

Maladies infectieuses

Incidence de la leptospirose aux Antilles

Étude du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011

Sylvie Cassadou, Jacques Rosine, Claude Flamand,
Martine Ledrans, Pascale Bourhy, Philippe Quénel

Sommaire

Abréviations	2
Résumé opérationnel	3
1. Contexte	8
1.1 Situation épidémiologique de la leptospirose aux antilles	8
1.2 Difficultés de la confirmation biologique aux antilles	10
2. Objectifs	12
3. Méthodes	13
3.1 Organisation de l'étude	13
3.2 Analyse des données	17
4. Résultats	20
4.1 Incidence, saisonnalité et répartition spatiale	20
4.2 Description des cas confirmés	22
4.3 Résultats détaillés de la stratégie diagnostique	24
4.4 Qualité de mise en œuvre du protocole	26
5. Discussion	28
5.1 Synthèse des principaux résultats	28
5.2 Discussion méthodologique	29
5.3 Discussion des résultats	32
6. Recommandations	36
6.1 Recommandations pour la prise en charge diagnostique des patients	36
6.2 Recommandations pour la mise en œuvre d'un système de surveillance de la leptospirose	37
Références bibliographiques	38
Annexes	40

Incidence de la leptospirose aux Antilles

Étude du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011

Ont participé à cette étude : Jean-Baptiste Adrien, Hélène Bazus, Fabrice Boulard, André Cabié, Arnaud Duthilly, Emilie Gaubert-Maréchal, Stéphanie Guyomard, Cécile Herrmann, Patrick Hochedez, Isabelle Lamaury, Claude Olive, Raphaëlle Théodose.

Remerciements : Martina Escher et Marion Petit-Sinturel de la Cire Antilles-Guyane, les médecins des réseaux sentinelles de Guadeloupe et de Martinique, les biologistes libéraux de Guadeloupe et de Martinique, les médecins cliniciens hospitaliers des Centres hospitaliers universitaires (CHU) de Pointe à Pitre et Fort de France, des Centres hospitaliers (CH) de Basse-Terre, du Lamentin, de Trinité, des biologistes de ces établissements, de l'Institut Pasteur de Guadeloupe et de l'Institut Pasteur CNR des leptospires à Paris, les Cellules de veille, d'alerte et de gestion sanitaire des Agences régionales de santé (ARS) de Guadeloupe et de Martinique.

Auteurs : Sylvie Cassadou¹, Jacques Rosine¹, Claude Flamand¹, Martine Ledrans¹, Pascale Bourhy², Philippe Quénel³.

1/ Cire Antilles-Guyane, Institut de veille sanitaire (InVS) – 2/ Institut Pasteur - CNR Leptospirose –
3/ Institut Pasteur de la Guyane

Abréviations

ARS	Agence régionale de santé
Carec	Caribbean Epidemiology Centre
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM10	Classification internationale des maladies, 10 ^e révision
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRL	Cellule de veille, d'alerte et de gestion sanitaire (au sein des ARS)
DFA	Départements français d'Amérique
HAS	Haute autorité de santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LERG	Leptospirosis burden Epidemiology Reference Group
MAT	Micro-agglutination test
MS	Médecin sentinelle
OMS	Organisation mondiale de la santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information

Résumé opérationnel

1. La leptospirose : une pathologie sous estimée aux Antilles ?

Chez l'homme, avec traitement antibiotique adapté, la leptospirose guérit le plus souvent sans séquelle au bout de quelques semaines. Néanmoins, elle nécessite souvent une hospitalisation et, dans certains cas, ses complications peuvent conduire au décès.

La maladie est transmise directement ou indirectement par des animaux infectés : rongeurs, mais aussi animaux d'élevage et domestiques. 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.

Ces activités en extérieur sont favorisées tout au long de l'année par le climat chaud des Antilles, à la différence de l'hexagone, et sont plus facilement pratiquées sans protection (bottes, gants) pour les mêmes raisons. Ce climat favorise également la survie des leptospires dans le milieu extérieur et leur prolifération.

Sur la période de 2002 à 2008, l'impact sanitaire annuel de la leptospirose en Guadeloupe, et, dans une moindre mesure, en Martinique, était très supérieur à celui observé en France métropolitaine en termes d'incidence, de morbidité hospitalière et de létalité. Cependant, les indicateurs disponibles étaient probablement sous-estimés en raison des difficultés d'accès à la confirmation diagnostique (PCR temps réel, Elisa IgM) dans les DFA, confirmation indispensable à l'identification des cas en raison d'un tableau clinique de la maladie très peu spécifique. Ces indicateurs étaient également peu précis et peu fiables en raison de l'absence de système de surveillance épidémiologique adapté.

