animal positif développe d'autant plus de co-agglutinines que sa réponse sérologique est récente.

Pour autant que les résultats soient représentatifs compte tenu de leur nombre, les sérogroupe les plus réactionnels sont les sérogroupe Autumnalis et Icterohaemorrhagiae. Aucune réponse positive au titre ≥ 400 n'a été observée.

IV. CHIENS (Tableau VIII)

Les sérums des chiens sont systématiquement étudiés vis-à-vis des 8 sérogroupes suivants : IH, AUT, CAN, GRIP, AUS, PYR, BAT, SEJ soit un panel de 12 sérovars.

Nombre total de chien testés : Nombre de chiens positifs (≥ 40) quel que soit le sérovar :
 En 2016 : **78** **60** positifs (soit 79.5 % des chiens analysés)
 En 2017 : **95** **85** positifs (soit 89.5 % des chiens analysés)

Le nombre de sérums testés est trop faible pour permettre de dégager des données significatives. Nous ne présenterons que les résultats bruts sans autre détail. Ils sont à rapprocher des données obtenues dans d'autres laboratoires.

Tableau VIII : Répartition par séro groupe des résultats pour l'espèce canine obtenus en 2016-2017

Sérogroupe	Total des réponses positive par séro groupe (par rapport au nombre de chiens positifs)		Nombre de réactions positives sur sérums pour chaque séro groupe aux différents titres (% par rapport au nombre de chiens positifs par séro groupe)		
	2016	2017		2016	2017
Icterohaemorrhagiae*	56 (90.3%)	68 (80%)	[40-320[42	56
			≥ 320	14 (25%)	12 (17.6%)
Autumnalis	18 (29%)	24 (28.2%)	[40-320[11	18
			≥ 320	7 (38.9%)	6 (25%)
Canicola*	44 (70.9%)	53 (62.3%)	[40-320[28	38
			≥ 320	16 (36.4%)	15 (28.3%)
Grippotyphosa*	18 (29%)	30 (35.3%)	[40-320[11	17
			≥ 320	7 (38.9%)	13 (43.3%)
Australis*	21 (33.9%)	19 (22.3%)	[40-320[4	7
			≥ 320	17 (80.9%)	12 (63.1%)
Pyrogenes	13 (20.9%)	8 (9.4%)	[40-320[9	7
			≥ 320	4 (30.7%)	1 (12.5%)
Bataviae	13 (20.9%)	7 (8.2%)	[40-320[13	7
			≥ 320	0	0
Sejroe	21 (33.9%)	23 (27%)	[40-320[21	22
			≥ 320	0	1 (4.3%)

NB : Le total des réponses positives est supérieur au nombre total d'animaux positifs. Un animal positif développe d'autant plus de co-agglutinines que sa réponse sérologique est récente.

** Ces sérogroupe correspondent à des sérogroupe vaccinaux*

Les sérogroupe les plus réactifs en 2016 et 2017 sont les sérogroupe Icterohaemorrhagiae et Canicola. Ils correspondent aux deux sérogroupe vaccinaux majoritaires, ce qui explique une séroprévalence ≥ 320 élevée.

CONCLUSION GENERALE ET DISCUSSION

Les informations présentées dans ce rapport sont relatives à l'activité de diagnostic des années 2016 et 2017 de notre laboratoire. Elles ne permettent donc pas d'évaluer de façon représentative la situation épidémiologique de la leptospirose animale en France. En revanche, la pression infectieuse des différents sérogroupes toutes espèces confondues peut être établie (Tableau X).

