



DOSSIER DE CANDIDATURE

CNR Leptospirose

**Centres nationaux de référence
Mandature 2017-2021**

Mathieu Picardeau
Unité Biologie de Spirochètes
Institut Pasteur
28 rue du Dr Roux
75724 Paris cedex 15

■ Présentation synthétique :

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 les animaux sauvages et domestiques. Le réservoir animal, principalement les rongeurs, excrète les leptospires dans ses urines et contamine ainsi l'environnement hydrique, propageant la maladie à d'autres animaux ou à l'homme (Figure 1).

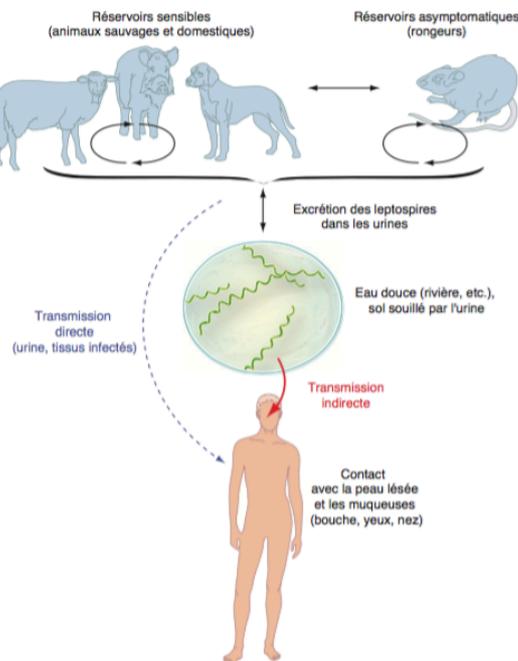


Figure 1 : Représentation schématique du cycle de la leptospirose (tiré de Bourhy et Picardeau. Leptospirose : moyens diagnostiques. EMC-Biologie Médicale vol. 11. 2016)

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, avec un taux de mortalité de 5 à 20 %. La France est parmi les pays industrialisés qui a l'incidence la plus élevée (incidence annuelle comprise entre 0,5 et 1 cas /100000 habitants). Pour les Départements et Territoires d'Outre-Mer, le taux d'incidence peut être 100 fois plus élevé qu'en Métropole. Dans les pays industrialisés des zones tempérées, la leptospirose est une maladie qui touche certaines catégories professionnelles exposées (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. Un rapport de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments cite la leptospirose comme une des affections humaines dont l'incidence est susceptible d'être modifiée par le changement climatique en France métropolitaine (<http://www.anses.fr/sites/default/files/documents/SANT-Ra-Rechauffementclimatique.pdf>).

Il existe un traitement antibiotique mais celui-ci doit être administré le plus rapidement possible pour éviter les formes les plus graves. Cependant, le diagnostic est souvent tardif au cours de l'infection. En effet, le spectre clinique de la leptospirose peut varier d'un état pseudo-grippal à une insuffisance rénale aiguë et ce syndrome peut être confondu avec d'autres maladies tropicales telles que le paludisme ou la dengue. En France, un vaccin est disponible (Spirolept®). Il s'agit d'une souche du sérovar *Icterohaemorrhagiae* formolée. Le sérovar *Icterohaemorrhagiae* est le plus fréquemment rencontré en clinique humaine et il est responsable des formes les plus graves. Cependant, cette vaccination a une efficacité courte et ne protège pas contre l'ensemble des sérovars.

La plupart des cas de leptospiroses sont diagnostiqués par sérologie ; or les anticorps ne sont détectés dans le sang (à l'aide d'un ELISA et/ou du Microscopic Agglutination Test) que plus d'une semaine après l'apparition des symptômes. 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). Aujourd'hui, la détection de l'ADN bactérien par PCR sur des prélèvements biologiques précoces tend à supplanter la sérologie, surtout en Outre-Mer.

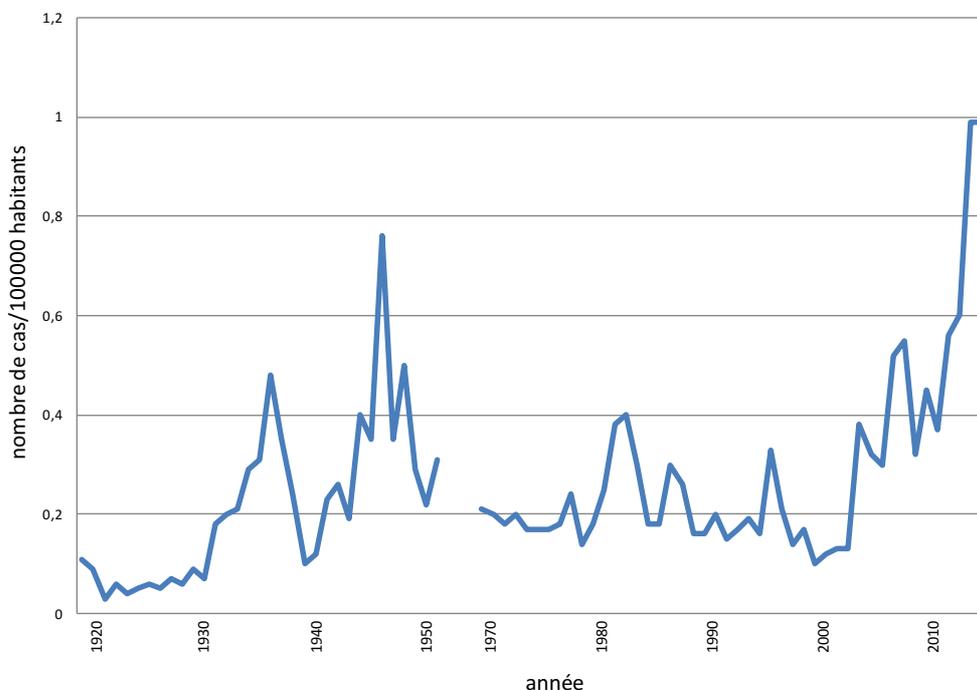


Figure 2 : Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920-2015). Données de l'unité Biologie des Spirochètes (Institut Pasteur, Paris)

L'Institut Pasteur de Paris a depuis le tout début étudié la leptospirose. Les premières souches de leptospires sont ainsi isolées en France pendant la première guerre mondiale, quelques années seulement après la découverte de l'agent causal de la leptospirose en 1914 par un groupe japonais. Le test sérologique de référence de Microscopic Agglutination Test (MAT) ou test de Martin et Pettit a été développé il y a près d'un siècle à l'Institut Pasteur. L'Institut Pasteur a recensé le nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine depuis 1920 (Figure 2). Le CNR de la leptospirose, depuis toujours localisé à l'Institut Pasteur, contribue à la surveillance épidémiologique de la leptospirose humaine en France métropolitaine et d'outre-mer. Il assure l'alerte en cas de recrudescence inhabituelle ou d'apparition de cas groupés. Il a également une mission d'expertise en garantissant l'identification des souches isolées en pathologie humaine, en développant des techniques permettant d'améliorer à la fois le diagnostic de la maladie et le typage des souches.

Le CNR de la leptospirose est intégré à l'unité Biologie des Spirochètes de l'Institut Pasteur à Paris. Cette unité comprend une équipe de recherche dont la principale thématique est l'étude de la virulence des Leptospires. Cette organisation permet des échanges réguliers entre le CNR de la Leptospirose et ce groupe de recherche. Le CNR, de par sa localisation à l'Institut Pasteur, a aussi engagé d'étroites collaborations avec de nombreux Instituts du réseau des Instituts Pasteur (32 Instituts répartis sur les cinq continents), notamment dans les pays où la leptospirose est endémique.

Le CNR de la Leptospirose fait partie d'un des cinq Centres Collaborateurs de l'Organisation Mondiale de la Santé (CCOMS) sur la leptospirose à travers le monde.