2. Objectifs de l'étude

Devant cet état des lieux, 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 cette maladie aux Antilles ;
- apporter des arguments scientifiquement fondés pour faciliter l'inscription à la nomenclature des actes de biologie médicale les différents examens nécessaires au diagnostic de la leptospirose ;
- s'inscrire dans la perspective de la mise en place d'un système intégré articulant surveillance épidémiologique, alerte et gestion à l'image du dispositif existant pour la dengue¹ dans les DFA.

3. Méthodes

L'étude a porté sur l'ensemble de la population de Guadeloupe continentale et de Martinique. Les cas 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 représentée par l'ensemble des hôpitaux publics et une source ambulatoire constituée par les médecins généralistes participant aux réseaux sentinelles de la veille sanitaire.

Les patients éligibles à l'inclusion dans l'étude étaient ceux qui résidaient en Martinique ou en Guadeloupe continentale, présentant un syndrome clinique évocateur de dengue, et consultant soit un médecin généraliste sentinelle de Guadeloupe ou de Martinique, soit dans l'un des établissements hospitaliers publics de Guadeloupe ou de Martinique.

¹ *Psage dengue : programme de surveillance, alerte et gestion des épidémies de dengue*

La stratégie appliquée pour la confirmation 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 réel et, s'il était négatif, réalisation d'un test Elisa IgM. Si celui-ci était positif, il devait être confirmé par un test MAT ;
- pour les patients vus en consultation après le 9^e jour de leur maladie (période tardive) : un test Elisa IgM et, s'il était positif, une confirmation par le test MAT.

Si le 1^{er} prélèvement était négatif, sans qu'un diagnostic autre que celui de la leptospirose ait été porté, il était recommandé de réaliser un deuxième prélèvement 15 jours environ après le premier. Les cas étaient comptabilisés comme cas de leptospirose s'ils étaient biologiquement confirmés, *i.e.* la PCR temps réel était positive ou les tests Elisa IgM et MAT étaient positifs.

À partir des deux types de source de données, l'incidence globale de la leptospirose a été estimée de la façon suivante :

- Les cas confirmés « de source hospitalière », exhaustifs, ont été comptabilisés en tant que tels sans calcul d'estimation ;
- En revanche, le nombre total des cas confirmés « de source ambulatoire » a été estimé à partir du nombre de cas issus des médecins sentinelles, en considérant que celui-ci était le résultat d'un tirage aléatoire à 2 degrés :
 - le nombre de cas cliniquement évocateurs signalés par les médecins sentinelles a fait l'objet d'une première extrapolation (premier degré) visant à estimer, à partir des parts d'activité hebdomadaires des médecins participants, le nombre total de cas cliniquement évocateurs vus par l'ensemble des médecins généralistes ;
 - secondairement, le nombre de prélèvements réellement prescrits par chaque médecin sentinelle parmi les cas cliniquement évocateurs vus en consultation a été considéré comme un échantillon obtenu par tirage aléatoire simple (2^e degré) et le taux de positivité de ces prélèvements a été appliqué à l'ensemble des cas cliniquement évocateurs.

4. Résultats

➤ Incidence, saisonnalité et répartition spatiale

En 2011, par rapport à la période de référence 2002-2008 (tableau 1), on observe :

- pour chaque DFA, une incidence (estimation centrale) trois à quatre fois supérieure conduisant à un écart d'autant plus important avec l'incidence observée en France hexagonale 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.

I Tableau 1 |

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

	Nombre annuel moyen	Taux annuel moyen / 100 000 habitants
France hexagonale 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

^aEnsemble de l'archipel ; ^bGuadeloupe continentale ; ^cchiffres pour la seule année 2011.

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

I Tableau 2 |

Incidence trimestrielle des cas de leptospirose en 2011

	Guadeloupe		Martinique	
	Nbre de cas ^a	Incidence/ 100 000 hab ^a	Nbre de casa	Incidence/ 100 000 hab ^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.

La répartition spatiale de la maladie ne semble pas homogène en Guadeloupe (en 2011). En effet, le taux de positivité des diagnostics est de 18 % pour la Côte sous le vent et s'élève à 43 % pour la région de Grande Terre.

En Martinique on observe une plus grande homogénéité de la répartition spatiale de la maladie. Le taux de positivité des prélèvements biologiques varie seulement de 15 % dans les zones Sud et Centre, à 17 % dans la zone Nord Caraïbe et à 19 % en zone Nord Atlantique.

Sur les deux territoires, les zones les plus urbanisées ne sont pas les plus touchées par la maladie².

➤ Description des cas confirmés

La description des cas montre que la contamination la plus fréquente est observée à l'âge adulte, pour la tranche des 20-59 ans, sur les deux îles. Cependant, dans les deux départements, on observe également des cas chez les personnes plus âgées, entre 60 et 74 ans et même entre 75 et 84 ans. Par ailleurs, la survenue de la leptospirose chez l'enfant est confirmée dans cette étude 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 n'avait pas été le cas jusqu'à présent.