Tableau X: Pourcentage d'animaux positifs par séro groupe, toutes espèces confondues

Sérogroupes	% de réponses positives par rapport aux animaux positifs toutes espèces confondues (% de différence entre N et N+1)															
	tous titres confondus								titres élevés							
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Icterohaemorrhagiae	34,0	30,8	39,5	28	26,8	28,8	29.9 (+1.1%)	30.3 (+0.4%)	5,8	5,2	4,4	2,3	2,1	2,6	3.0 (+0.4%)	2.4 (-0.6%)
Autumnalis	22,1	23,0	23,7	26	28,1	38,7	24.4 (-14.3%)	17 (-7.4%)	1,5	1,3	1,8	1,6	2,5	3,1	1.8 (-1.3%)	1.1 (-0.7%)
Canicola	30,2	28,1	30,6	31,8	30,7	33,0	31.7 (-1.3%)	33.9 (+2.2%)	8,8	6,2	6,5	8,6	7,1	9,0	7.4 (-1.6%)	8.3 (-0.9%)
Grippotyphosa	38,5	32,1	26,2	29,8	34,9	25,0	32.3 (+7.3%)	29.7 (-2.6%)	12,0	6,7	5,7	6,7	9,1	5,9	7 (+1.1%)	5.3 (-1.7%)
Australis	26,1	28,7	28,6	31,7	30,5	32,5	29.6 (-2.9%)	25.6 (-4%)	9,2	8,6	9,9	12,3	12,1	12,2	10.7 (-1.5%)	7.8 (-2.9%)
Pyrogenes	40,0	33,0	37,6	33,5	28,6	26,2	33.1 (+6.9%)	38.3 (+5.2%)	8,9	6,2	4,7	4,9	3,5	1,9	4.1 (+2.2%)	4.8 (+0.7%)
Bataviae	1,0	0,7	0,9	1,7	1	0,8	0.6 (-0.2%)	0.4 (-0.2%)	0,0	0,1	0,03	0,03	0,03	0	0	0
Sejroe	13,5	8,0	6,9	5,4	6,9	8,4	6.1 (-2.3%)	6.9 (+0.8%)	0,8	1,1	0,9	0,8	1,6	1,9	0.9 (-1%)	0.8 (-0.1%)

Si l'on considère l'ensemble des espèces soumis à diagnostic, l'analyse globale des résultats, tous titres confondus, montre une forte prévalence sérologique :

- en 2016, des sérogroupes Pyrogenes (33.1%), Grippotyphosa (32.3%), Canicola (31.7%), Icterohaemorrhagiae (29.9%) et Australis (29.6%).
- en 2017, des sérogroupes Pyrogenes (38.3%), Canicola (33.9%), Icterohaemorrhagiae (30.3%), Grippotyphosa (29.7%) et Australis (25.6%).

Pour les titres élevés en anticorps, les sérogroupes Australis (>10%) et Canicola (> 8%) sont les plus représentés respectivement en 2016 et 2017.

Sérodiagnostic par ELISA

Dans le cadre d'un contrat de recherche, le LFD a bénéficié de la mise à disposition du peptide PP (Virbac). Ainsi un test ELISA spécifique des souches de Leptospires pathogènes chez le cheval a pu être développé et validé après une phase d'adaptation à l'espèce équine du protocole canin fourni par le B2ML. Cette technique couplée à l'analyse MAT permet de différencier les animaux en phase active d'infection des animaux possédant des anticorps anciens. Les premiers résultats obtenus sur différentes populations de sérums (de chevaux atteints d'uvéites, de juments ayant avorté) montrent la complémentarité du test ELISA et du MAT comme le montre le tableau d'interprétation ci-dessous.

		ELISA	
		Positif	Négatif
MAT	Négatif	Réponse immunitaire précoce due à une infection active par des leptospires pathogènes	Aucune réponse immunitaire due à une infection par des leptospires pathogènes
	[200-400]	Réponse immunitaire récente due à une infection active par des leptospires pathogènes	Persistance sérologique due à une infection ancienne par des leptospires pathogènes
	≥ 800	Réponse immunitaire en cours due à une infection active par des leptospires pathogènes	Persistance sérologique due à une infection récente par des leptospires pathogènes

Le tableau XI montre les résultats obtenus **en 2016**, sur 57 sérums analysés par MAT et ELISA pp à la demande de vétérinaires praticiens, toutes suspicions cliniques confondues.