Le CNR de la Leptospirose est le principal laboratoire français 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. Le CNR collabore avec les autres laboratoires assurant le diagnostic en Métropole (Cerba, Biomnis, CHU Toulouse, hôpital Arnaud de Villeneuve de Montpellier) et Outre-mer (Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Institut Pasteur de Guadeloupe, Institut Pasteur de la Guyane, CH Sud-Réunion, CHD Félix Guyon, CHU Fort-de-France, CHU Pointe-à-Pitre, CH de Mayotte, Institut Territorial Louis Mallardé et CH Polynésie Française à Papeete). Le CNR assure également l'identification de toutes les souches isolées en pathologie humaine en métropole et outre-mer. Il interagit aussi avec le Campus Vétérinaire de Lyon (VetAgro Sup) et le Laboratoire départemental Frank Duncombe (Caen) pour la leptospirose animale.

▪ **Déclaration publique d'intérêt :**

Voir déclaration publique d'intérêt en annexe.

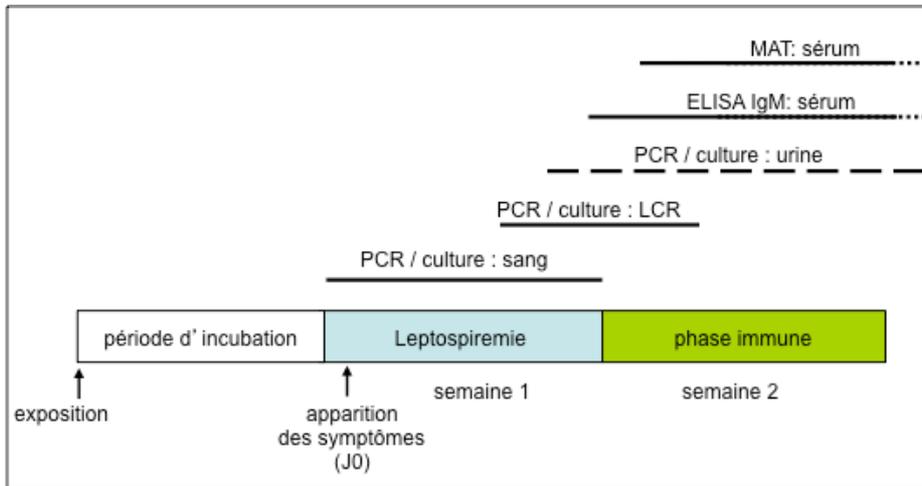


Figure 3 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection. L'infection entraîne une bactériémie durant les premiers jours après exposition. Suite à l'augmentation du titre des anticorps agglutinants (phase immune), les leptospires sont éliminés de la circulation sanguine. Les leptospires sont aussi retrouvés dans le LCR et de manière transitoire dans les urines. MAT, microscopic agglutination test; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay ; PCR, polymerase 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 sérotype. 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 sérotypes attendus. La « batterie » usuelle du CNR comprend, depuis janvier 2012, 24 souches et peut être étendue si l'on suspecte un sérotype 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 sérotypes 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 sérovats 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 sommes actuellement entrain de définir le core génome des souches de notre collection (plus de 150 souches déjà séquencées) afin de

développer une méthode de « core génome 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.

Tableau 1 : 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

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). 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 22 espèces de leptospires aujourd'hui décrites (**Tableau 2**).

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.

Tableau 2 : Caractéristiques des vingt deux 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 | Indonesie |
| <i>L. noguchii</i> | Panama | Panama | CZ 214 K | opposum | 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 | Malaysia |
| <i>L. wolffii</i> | ND | Khorat | Khorat-H2 | homme | Thaïlande |
| <i>L. licerasiae</i> | Iquitos | Varillal | VAR010 | homme | Perou |
| <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 | Indonesie |
| <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 |

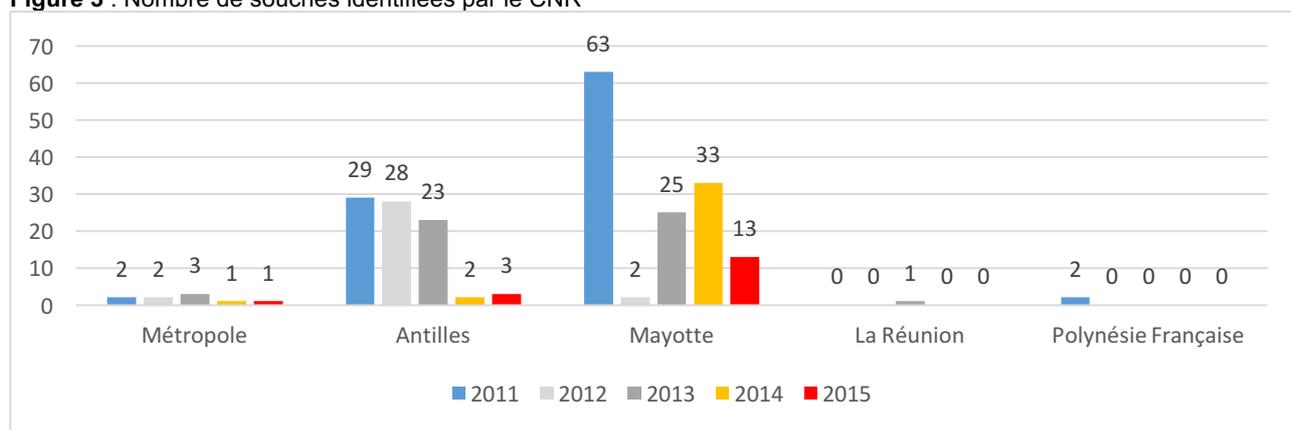
3 ACTIVITES SCIENTIFIQUES ET TECHNIQUES

1. les activités au titre de l'expertise microbiologique ;

Le laboratoire du CNR est le seul en France à pratiquer l'identification des souches de leptospires isolées en pathologie humaine. L'isolement des leptospires à partir de prélèvements biologiques est fastidieuse. En effet, les leptospires sont des bactéries à croissance lente (plus d'un mois d'incubation est habituellement nécessaire pour la culture) et le milieu de culture utilisé, le milieu EMJH, est un milieu « riche » qui se contamine rapidement. Pour augmenter les chances de succès, il est aussi nécessaire de disposer d'échantillons « frais » (sang ou urine de moins de 24 heures). Ainsi, peu de souches ont été isolées en métropole au cours de ces dernières années (Figure 3). Parmi les 9 souches isolées en France métropolitaine, 7 appartiennent à *L. interrogans* séro groupe Icterohaemorrhagiae qui est habituellement associé aux formes les plus graves. Les deux autres souches appartiennent à *L. santarosai* séro groupe Djasiman (cas importé du Venezuela) et à *L. kirschneri* sérovar Grippotyphosa. Seuls les Antilles et Mayotte, grâce à la mise en place d'un protocole dans les hôpitaux et d'une réelle volonté d'isoler les souches, ont pu isoler un nombre significatif de souches, permettant ainsi une identification exhaustive des souches qui circulent (voir publications Bourhy et al. PloS NTS, 2013 et Bourhy et al. JCM 2012). L'identification de souches isolées de patients de Mayotte a aussi permis d'identifier une nouvelle souche de leptospire pathogène appelée *Leptospira mayottensis* (Bourhy et al. IJSEM 2014).

Au cours de ces dernières années, on notera une augmentation des demandes de génotypage à partir d'ADNs extraits de prélèvements sanguins. Ceci permet de s'affranchir de l'isolement de souches mais à cause d'une bactériémie souvent trop faible, l'ADN de leptospires est peu concentré et la PCR ne permet pas toujours d'obtenir des produits d'amplifications exploitables pour le séquençage. De plus, on ne dispose pas aujourd'hui de techniques moléculaires pour l'identification du sérovar ou du séro groupe.