Les hommes sont plus concernés que les femmes par la leptospirose sur les deux départements. Cette caractéristique se retrouve sur l'ensemble des tranches d'âge et le sexe-ratio des cas confirmés est de 6,4 pour la Guadeloupe, 6,2 pour la Martinique.

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 dans un nombre non négligeable de cas, la leptospirose peut être une maladie sévère, voire mortelle.

I Tableau 3 |

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

	Guadeloupe	Martinique
Cas hospitalisés	100	70
Incidence cas hospitalisés/100 000 hab	25,9	17,7
Cas sévères ^a	20	13
Incidence cas sévères/100 000 hab	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

² Dans les régions tropicales, la maladie affecte principalement soit les agriculteurs « pauvres », soit les quartiers pauvres des villes.

5. Discussion

Trois difficultés ont été rencontrées dans l'application du protocole d'étude :

- difficultés d'inclusion par les médecins sentinelles de tous les patients éligibles et difficulté de la prescription du deuxième prélèvement par ces mêmes médecins ;
- complétude des données insuffisante pour certains items, le plus souvent pour les patients issus de la source hospitalière ;
- pour la Guadeloupe un déficit l'absence de test PCR pour certains patients de la source hospitalière ; pour la Martinique des difficultés à la réalisation du 2^{ème} prélèvement également pour la source hospitalière.

Cependant, l'analyse de la validité de cette étude a conduit à la conclusion d'absence de biais majeur ayant pu entraîner une distorsion importante des résultats. En revanche, ces résultats montrent que le recours au diagnostic par PCR et par Elisa IgM, permet d'objectiver un nombre de cas très supérieur à celui comptabilisé antérieurement, sans le recours à ces tests.

La mise en perspective des résultats d'incidence avec ceux d'autres études est difficile car la littérature 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 des protocoles comparables à celui de ce travail. On peut néanmoins citer les données de la Nouvelle Calédonie où la stratégie diagnostique, la méthode de surveillance et le contexte social et environnemental sont comparables à ceux de cette étude : si l'incidence des cas confirmés ou probables 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 antillaise.

À la lumière de ces données, il faut observer que l'incidence de la leptospirose est également sujette à des variations aux Antilles en fonction des conditions météorologiques. De ce point de vue, l'année 2011 se caractérise 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 pourrait préciser les variations annuelles de la maladie.

L'incidence en 2011 des cas sévères³ est 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 de la Réunion en 2011 où l'incidence des cas passés en service de réanimation (uniquement) était de 2 cas pour 100 000 habitants.

La létalité, de 3 % en Guadeloupe et nulle en Martinique, est également comparable à celle de la Réunion, au cours de la période 2004-2008 où la létalité était comprise entre 0 et 7 % selon les années, mis à part l'année très particulière de 2006 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 météorologique a été étudiée à la Réunion par modélisation de séries temporelles : le nombre mensuel de cas de leptospirose était lié à la température moyenne et à l'insolation du même mois, ainsi qu'à la pluviométrie cumulée deux mois plus tôt.

De même, les caractéristiques démographiques des cas correspondent à celles décrites dans la littérature avec, néanmoins, une part plus importante des personnes âgées.

Finalement, l'ensemble des résultats de cette étude constitue une avancée majeure dans la connaissance de l'épidémiologie de la leptospirose aux Antilles et devrait permettre d'élaborer un système de surveillance et de prévention adapté.

³ Nécessitant un passage en service de réanimation ou une hémodialyse ou une assistance respiratoire.

6. Recommandations

Deux types de recommandations peuvent être faits : celles visant à une meilleure prise en charge médicale des patients et celles visant à une meilleure prise en charge de la leptospirose dans les politiques publiques de prévention et de contrôle.

➤ **Pour une meilleure prise en charge médicale du patient : l'accès au diagnostic**

La prise en charge du 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. Les plateformes techniques pour réaliser ce test sont désormais opérationnelles sur les deux départements antillais grâce à cette étude, alors qu'elles ne l'étaient qu'en Martinique auparavant.

Dans la phase immune de la maladie (à partir de la fin de la première semaine), le test Elisa IgM est également une aide précieuse à la décision thérapeutique même s'il doit être associé à un test MAT pour la confirmation formelle du diagnostic. Ce test, techniquement simple, pourrait facilement être généralisé à l'ensemble des laboratoires d'analyse biologique des deux îles.

➤ **Pour une meilleure prise en charge de la leptospirose du point de vue de la santé publique**

Les objectifs opérationnels d'un système de surveillance épidémiologique de la leptospirose devraient être les suivants : 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 d'actions de prévention et de contrôle de la maladie, adaptées à la situation épidémiologique observée. À termes, une stratégie intégrée de surveillance, d'alerte et de gestion devrait donc être mise en place pour, in fine, diminuer l'incidence et la sévérité de la leptospirose. Cette démarche est celle recommandée par l'OMS pour les maladies endémo-épidémiques.