Tableau XI : Comparaison des résultats obtenus par le MAT et le test ELISA, en 2016.

		Statut de l'ELISA pp (% par rapport au nombre total d'analyse ELISA)			
		Négatif	Positif	Douteux	Totaux
MAT	Négatif	54			54
	[200-800[1	1	2
	≥ 800	1			1
	Totaux	55	1	1	57

Le tableau XII montre les résultats obtenus **en 2017**, sur 29 sérums analysés par MAT et ELISA pp à la demande de vétérinaires praticiens, toutes suspicions cliniques confondues.

Tableau XII : Comparaison des résultats obtenus par le MAT et le test ELISA, en 2017.

		Statut de l'ELISA pp (% par rapport au nombre total d'analyse ELISA)			
		Négatif	Positif	Douteux	Totaux
MAT	Négatif	17		1	18
	[200-800[10			10
	≥ 800	1			1
	Totaux	28		1	29

Il semblerait que les échantillons testés ne présentent pas une infection récente par les leptospires, mais plutôt des réactions dues à des infections anciennes.

Diagnostic par Biologie Moléculaire

Dans le domaine vétérinaire :

La PCR est un des outils de diagnostic précoce pouvant donner un résultat positif dès l'apparition des signes cliniques et permet ainsi un diagnostic en 24 heures. Le test PCR actuellement utilisé au LFD est dirigé contre le gène codant pour la protéine HAP-1/LipL32 (Branger *et al.*, 2005). Il est commercialisé par la société AES Chemunex-Adiagène et a été développé en partenariat avec le B2ML. Il est spécifique des leptospires pathogènes (Adiavet® Lepto Realtime, AES-Adiagène). LABÉO est accrédité COFRAC depuis 2013 pour réaliser cette PCR sur les organes, selon la Norme AFNOR NF U47-600-1.

En 2016, **1612** prélèvements ont été analysés par PCR. Plus de 97.5% (**1571/1612**) de ces prélèvements sont d'origine équine. Le tableau XIII détaille la nature de ces échantillons.

Tableau XIII : Bilan des analyses PCR toutes espèces confondues en 2016

Nature de l'échantillon		Positifs	Négatifs	Total
Organes	Allantochorion		143	143
	Foie		13	13
	Foie + Poumon	1	84	85
	Foie + Rein+rate		1	1
	Rein		178	178
	Placenta		35	35
	Poumon		4	4
	Poumon+rate		1	1
	Divers	7	5	12
Prélèvements oculaires		9	31	40
Ecouvillon utérus			2	2
Ecouvillon col utérin			1	1
Ecouvillon génital			2	2
Ecouvillon placentaire			3	2
Sang		4	1039	1043
Sérum			3	3
Urine			22	22
Autres			24	24
Totaux		21	1591	1612

En 2017, **1587** prélèvements ont été analysés par PCR. Plus de 97.7% (**1551/1587**) de ces prélèvements sont d'origine équine. Le tableau XIV détaille la nature de ces échantillons.

Tableau XIV : Bilan des analyses PCR toutes espèces confondues en 2016

Nature de l'échantillon		Positifs	Négatifs	Ininterprétable	Total
Organes	Allantochorion	1	136		137
	Foie		4		4
	Foie + Poumon	1	82		83
	Foie + Rein		1		1
	Rein	5	190		195
	Rein +Rate		1		1
	Placenta		34		34
	Poumon		3		3
	Cotylédons		1		1
	Divers		1		1
Prélèvements oculaires		8	25		33
Ecouvillon utérus			3		3
Ecouvillon col utérin			1		1
Liquide utérin			6		6
Ecouvillon génital			1		1
Ecouvillon placentaire			2		2
Sang		2	1039	1	1042
Sérum			1		1
Urine		2	21	1	24
Autres			14		14
Totaux		19	1566	2	1587