Figure 3 : Nombre de souches identifiées par le CNR



2. Conseil aux professionnels ou aux autorités de santé ;

Activités de conseil aux professionnels

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.

Activités de conseil aux autorités de santé

- CIRE Antilles-Guyane

Participation à l'étude d'incidence de la leptospirose aux Antilles en 2011 : P. Bourhy a participé à un groupe de travail sur le diagnostic et au séminaire organisé en septembre 2012 en Martinique.

- ARS Océan Indien

Participation à une étude de séroprévalence de la leptospirose à Mayotte en 2013 (Tinne Lernout).

- OMS

Le CNR est une des 5 Centre Collaborateur de l'OMS pour la leptospirose qui existe à travers le monde (Paris, Amsterdam, Rio de Janeiro, Port Blair, Coopers Plain). A ce titre, le CNR rédige un rapport annuel et participe à des réunions de travail.

- HAS

Depuis le changement de la nomenclature des actes de biologie médicale pour le diagnostic de la leptospirose en 2005, le test de macroagglutination TR était utilisé en première intention comme test de dépistage. Le test de référence de microagglutination MAT n'était donc pas remboursé s'il était utilisé en première intention (hors nomenclature). Le CNR a montré que les performances de ce test TR n'étaient pas satisfaisantes (Picardeau et al. BEH 2008) et il a saisi la HAS pour le retrait de ce test de la nomenclature en 2008. A la même période, la commercialisation du test TR fut stoppée en raison de problèmes de stabilité du réactif et une procédure dérogatoire provisoire a été mise en place par l'Assurance Maladie pour ne pas s'opposer à la prise en charge du MAT en absence de réalisation du test de dépistage. A partir de 2009, le CNR a développé un nouveau test ELISA IgM qui remplace avantageusement le test TR et permet le diagnostic précoce de la leptospirose (Bourhy et al. JMM 2013). Depuis le dépôt de notre dossier pour la révision de la nomenclature en 2008, la HAS a émis un avis et rédigé un document sur le diagnostic de la leptospirose. Le dossier a ensuite été évalué par la Commission de Hiérarchisation des Actes de Biologie médicale (CHAB) en 2013 et une décision a été prise par l'Union Nationale de Caisses nationales d'Assurance Maladie (UNCAM) début 2014. Le Journal Officiel du 14 août 2014 a publié un changement de la NABM pour le diagnostic de la leptospirose : la PCR (B100) et l'ELISA IgM (B40) sont maintenant remboursés par l'assurance maladie ; par contre le MAT ne figure plus parmi les actes remboursés. Cette modification est applicable depuis le 4 septembre 2014 (Figure 4).

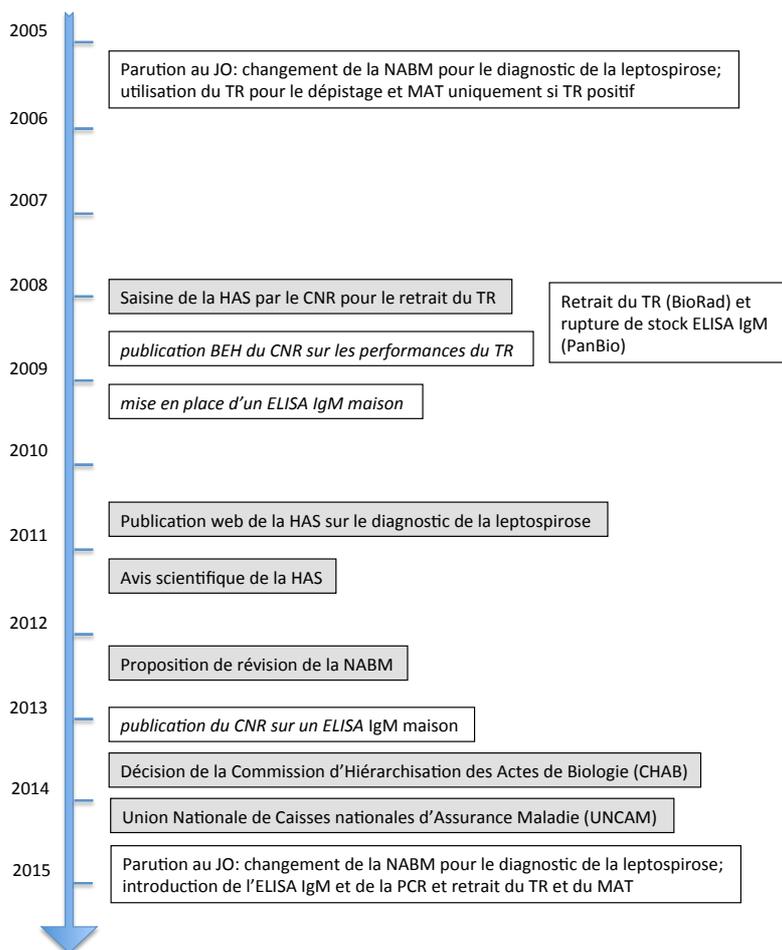


Figure 4 : Historique de la saisine à la HAS et du changement de NABM pour le diagnostic de la leptospirose

3. Contribution à la surveillance épidémiologique ;

L'activité diagnostique de la leptospirose (métropole et outre-mer) est assurée par :

- Le CNR

Le CNR contribue largement au diagnostic de la maladie par la sérologie et la PCR. Les prélèvements sont envoyés au CNR directement par les laboratoires privés ou hospitaliers. Jusqu'en septembre 2014, date du changement de nomenclature des actes de biologie médicale, pour chaque demande de sérologie, le CNR effectuait systématiquement l'ELISA IgM et le MAT. Depuis, l'ELISA IgM est utilisé comme test de dépistage, puis le MAT est utilisé pour confirmer les sérums positifs ou « limites ». En 2014, le CNR a aussi mis en place le diagnostic par PCR.

- Un réseau de partenaires biologistes pratiquant le diagnostic :

En Métropole :

- Toulouse : Laboratoire de Bactériologie-Hygiène du CHU. Quelques cas dépistés en sérologie MAT tous les ans.

- Lyon/Paris, Laboratoire Biomnis: plusieurs milliers de demande de sérologie tous les ans. Biomnis ne réalise plus le MAT depuis septembre 2014 (changement de nomenclature des actes de biologie) et a mis en place un ELISA IgM (kit Serion). La PCR est réalisée depuis plusieurs années. Les analyses concernent des échantillons de métropole et des territoires d'Outre-Mer.

- Cergy-Pontoise, Laboratoire CERBA : utilisation d'un test ELISA IgM (kit ELISA Serion) depuis plusieurs années. Jusqu'en septembre 2014, CERBA envoyé tous les échantillons positifs ou douteux par ELISA au CNR pour confirmation par le MAT. Depuis le changement de nomenclature, l'ELISA est toujours réalisé mais ceux-ci ne sont plus envoyés pour confirmation par MAT au CNR car non remboursés. La PCR est réalisée depuis plusieurs années. L'ensemble des analyses concerne la métropole et les territoires d'Outre-Mer.

En Outre-mer :

- Guadeloupe. Depuis 2012, le CHU de Pointe-à-Pitre réalise l'ELISA IgM (kit Serion) et la PCR. Les ELISA positifs ou douteux sont envoyés au CNR pour infirmation/confirmation du diagnostic par le MAT.

- Martinique : le CHU de Fort-de-France réalise le diagnostic par PCR.

- Guyane. Institut Pasteur de la Guyane : un ELISA IgM (PanBio) est réalisé. Les sérums positifs/douteux sont envoyés au CNR pour infirmation/confirmation du diagnostic par le MAT.

- La Nouvelle-Calédonie : le Centre de Biologie Médicale de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) effectue la totalité des diagnostics de Nouvelle-Calédonie (voir rapport en annexe).