1. CONTEXTE

1.1 SITUATION EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEPTOSPIROSE AUX ANTILLES

1.1.1 Modes de transmission de la maladie et signes cliniques

La leptospirose est une zoonose bactérienne transmise directement par contact avec des animaux infectés, ou indirectement par contact des muqueuses ou de la peau lésée avec de l'eau contaminée par l'urine d'animaux infectés.

Les leptospires comprennent 25 sérogroupes différents, répartis de façon hétérogène selon les espèces animales réservoir et la localisation géographique [1]. Les animaux pouvant être infectés et transmettre la maladie sont nombreux : les rongeurs (rats mais aussi ragondins, souris, mulots), certains carnivores (mangoustes, renards), les lièvres, mais aussi les animaux d'élevage (bovins, caprins, ovins, chevaux, porcs, volaille) et domestiques (chiens). Tous ces animaux, souvent porteurs sains, excrètent les leptospires dans les urines.

Après une incubation de 10 jours (4 à 19 jours), les symptômes de la leptospirose débutent par l'apparition brutale d'une fièvre avec frissons, myalgies, céphalées, troubles digestifs fréquents puis évoluent dans un certain nombre de cas vers ceux d'une septicémie avec atteintes viscérales : hépatique, rénale, méningée, pulmonaire... Ces complications peuvent conduire au décès.

Le traitement antibiotique adapté (doxycycline, ceftriaxone, pénicilline G ou A), administré précocement, diminue le risque de complications et la durée de la fièvre.

1.1.2 Facteurs favorisant la transmission

Les facteurs comportementaux favorisant la transmission de la maladie à l'homme sont les activités professionnelles ou de loisir, entraînant un contact cutanéomuqueux soit avec des milieux pouvant être contaminés par l'urine d'animaux infectés, soit avec les animaux eux-mêmes : agriculture, jardinage, horticulture, travail du bâtiment, travail de voirie, élevage, abattage d'animaux, chasse, pêche en eau douce, activités nautiques en eau douce. Ces activités en extérieur sont naturellement favorisées tout au long de l'année par le climat chaud des Antilles, à la différence de l'hexagone, et, pour les mêmes raisons, sont plus fréquemment pratiquées sans protection (bottes, gants).

Les facteurs environnementaux favorisant la prolifération des leptospires sont tout d'abord le climat : la présence d'eau douce à des températures élevées permet la survie des leptospires en dehors de leur hôte. Cela explique en partie la saisonnalité de la maladie avec une augmentation de l'incidence pendant la période humide de l'année, soit de juillet à décembre pour les Antilles.

Par ailleurs, tous les facteurs facilitant la prolifération des hôtes, en particulier ceux non contrôlés de la faune sauvage (rongeurs, animaux errants), favorisent de fortes concentrations de leptospires dans les eaux douces environnementales. Ces facteurs sont la présence de nourriture et de gîtes pour les hôtes concernés : arbres fruitiers, décharges sauvages de déchets ménagers ou d'encombrants, habitats insalubres, bâtiments abandonnés. Le contrôle et la gestion des déchets, particulièrement problématiques en Guadeloupe, sont donc des éléments importants pour la prévention de cette maladie aux Antilles.

1.1.3 Impact sanitaire annuel en France hexagonale, Guadeloupe et Martinique

En l'absence de système de surveillance épidémiologique spécifique aux Antilles, certains indicateurs ont été recueillis rétrospectivement afin de disposer d'un premier état des lieux de l'impact sanitaire de

la leptospirose dans cette région. Ainsi, dans le tableau 1 ci-dessous figure, pour la période 2002-2008, respectivement pour la France métropolitaine, pour la Guadeloupe et pour la Martinique :

- le nombre annuel de cas de leptospirose confirmés par le Centre national de référence de la leptospirose (CNRL) [3] et l'incidence annuelle correspondante à partir des estimations de population Insee (Institut national de la statistique et des études économiques) au 1^{er} janvier de chaque année ;
- le nombre annuel de décès dont la cause initiale (au sens OMS) est la leptospirose. Ces données ont été recueillies auprès du CépiDc [2]. Le code CIM10 correspondant est A27.

I Tableau 1 I

Indicateurs de l'impact sanitaire de la leptospirose en France hexagonale, Guadeloupe et Martinique entre 2002 et 2008

	Morbidité		Mortalité	
	Nombre	Taux annuel moyen / 100 000 habitants	Nombre	Taux annuel moyen / 100 000 habitants
France hexagonale	1992	0,47	28	0,007
Guadeloupe	696	22,5	23	0,74
Martinique	384	13,9	9	0,33

En moyenne, sur les sept années considérées, l'impact de la leptospirose en Guadeloupe est supérieur de deux ordres de grandeur à celui observé en France métropolitaine, tant pour le nombre de cas confirmés que pour la mortalité. À titre illustratif, entre 1996 et 2005, le département des Ardennes présentait les taux annuels d'incidence les plus élevés de l'hexagone et la valeur maximale de ces derniers était de 7,8 cas/100 000 [4] alors que le taux annuel d'incidence en Guadeloupe n'a jamais été inférieur à 15/100 000 entre 2002 et 2008. Cette notion est connue et régulièrement rapportée par le CNRL dans son rapport annuel d'activité. Elle a d'ailleurs conduit le CNRL à considérer les Antilles comme région d'endémie depuis 2004 et modifier en conséquence le seuil de positivité du test sérologique (MAT) de confirmation biologique : ce seuil est un titre de 1/100 dans l'hexagone mais de 1/400 aux Antilles où le titre de 1/100 signe souvent une simple trace immunologique, liée au contact plus fréquent avec les leptospires, et non la confirmation biologique de la maladie.

De même qu'en Guadeloupe, mais dans une moindre mesure, l'impact de la leptospirose en Martinique est supérieur à celui observé en France métropolitaine, tant en termes de morbidité que de mortalité. En effet, les incidences annuelles observées en Martinique entre 2002 et 2008 oscillent autour d'une moyenne de 14 cas pour 100 000 habitants (minimum à 8 en 1994 et maximum à 20 en 2003).

On peut mettre également l'impact de la leptospirose en perspective avec celui de la dengue, autre pathologie endémique des Antilles. La morbidité hospitalière annuelle de la leptospirose en Guadeloupe (non présentée) est comprise, pour la même période, selon les années, entre 100 et 200 admissions environ selon le Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Ces chiffres sont du même ordre de grandeur que ceux observés pour la dengue : 41 en 2008 (année non épidémique), 381 en 2007 (année épidémique), 418 en 2010 (année de forte épidémie)⁴. Il en est de même pour la mortalité avec 2 à 5 décès annuels attribués à la leptospirose en Guadeloupe entre 2002 et 2008 et 1 à 4 décès annuels attribués à la dengue entre 2005 et 2008.

⁴ Concernant la dengue, le nombre d'hospitalisations est issu du dispositif de surveillance spécifique (cas hospitalisés biologiquement confirmés) ; pour la leptospirose, ce nombre est issu du PMSI (nombre d'admissions portant le code CIM de la leptospirose en diagnostic principal ou associé)

1.2 DIFFICULTES DE LA CONFIRMATION BIOLOGIQUE AUX ANTILLES

1.2.1 Rappel des techniques diagnostiques existantes et de leur performances

Les méthodes sérologiques :

- **La MAT (test de microagglutination)** est le diagnostic de référence car il présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 %. De plus, il permet parfois d'indiquer le sérotype en cause. Le plus souvent deux prélèvements sont nécessaires au diagnostic afin de pouvoir confirmer l'ascension des Immunoglobulines (Ig) du patient. Sur un seul prélèvement, on peut considérer que le test est positif si le titre d'Ig est supérieur à 1/800, et probable s'il est supérieur à 1/400.

Le CNR considère les cas diagnostiqués par MAT comme confirmés lorsqu'ils correspondent à un sérotype pathogène avec un titre au moins égal à 1/400 aux Antilles-Guyane. C'est cette définition « épidémiologique » des cas qui a été retenue pour l'étude d'incidence.

- **Test TR (thermorésistant)** : il s'agit d'un test d'agglutination macroscopique (observable à l'œil nu) des antigènes de leptospires (obtenus à partir d'une souche saprophyte), inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale en 2005.

Or, dès le début de 2006, le CNR avait observé que le test TR présentait un défaut de sensibilité, plus particulièrement vis-à-vis d'un certain nombre de sérotypes : Grippotyphosa, Panama, Australis, Ballum [3]. Une étude conduite depuis [5] a montré une sensibilité de ce test de 62 % (proportion des cas détectés par la technique parmi l'ensemble des cas réellement positifs). Finalement, 38 % des cas réellement positifs n'ont pas été détectés par le test et n'ont donc pas été diagnostiqués.

- **Test Elisa (dit « par microplaques »)** : développé à partir d'un antigène bactérien, il se positive en IgM à partir du 5^e – 6^e jour de la maladie.