- Ile de La Réunion : Les cas sont diagnostiqués par le Laboratoire du CH Sud Réunion (MAT et PCR), l'Hôpital Félix Guyon CHR de la Réunion (PCR), le Groupe Hospitalier Est Réunion (PCR) et le Centre hospitalier Gabriel Martin (PCR).

- Mayotte : le Centre Hospitalier de Mamoudzou effectue la PCR depuis plusieurs années. Les sérologies sont envoyées à Cerba ou au CNR.

- Polynésie Française : l'Institut Territorial Louis Mallardé et le CH de Polynésie réalisent la PCR et l'ELISA IgM.

Figure 5 : Nombre de sérologies MAT réalisées en 2011-2015.

* : CHU de Toulouse et Hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier

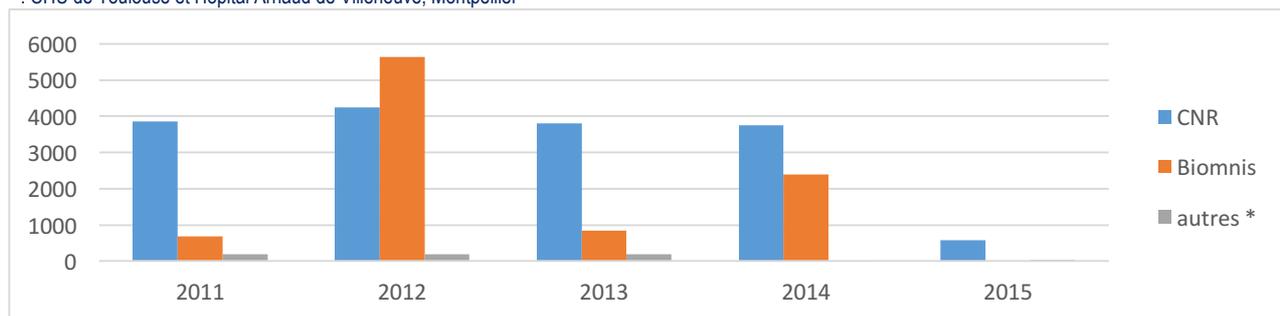


Figure 6 : Nombre de sérologies ELISA IgM réalisées en 2011-2015.

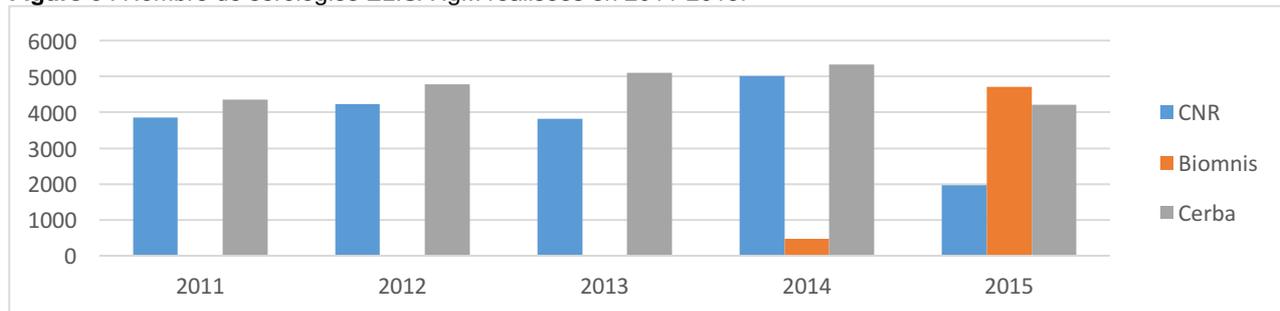
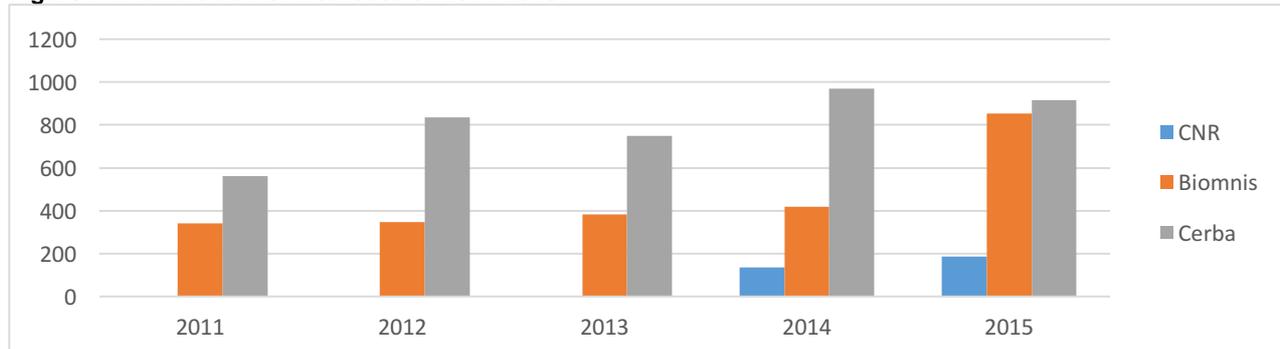


Figure 7 : Nombre de PCR réalisées en 2011-2015.

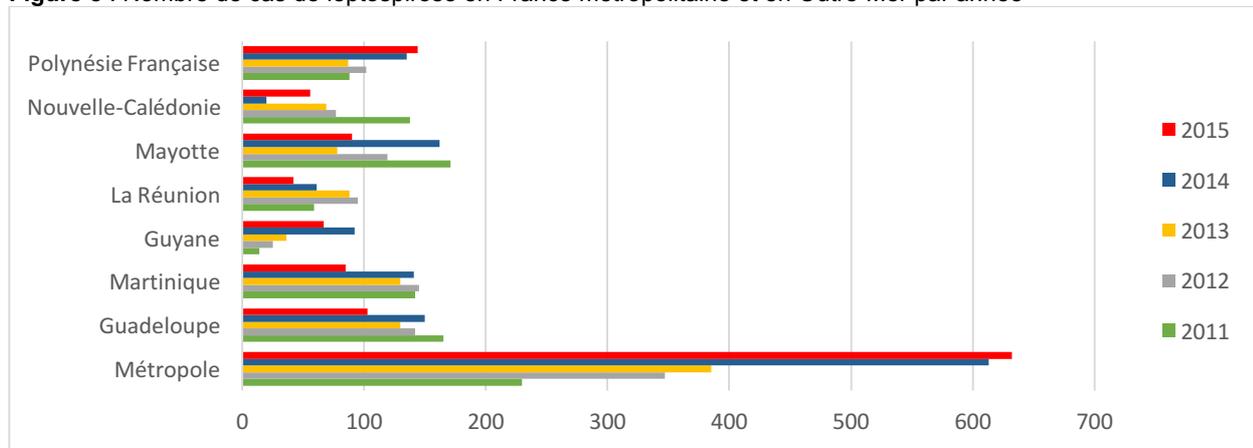


Le changement de NABM a considérablement modifié le diagnostic de la leptospirose (Figures 5, 6 et 7). Ainsi, l'ELISA IgM est maintenant largement utilisé depuis septembre 2014, remplaçant le MAT (dix fois moins de MAT réalisées entre 2015 et 2016). Au CNR, nous utilisons un ELISA "Pasteur" qui a des performances similaires au MAT (Bourhy et al. 2013 JCM). L'ELISA IgM détecte les cas positifs plus précocement que le MAT. Le CNR a évalué les kits commerciaux ELISA IgM de marque Serion et PanBio part rapport au test Elisa IgM « Pasteur ». Les résultats montrent une très bonne concordance entre les différents kits en terme de sensibilité. La spécificité a été évaluée sur un nombre relativement faible de sérums ne permettant pas de conclure en terme de spécificité. Cependant dans l'objectif d'un suivi des sérogroupes circulants en France (MAT), il est prévu que le CNR analyse les sérologies IgM positives des laboratoires Cerba et Biomnis, ce qui permettra d'évaluer la spécificité sur un grand nombre d'échantillons.