Ce test était susceptible de présenter les mêmes inconvénients que le test TR pour certains sérotypes (faible sensibilité) et a donc été évalué par le CNRL sur 64 sérums provenant des trois DFA. Sa sensibilité est de 100 % et sa spécificité de 25 % : ce test paraît donc remplir les qualités d'un test de criblage efficace, au moins vis-à-vis des sérotypes circulant aux Antilles et en Guyane (résultats obtenus avec la trousse PanBio^{®5}). Une étude comparative des kits commercialisés PanBio[®] et Sérion[®] a été effectuée depuis par le laboratoire Cerba [6]. Les auteurs ont pu ainsi montrer que la trousse Sérion[®] présente une sensibilité équivalente (90 %) et une meilleure spécificité que la trousse PanBio[®]. Il paraît donc plus pertinent d'utiliser le kit Sérion[®], d'autant plus que le kit PanBio[®] semble croiser de façon non spécifique avec les sérums de patients ayant une sérologie positive de dengue (communication personnelle de S.Guyomard, IP Guadeloupe).

Les méthodes directes :

- **Hémoculture ou culture du LCR** sur prélèvement précoce (moins de 10 jours après le début des signes) et **uroculture** sur prélèvements tardifs (entre 8 et 20 jours après les premiers signes) en l'absence d'antibiothérapie. Les résultats de cette méthode nécessitent un délai de 3 semaines au minimum après le prélèvement.
- **PCR dite « quantitative » ou « temps réel »** : mise au point par une collaboration entre l'Institut Pasteur de Paris et celui de Nouvelle Calédonie [7], ce test est utilisé en routine depuis plusieurs années sur ce territoire.

Il nécessite un prélèvement précoce (sang, LCR ou urines), dans les 10 premiers jours de la maladie, avant traitement antibiotique. Depuis sa mise au point, de nombreuses techniques PCR ont été publiées pour le diagnostic de la leptospirose. Le gène cible LFB1 utilisé,

⁵ Test Panbio, Elisa IgM Leptospira, réf E-LEP01M.

spécifique des espèces pathogènes de leptospires, donne de bons résultats en sensibilité et spécificité.

1.2.2 Stratégie habituelle et changements intervenus à partir de décembre 2005

Le diagnostic de la leptospirose fait le plus souvent appel à la sérologie. Jusqu'en 2005, la technique utilisée était la technique de référence par microagglutination (MAT) ; les prélèvements réalisés aux Antilles (environ 300 par an pour la Guadeloupe) étant, en grande majorité, envoyés vers des laboratoires de métropole, le plus souvent le CNRL.

En décembre 2005, un arrêté ministériel a modifié la nomenclature des actes de biologie médicale. Concernant la leptospirose, cet arrêté fait obligation d'effectuer un criblage de tous les échantillons adressés pour diagnostic par la technique de macroagglutination dite « TR » (thermorésistant). Seuls les échantillons « positifs » ou « douteux » à ce test devaient ensuite être analysés par la technique de référence MAT.

Entre décembre 2005 et avril 2008, le laboratoire Cerba a effectué le test TR, seul test de 1^{ère} ligne pris en charge par l'Assurance maladie et, le cas échéant (résultat positif ou douteux), a adressé les prélèvements au CNRL pour confirmation et identification du sérotype. Compte tenu des performances des différents tests présentés plus haut, on peut raisonnablement penser que le changement de nomenclature a conduit à une sous-estimation des cas à partir de 2006, ce qu'illustraient les données du bilan réalisé sur les Antilles, en particulier sur la Guadeloupe (non présenté).

Cependant, depuis avril 2008, le laboratoire Cerba a remplacé le test TR recommandé par une technique Elisa de dépistage des IgM anti-Leptospira. Pour sa part, le laboratoire Biomnis, qui réalise également les sérologies MAT sur les prélèvements tardifs (sur un panel réduit de 8 sérotypes), fait un premier criblage par un test MAT à faible dilution (1/50). On peut penser que ces dernières évolutions ont contribué à améliorer la sensibilité des diagnostics.

1.2.3 Besoins diagnostiques en matière de prise en charge, surveillance et prévention dans les Antilles

Afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique des malades d'une part, et de guider les actions de prévention et de contrôle de la leptospirose aux Antilles par une surveillance appropriée d'autre part, la priorité est, actuellement, de pouvoir confirmer ou infirmer le diagnostic de la maladie de manière fiable. La détermination des sérotypes circulants (uniquement fournie par le MAT), bien qu'utile pour préciser l'épidémiologie de la maladie, n'est pas actuellement une priorité en termes de surveillance ou de programme de santé publique aux Antilles.

Il est en revanche nécessaire de disposer d'un examen diagnostique (ou d'une stratégie diagnostique) fiable, rapide et utilisable en routine dans les structures existantes dans chacun des départements.

C'est seulement à ce prix que les cas de leptospirose, dont le nombre est actuellement probablement sous-estimé, pourront être correctement pris en charge et recensés.