- 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 MAT ou depuis septembre 2014 par ELISA IgM (PanBio, Serion, ou ELISA « Pasteur »). Pour la sérologie MAT, le seuil de 1/100 avec au moins un séro groupe 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 séro groupe est donnée par l'antigène donnant le titre le plus élevé en MAT.

Figure 8 : Nombre de cas de leptospirose en France métropolitaine et en Outre-Mer par année



Cas de leptospirose en métropole

- Analyse de la distribution des cas et analyse des tendances

En métropole, sur la période 2011-2015, on observe une augmentation de l'incidence avec une incidence record, jamais enregistrée depuis 1920, pour les années 2014 et 2015 (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, >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 (Asie du Sud-Est, Antilles ou Océan Indien) est reporté.

Environ 10 % des cas en métropole ont été diagnostiqués par PCR sans qu'il soit possible d'identifier le sérovar/sérogroupe en cause. Suite au changement de nomenclature, le remplacement progressif du MAT (non remboursé) par l'ELISA (remboursé) entraîne une perte d'information sur les sérogroupes infectants. Ainsi, seules 583 sérologies MAT ont été réalisées en 2015 (sérologies sur sérums douteux ou positifs par ELISA par le CNR) par rapport à 6146 en 2014 (sérologies demandées au CNR et Biomnis). Sur la période 2011-2014, environ 250 cas de leptospirose en métropole sont ainsi diagnostiqués par MAT. Pour l'année 2015, 83 cas de leptospirose sont diagnostiqués par MAT. Pour les cas diagnostiqués par le MAT, le sérogroupe Icterohaemorrhagiae est prédominant (28-37% des cas). Pour 11-17% des cas, le sérogroupe n'a pu être identifié à cause de réactions croisées ou co-agglutinations. Pour les autres sérogroupes identifiés, les sérogroupes Canicola, Grippotyphosa, Panama, Sejroe, Pomona et Australis, on peut retrouver des différences d'une année sur l'autre, notamment entre 2015 et les autres années (Figure 9). Ceci peut être expliqué par le fait qu'en 2015, presque la totalité des sérologies MAT, technique subjective pouvant donner des différences d'interprétation entre laboratoires, a été effectuée par le CNR, contrairement aux autres années où le laboratoire Biomnis réalisait la moitié des sérologies MAT.

Figure 9 : Répartition des principaux sérogroupes identifiés par MAT parmi les cas positifs en 2013 (bleu) et 2014 (rouge).
 AUS, Australis ; CAN, Canicola ; GRI, Grippotyphosa ; ICT, Icterohaemorrhagiae ; SEJ, Sejroe ; PAN, Panama ; POM, Pomona ; COAGG, co-agglutinations

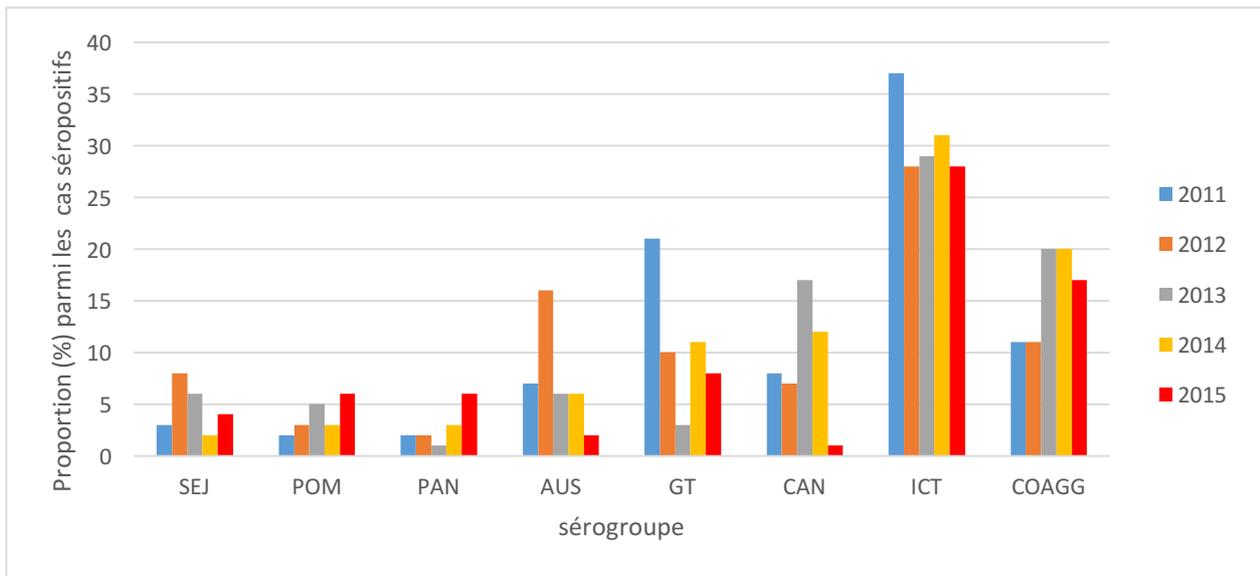


Tableau 3 : Répartition du nombre de cas (lieu d'hospitalisation ou de domicile des patients) en France métropolitaine par départements et régions.

| Région | Département | année | | | | |
|----------------------|--------------------------|-------|------|------|------|------|
| | | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
| Alsace | | 6 | 10 | 7 | 10 | 7 |
| | 67 Bas-Rhin | 3 | 6 | 1 | 7 | 3 |
| | 68 Haut-Rhin | 3 | 4 | 6 | 3 | 4 |
| Aquitaine | | 13 | 15 | 23 | 45 | 45 |
| | 24 Dordogne | 3 | 2 | 1 | 5 | 6 |
| | 33 Gironde | 1 | 4 | 7 | 19 | 17 |
| | 40 Landes | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 |
| | 47 Lot-et-Garonne | 1 | 0 | 7 | 8 | 2 |
| | 64 Pyrénées-Atlantiques | 6 | 7 | 7 | 12 | 16 |
| Auvergne | | 3 | 2 | 7 | 8 | 21 |
| | 03 Allier | 0 | 2 | 2 | 4 | 5 |
| | 15 Cantal | 0 | 0 | 5 | 1 | 4 |
| | 43 Haute-Loire | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | 63 Puy-de-Dôme | 2 | 0 | 0 | 2 | 8 |
| Bourgogne | | 8 | 8 | 3 | 12 | 23 |
| | 21 Côte-d'Or | 2 | 1 | 0 | 2 | 8 |
| | 58 Nièvre | 1 | 1 | 0 | 3 | 1 |
| | 71 Saône-et-Loire | 5 | 4 | 3 | 4 | 12 |
| | 89 Yonne | 0 | 2 | 0 | 3 | 2 |
| Bretagne | | 9 | 37 | 22 | 46 | 34 |
| | 22 Côtes-d'Armor | 1 | 5 | 5 | 9 | 7 |
| | 29 Finistère | 0 | 7 | 6 | 10 | 12 |
| | 35 Ille-et-Vilaine | 5 | 23 | 6 | 18 | 8 |
| | 56 Morbihan | 3 | 2 | 5 | 9 | 7 |
| Centre | | 5 | 14 | 9 | 39 | 23 |
| | 18 Cher | 2 | 0 | 4 | 4 | 3 |
| | 28 Eure-et-Loir | 0 | 3 | 1 | 4 | 1 |
| | 36 Indre | 1 | 1 | 1 | 8 | 2 |
| | 37 Indre-et-Loire | 1 | 4 | 0 | 13 | 9 |
| | 41 Loir-et-Cher | 1 | 5 | 1 | 3 | 6 |
| | 45 Loiret | 0 | 1 | 2 | 7 | 2 |
| Champagne-Ardenne | | 1 | 14 | 3 | 21 | 28 |
| | 08 Ardennes | 1 | 7 | 1 | 11 | 7 |
| | 10 Aube | 0 | 4 | 0 | 1 | 5 |
| | 51 Marne | 0 | 3 | 2 | 8 | 13 |
| | 52 Haute-Marne | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| Corse | | 0 | 3 | 6 | 6 | 5 |
| | 2A Corse-du-Sud | 0 | 1 | 5 | 6 | 5 |
| | 2B Haute-Corse | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 |
| Franche-Comté | | 13 | 26 | 44 | 21 | 24 |
| | 25 Doubs | 4 | 11 | 29 | 12 | 9 |
| | 39 Jura | 2 | 5 | 9 | 2 | 6 |
| | 70 Haute-Saône | 5 | 7 | 5 | 6 | 7 |
| | 90 Territoire de Belfort | 2 | 3 | 1 | 1 | 2 |
| Ile-de-France | | 49 | 55 | 37 | 93 | 72 |
| | 75 Paris | 17 | 24 | 20 | 25 | 29 |
| | 77 Seine-et-Marne | 1 | 6 | 1 | 6 | 7 |
| | 78 Yvelines | 1 | 2 | 4 | 9 | 5 |
| | 91 Essonne | 1 | 3 | 3 | 2 | 5 |
| | 92 Hauts-de-Seine | 1 | 3 | 2 | 6 | 3 |
| | 93 Seine-Saint-Denis | 0 | 3 | 0 | 4 | 8 |
| | 94 Val-de-Marne | 27 | 12 | 4 | 35 | 8 |
| | 95 Val-d'Oise | 1 | 2 | 3 | 6 | 7 |
| Languedoc-Roussillon | | 4 | 2 | 9 | 11 | 8 |
| | 11 Aude | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 30 Gard | 2 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| | 34 Hérault | 1 | 1 | 3 | 2 | 3 |
| | 48 Lozère | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 66 Pyrénées-Orientales | 1 | 0 | 5 | 5 | 2 |