2. OBJECTIFS

Devant cet état des lieux, et grâce aux réflexions conduites par les comités d'experts des maladies infectieuses et émergentes en Guadeloupe et Martinique, la Cire Antilles-Guyane et le CNR leptospirose, le projet d'étude d'incidence ci-après a été élaboré.

Par ailleurs, le séminaire interrégional Antilles-Guyane du 18 mars 2010 a permis des avancées sur les articulations à mettre en place entre les différents projets de recherche en cours, la surveillance de la maladie et les travaux engagés en matière de prévention dans les DFA.

Cette étude d'incidence poursuit finalement trois objectifs :

- disposer d'informations fiables permettant d'estimer le poids réel de cette maladie aux Antilles. Pour cela, le recensement des cas doit viser la meilleure estimation possible ;
- apporter des arguments scientifiquement fondés pour faciliter l'inscription à la nomenclature des différents examens nécessaires au diagnostic ;
- s'inscrire dans la perspective de la mise en place d'un système intégré articulant surveillance, alerte et gestion à l'image du dispositif existant pour la dengue⁶ dans les DFA, et permettant notamment de :
 - détecter d'éventuels foyers de la maladie sur les départements des Antilles et contribuer ainsi à la mise en œuvre d'actions ciblées des ARS auprès des municipalités en charge de l'hygiène de l'environnement ;
 - détecter les recrudescences saisonnières de la maladie et contribuer ainsi à l'élaboration d'actions structurelles de prévention ou de réponse par les ARS ;
 - faciliter l'information des partenaires, au premier rang desquels les praticiens, qu'ils soient libéraux ou hospitaliers, afin qu'ils puissent prendre en compte dans leur pratique les différents niveaux de risque (saisonnier, géographique...).

⁶ *Psage dengue : Programme de surveillance, alerte et gestion des épidémies de dengue*

3. METHODES

3.1 ORGANISATION DE L'ETUDE

3.1.1 Population cible

La population visée par ce travail est la population générale des Antilles.

3.1.2 Population étudiée et schéma d'étude

La population étudiée est constituée par les patients :

- résidant en Martinique et Guadeloupe « continentale ». Les îles du Nord de la Guadeloupe, Saint-Martin et Saint-Barthélemy, ainsi que les îles du Sud, Les Saintes, Marie-Galante et La Désirade, ne sont pas incluses (dans un premier temps) en raison de difficultés logistiques ;
- présentant les signes cliniques suivants :
 - température $\geq 38^\circ$ avec un début brutal, évoluant depuis moins de 14 jours ;
 - et sans point d'appel infectieux ;
 - et avec au moins un des signes suivants, évoluant depuis moins de 14 jours : céphalées, myalgies, arthralgies, lombalgies ;
 - ces signes pouvant être accompagnés d'un rash cutané, d'un ictère, d'une injection conjonctivale.
- consultant pour ces symptômes, soit un médecin généraliste sentinelle de Guadeloupe ou de Martinique, soit dans l'un des établissements hospitaliers publics de Guadeloupe ou de Martinique.

Le recueil des données s'est déroulé de façon prospective, du 01/01/2011 au 31/12/2011, la date de référence d'inclusion des cas étant celle du premier prélèvement pour diagnostic de leptospirose. Ce recueil des données avait été testé préalablement du 1^{er} au 31 décembre 2010.

3.1.3 Définition des cas recensés pour le calcul d'incidence

L'étude a recensé des **cas biologiquement confirmés** de leptospirose, le tableau clinique n'étant pas assez spécifique de la maladie pour envisager un recensement syndromique.

Le diagnostic de leptospirose a été considéré biologiquement confirmé [8] si :

- l'examen PCR « temps réel » a mis en évidence le génome bactérien
- ou
- le titre de la sérologie Elisa était $\geq 1/400$ (ou valeur supérieure à la valeur seuil définie par le fabricant du test) et le titre de la sérologie MAT du même prélèvement était $\geq 1/400$ pour au moins un séro groupe pathogène.

Cette confirmation biologique s'appuie sur les outils diagnostiques actuellement disponibles (cf § contexte) et utilisés selon la stratégie présentée ci-dessous :

- **pour les patients vus du 1^{er} au 9^e jour** de la maladie (période précoce) : un examen de PCR « temps réel » et, si celui-ci est négatif, un test Elisa ;

- **pour les patients vus après le 9^e jour** de la maladie (période tardive) : un test Elisa seul ;
- **en cas de test Elisa positif et PCR « temps réel » non faite ou négative**, une sérologie MAT sur le même prélèvement est **nécessaire** pour la confirmation biologique.

Ces analyses ont été réalisées sur prélèvement sanguin effectué de préférence avant la mise en route d'un traitement antibiotique.