| Région | Département | année | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-------|------|------|------|------|
| | | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
| Limousin | | 3 | 3 | 3 | 6 | 7 |
| | 19 Corrèze | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | 23 Creuse | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| | 87 Haute-Vienne | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Lorraine | | 4 | 3 | 6 | 17 | 13 |
| | 54 Meurthe-et-Moselle | 1 | 0 | 4 | 9 | 5 |
| | 55 Meuse | 1 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| | 57 Moselle | 0 | 1 | 2 | 3 | 5 |
| | 88 Vosges | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| Midi-Pyrénées | | 10 | 11 | 19 | 26 | 42 |
| | 09 Ariège | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| | 12 Aveyron | 0 | 1 | 2 | 7 | 5 |
| | 31 Haute-Garonne | 2 | 8 | 5 | 10 | 22 |
| | 32 Gers | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 |
| | 46 Lot | 5 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| | 65 Hautes-Pyrénées | 1 | 1 | 4 | 1 | 2 |
| | 81 Tarn | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 |
| | 82 Tarn-et-Garonne | 1 | 0 | 5 | 0 | 1 |
| Nord, Pas-de-Calais | | 10 | 19 | 13 | 35 | 35 |
| | 59 Nord | 8 | 18 | 10 | 31 | 25 |
| | 62 Pas-de-Calais | 2 | 1 | 3 | 4 | 10 |
| Basse-Normandie | | 6 | 18 | 10 | 38 | 15 |
| | 14 Calvados | 3 | 8 | 5 | 17 | 11 |
| | 50 Manche | 2 | 6 | 3 | 13 | 1 |
| | 61 Orne | 1 | 4 | 2 | 8 | 3 |
| Haute Normandie | | 7 | 9 | 4 | 16 | 16 |
| | 27 Eure | 1 | 0 | 0 | 5 | 5 |
| | 76 Seine-Maritime | 6 | 9 | 4 | 11 | 11 |
| Pays de Loire | | 23 | 33 | 34 | 53 | 35 |
| | 44 Loire-Atlantique | 7 | 8 | 9 | 8 | 8 |
| | 49 Maine-et-Loire | 6 | 5 | 12 | 9 | 11 |
| | 53 Mayenne | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 |
| | 72 Sarthe | 3 | 6 | 6 | 14 | 7 |
| | 85 Vendée | 5 | 13 | 6 | 19 | 7 |
| Picardie | | 6 | 9 | 3 | 17 | 9 |
| | 02 Aisne | 1 | 3 | 0 | 6 | 3 |
| | 60 Oise | 1 | 3 | 2 | 4 | 4 |
| | 80 Somme | 4 | 3 | 1 | 7 | 2 |
| Poitou-Charentes | | 5 | 14 | 19 | 27 | 31 |
| | 16 Charente | 0 | 2 | 2 | 5 | 10 |
| | 17 Charente-Maritime | 3 | 3 | 7 | 4 | 7 |
| | 79 Deux-Sèvres | 1 | 4 | 8 | 9 | 7 |
| | 86 Vienne | 1 | 5 | 2 | 9 | 7 |
| Provence-Alpes-C.d'Azur | | 11 | 11 | 12 | 30 | 66 |
| | 04 Alpes-de-Haute-Prov. | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 05 Hautes-Alpes | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 06 Alpes-Maritimes | 1 | 1 | 0 | 1 | 10 |
| | 13 Bouches-du-Rhône | 7 | 4 | 8 | 11 | 48 |
| | 83 Var | 1 | 3 | 4 | 10 | 3 |
| | 84 Vaucluse | 1 | 3 | 0 | 7 | 4 |
| Rhône-Alpes | | 32 | 31 | 92 | 50 | 72 |
| | 01 Ain | 4 | 4 | 11 | 8 | 13 |
| | 07 Ardèche | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 |
| | 26 Drôme | 2 | 1 | 14 | 5 | 5 |
| | 38 Isère | 6 | 4 | 21 | 4 | 23 |
| | 42 Loire | 1 | 3 | 5 | 0 | 8 |
| | 69 Rhône | 13 | 10 | 26 | 29 | 14 |
| | 73 Savoie | 6 | 4 | 8 | 2 | 3 |
| | 74 Haute-Savoie | 0 | 5 | 4 | 1 | 4 |

Tableau 4 : Incidence de la leptospirose par région en Métropole. Les incidences supérieures à l'incidence moyenne annuelle sont colorées.

| Régions | Pop. * (Khab.) | 2011 | | 2012 | | 2013 | | 2014 | | 2015 | |
|-------------------------|-------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|-------------|------------------------------|
| | | nbre cas | Incidence /100000 hab. |
| Alsace | 1861 | 6 | 0,32 | 10 | 0,54 | 7 | 0,38 | 10 | 0,54 | 7 | 0,38 |
| Aquitaine | 3303 | 13 | 0,41 | 15 | 0,47 | 23 | 0,70 | 45 | 1,36 | 45 | 1,36 |
| Auvergne | 1356 | 3 | 0,22 | 2 | 0,15 | 7 | 0,52 | 8 | 0,59 | 21 | 1,55 |
| Bourgogne | 1644 | 8 | 0,49 | 8 | 0,49 | 3 | 0,18 | 12 | 0,73 | 23 | 1,40 |
| Bretagne | 3260 | 9 | 0,28 | 37 | 1,17 | 22 | 0,67 | 46 | 1,41 | 34 | 1,04 |
| Centre | 2573 | 5 | 0,2 | 14 | 0,55 | 9 | 0,35 | 39 | 1,51 | 23 | 0,89 |
| Champagne-Ardenne | 1333 | 1 | 0,07 | 14 | 1,05 | 3 | 0,22 | 21 | 1,57 | 28 | 2,10 |
| Corse | 322 | 0 | - | 3 | 0,98 | 6 | 1,86 | 6 | 1,86 | 5 | 1,55 |
| Franche-Comté | 1178 | 13 | 1,11 | 26 | 2,23 | 44 | 3,73 | 21 | 1,78 | 24 | 2,04 |
| Ile-de-France | 11978 | 50 | 0,42 | 55 | 0,47 | 37 | 0,31 | 93 | 0,78 | 72 | 0,60 |
| Languedoc-Roussillon | 2727 | 4 | 0,15 | 2 | 0,08 | 9 | 0,33 | 11 | 0,40 | 8 | 0,29 |
| Limousin | 741 | 3 | 0,4 | 3 | 0,4 | 3 | 0,40 | 6 | 0,81 | 7 | 0,94 |
| Lorraine | 2351 | 4 | 0,17 | 3 | 0,13 | 6 | 0,26 | 17 | 0,72 | 13 | 0,55 |
| Midi-Pyrénées | 2947 | 10 | 0,35 | 11 | 0,38 | 19 | 0,64 | 26 | 0,88 | 42 | 1,43 |
| Nord, Pas-de-Calais | 4052 | 10 | 0,25 | 19 | 0,47 | 13 | 0,32 | 35 | 0,86 | 35 | 0,86 |
| Basse-Normandie | 1479 | 6 | 0,41 | 18 | 1,23 | 10 | 0,68 | 38 | 2,57 | 15 | 1,01 |
| Haute-Normandie | 1848 | 8 | 0,44 | 9 | 0,49 | 4 | 0,22 | 16 | 0,87 | 16 | 0,86 |
| Pays de Loire | 3658 | 23 | 0,65 | 33 | 0,93 | 34 | 0,93 | 53 | 1,45 | 35 | 0,96 |
| Picardie | 1925 | 6 | 0,31 | 9 | 0,47 | 3 | 0,16 | 17 | 0,88 | 9 | 0,47 |
| Poitou-Charentes | 1792 | 5 | 0,28 | 14 | 0,8 | 19 | 1,06 | 27 | 1,51 | 31 | 1,73 |
| Provence-Alpes-C.d'Azur | 4937 | 11 | 0,22 | 11 | 0,22 | 12 | 0,24 | 30 | 0,61 | 66 | 1,34 |
| Rhône-Alpes | 6393 | 32 | 0,52 | 31 | 0,2 | 92 | 1,43 | 50 | 0,78 | 72 | 1,13 |
| Total Métropole | 63660 | 230 | 0,37 | 347 | 0,56 | 385 | 0,60 | 627 | 0,98 | 631 | 0,99 |

* Estimation de la population au 1er janvier 2013 (INSEE)

Pour la période 2011-2015, les régions Aquitaine, Franche-Comté, Basse-Normandie sont toujours parmi les régions les plus touchées. Au contraire, les régions de Picardie, Alsace, Languedoc-Roussillon et Lorraine ont les incidences les moins élevées (Tableaux 3 et 4).

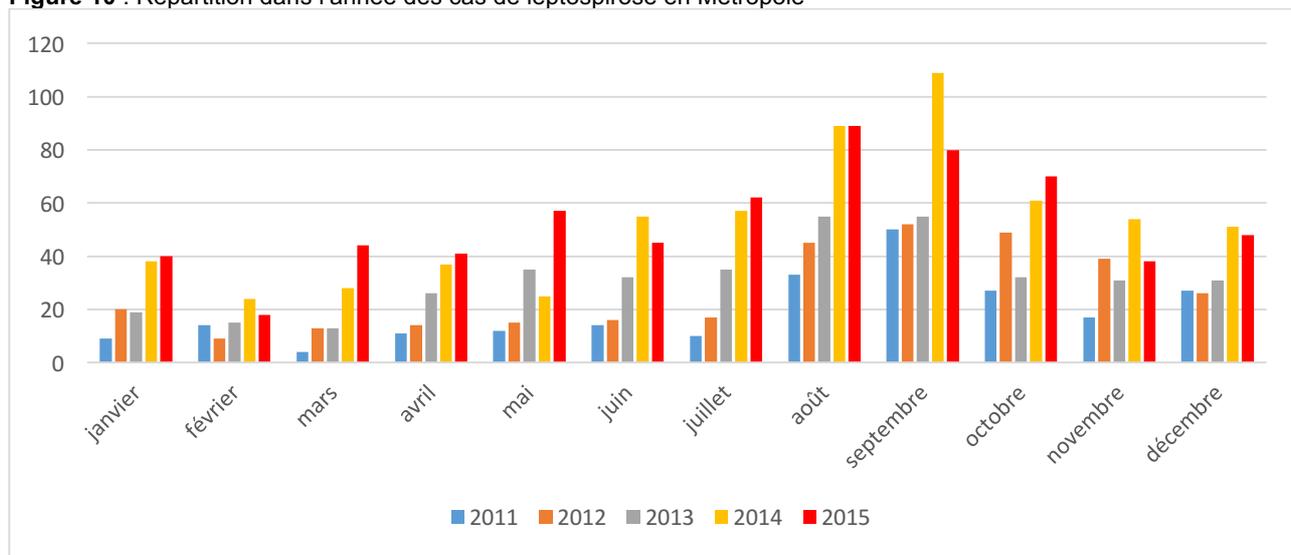
En 2015, les incidences les plus élevées (>2 cas/100000 habitants) sont observées en Champagne Ardenne et Franche-Comté.

Une étude descriptive rétrospective menée par a Cellule de l'InVS en région (Cire) Normandie (voir rapport en annexe) a permis de caractériser les cas de leptospirose diagnostiqués et exposés en Basse-Normandie et en Haute-Normandie sur la période 2010-2014. Elle a notamment permis de décrire les différents facteurs de risque : fréquentation d'un environnement rural, exercice d'une profession à risque de leptospirose, pratique d'une activité récréative à risque de leptospirose, exposition aux animaux. Certaines observations sont cohérentes avec celles faites à l'échelle de la métropole et celles décrites dans la littérature, notamment la prédominance i) des cas de sexe masculin, ii) des agriculteurs/éleveurs parmi les cas exerçant une profession à risque de leptospirose, iii) des expositions aux rongeurs et iv) le caractère saisonnier de la leptospirose avec un pic estivo-automnal de survenue des cas. À l'inverse, certaines caractéristiques observées dans le cadre de cette étude diffèrent des observations faites à l'échelle de la métropole :

- la prédominance du sérotype Grippotyphosa (26%) suivi du sérotype Icterohaemorrhagiae (21%).
- la prédominance des personnes exerçant une activité professionnelle au moment de la survenue de la maladie (52 %).
- la prédominance des activités de jardinage (63 %) et de marche à pied (54 %) parmi les activités récréatives pratiquées par les cas dans les trois semaines précédant la survenue des premiers symptômes. En métropole, ce sont les activités de baignade (30 %) et de pêche en eau douce (18 %) qui étaient les activités majoritairement rapportées par les cas identifiés et documentés par le CNR sur la période 1988/2003.

La répartition annuelle en Métropole confirme le caractère saisonnier de la leptospirose (Figure 10). Le maximum de cas est retrouvé en août et septembre. La forte augmentation du nombre de cas en 2014 et 2015 ne semble pas associée à un changement de la répartition du nombre de cas sur l'année.

Figure 10 : Répartition dans l'année des cas de leptospirose en Métropole



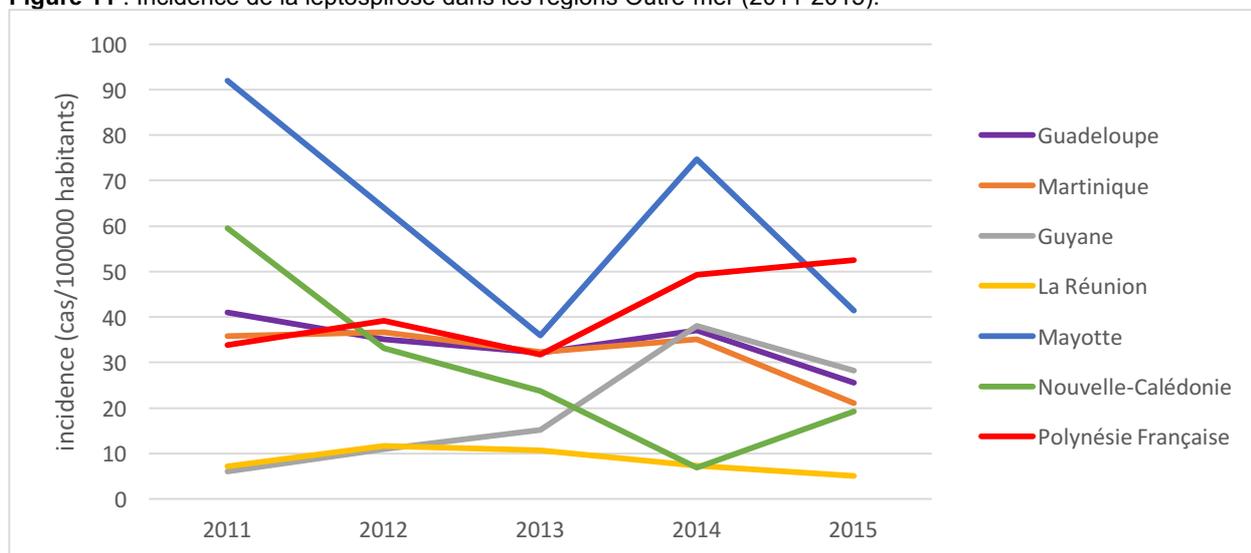
Cas de leptospirose dans les régions Outre-mer

Tableau 5 : Répartition des cas dans les régions d'Outre-mer en 2015.

| Régions | Nombre de cas * | Pop. en K hab. | Incidence / 100 000 hab. |
|----------------------------|-----------------|----------------|--------------------------|
| Guadeloupe | 103 (150) | 404 | 25,50 |
| Martinique | 85 (141) | 402 | 21,14 |
| Guyane Française | 67 (92) | 237 | 28,27 |
| Ile de La Réunion | 42 (61) | 828 | 5,07 |
| Mayotte | 90 (162) | 217 | 41,47 |
| Polynésie française | 144 (135) | 274 | 52,55 |
| Nouvelle-Calédonie | 56 (20) | 291 | 19,24 |
| TOTAL OUTRE-MER | 587 (761) | | |

* entre parenthèse les données 2014

Figure 11 : Incidence de la leptospirose dans les régions Outre-mer (2011-2015).

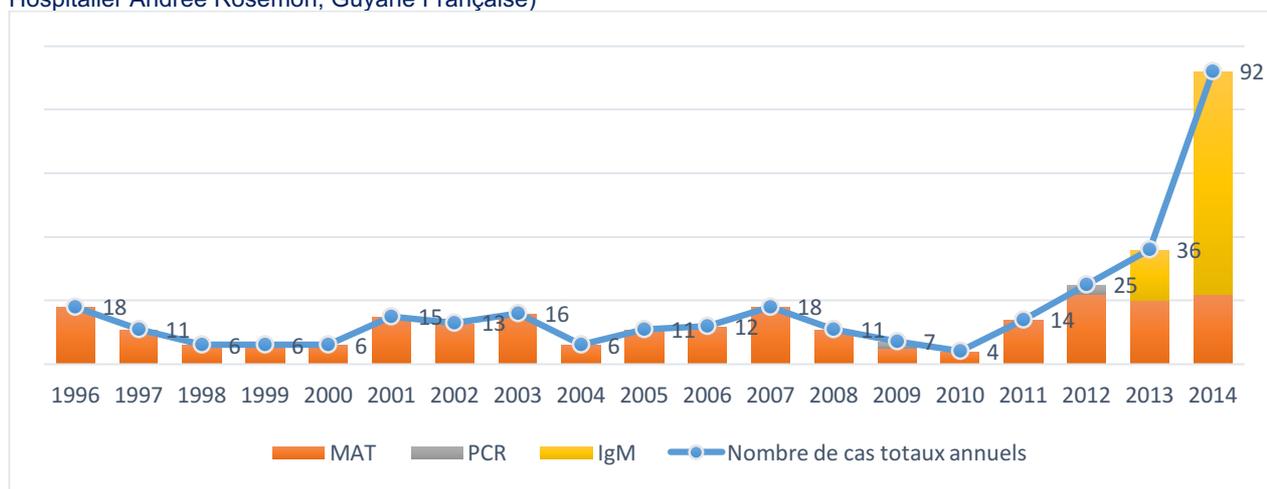


Dans la Zone Antilles

En Guadeloupe et Martinique: On recense en 2015, 103 cas en Guadeloupe et 85 cas en Martinique. Le nombre de cas est en diminution ces dernières années. Ceci est probablement dû à un « relâchement » de la communauté médicale suite à l'étude d'incidence de 2011 et aux récentes épidémies de dengue, Chikungunya et de Zika. Le plus grand nombre de cas est retrouvé en fin de saison des pluies (décembre-janvier). Le sérotype Icterohaemorrhagiae représente la grande majorité des sérotypes déterminés par le MAT, puis on retrouve les sérotypes Panama, Canicola et Ballum. 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 est en nette augmentation depuis 2011 grâce à une sensibilisation croissante de la communauté médicale. Depuis 2014, la grande majorité des cas a été diagnostiquée par ELISA IgM (Figure 12). Pour les sérologies positives par MAT, les sérotypes identifiés appartiennent le plus fréquemment à Icterohaemorrhagiae puis on retrouve les sérotypes Sejroe, Australis, Ballum et Canicola. Aucune souche n'a été isolée de Guyane ces dernières années.

Figure 12 : Evolution du nombre de cas annuels en Guyane CNR 1996 – 2014 (données Dr Loic Epelboin, Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Guyane Française)



Dans la Zone Océan Indien

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. Ainsi, 13 souches ont été isolées et identifiées par le CNR en 2015 (33 souches en 2014). Parmi ces souches, comme les années précédentes, la majorité (77 %) appartient au sérotype Mini, les autres souches appartiennent aux sérotypes Pomona, Pyrogenes et Grippotyphosa. Cette distribution est similaire à celles observées les années précédentes et confirme une épidémiologie atypique avec une prédominance du sérotype Mini et une absence du sérotype Icterohaemorrhagiae. Le diagnostic s'effectue principalement par PCR sur le sang.

A l'île de La Réunion : Le nombre de cas est en diminution par rapport aux années précédentes (41 cas en 2015 dont 2 décès) et ceci malgré une pluviométrie élevée en 2015 (voir rapport CIRE Océan Indien en annexe). La moitié des cas sont diagnostiqués aux mois de février et mars. Contrairement à Mayotte, la très majorité des sérotypes identifiés par MAT appartiennent au sérotype Icterohaemorrhagiae.

Dans la zone Pacifique

En Polynésie : Le nombre de cas est en constante augmentation (144 cas en 2015 dont 4 décès, 135 cas en 2014, 87 cas en 2013). 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. Nous avons ainsi pu identifier que la majorité des souches infectantes appartenaient à *L. interrogans* sérovar Bratislava (sérotype Australis) et *L. interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae/Copenhagien en 2014 et 2015.

En Nouvelle-Calédonie: Après une année 2014 de "sécheresse" et l'identification de 20 cas de leptospirose, on retrouve une année « normale » avec 56 détectés en 2015 (voir rapport de la DASS en annexe).

Figure 13 : Cas de leptospirose en Nouvelle-Calédonie (données de la DASS de la Nouvelle-Calédonie). Evolution du nombre de cas de leptospirose en fonction de la pluviométrie mensuelle de 2012 à 2015.