En cas de résultat négatif pour le premier prélèvement, et en l'absence d'autre diagnostic, un 2^e prélèvement, à effectuer 15 jours au moins après le premier, était recommandé pour les patients ambulatoires et prévu systématiquement dans le cadre de la prise en charge des patients hospitalisés. Le 2^e prélèvement a fait l'objet d'un test Elisa et, s'il était positif, d'une sérologie MAT de confirmation.

L'algorithme de réalisation des différents tests est présenté en **annexe 1**.

Les protocoles précis des différents tests utilisés par les biologistes figurent en **annexe 2**

3.1.4 Définition des sources de données

Deux types de sources de données ont été sollicités :

- Une source composée des médecins généralistes des réseaux sentinelles de Guadeloupe continentale et de Martinique. Ces réseaux sont animés depuis de nombreuses années par les CVAGS et la Cire Antilles-Guyane et sont l'un des piliers de la surveillance épidémiologique aux Antilles [9]. Ces médecins, au nombre de 38 en Guadeloupe continentale et de 52 en Martinique représentaient, 20 et 21 % de l'activité totale des médecins généralistes respectivement en Guadeloupe (2008) et en Martinique (2009)⁷. Ils sont répartis sur l'ensemble des communes de chaque territoire, sauf une commune de Guadeloupe ne disposant pas de médecin généraliste (Vieux-Fort). De par leur ancienneté, ces réseaux étaient *a priori* le gage d'une meilleure adhésion à l'étude. Ils permettaient de plus la quantification de la part des patients éligibles (syndromes dengue-like sur lesquels ces médecins sont interrogés chaque semaine) effectivement inclus dans l'étude.

De ce nombre initial de médecins sentinelles, ont été écartés, *a posteriori*, les médecins :

- ayant déclaré dans l'année un nombre de syndrome dengue-like égal ou supérieur à la moyenne pour l'ensemble des MS ;

et

- n'ayant prescrit aucun diagnostic leptospirose.

Cette dernière sélection a ainsi écarté 2 MS en Guadeloupe et 14 en Martinique, en raison de leur non adhésion au protocole.

- Une source composée de l'ensemble des établissements hospitaliers publics court séjour :
 - en Guadeloupe continentale : CHU de Pointe à Pitre et CH de Basse-Terre ;
 - en Martinique : CHU de Fort de France, CH de Trinité et CH du Lamentin.

3.1.5 Modalités de prescription et de prélèvement

Deux fiches spécifiques ont été élaborées à l'attention du prescripteur, respectivement médecin sentinelle ou médecin hospitalier, du laboratoire préleveur et du laboratoire d'analyse (**annexes 3-1 et 3-2** pour la Guadeloupe, **annexes 4-1 et 4-2** pour la Martinique).

Elle comprend :

- nom, prénom, sexe et date de naissance du patient ;
- adresse et téléphone ;

⁷ Données CGSS.

- date de début des signes et date de prescription (pour les patients des médecins sentinelles) ;
- traitement antibiotique éventuellement en cours au moment du prélèvement et sa date de début ;
- examen demandé : leptospirose, dengue (pour les patients des médecins sentinelles)
- l'identification du prescripteur et du laboratoire préleveur (patients ambulatoires) ainsi que la date du prélèvement.

Cette fiche a également été utilisée pour le rendu des résultats par le laboratoire réalisant, coordonnant et interprétant les analyses leptospirose : CHU et Institut Pasteur en Guadeloupe, CHU et CNRL en Martinique.

Concernant les patients pris en charge par l'hôpital, la prescription de l'analyse était faite par le médecin hospitalier en charge du patient et le prélèvement sanguin avait lieu dans l'établissement.

Pour les patients pris en charge dans un établissement autre que le CHU, les prélèvements étaient ensuite acheminés par un transporteur vers le laboratoire du CHU du département. Des procédures pratiques ont été formalisées pour ces centres hospitaliers (**annexes 5 et 6**)⁸.

Concernant les patients ambulatoires, les prélèvements étaient prescrits par les médecins du réseau sentinelle de chaque département.

Le prélèvement était ensuite réalisé dans un laboratoire de ville au choix du patient puis acheminé par un transporteur agréé vers le CHU de Fort de France en Martinique et l'Institut Pasteur en Guadeloupe où était réalisée l'analyse leptospirose⁹. Le laboratoire préleveur devait vérifier et compléter les informations portées sur la fiche de prescription. Ces laboratoires ont également reçu une information spécifique ainsi que des enveloppes dédiées aux prélèvements de l'étude (**annexe 7**).

Pour tous les patients, trois échantillons sanguins devaient être prélevés pour le 1^{er} diagnostic de la leptospirose :

- deux tubes EDTA de 5ml (pour réalisation de la PCR) ;
- un tube sec de 5ml (pour réalisation du test Elisa et, le cas échéant, de la sérologie MAT).

Lors du contrôle en cas de premier résultat négatif, seul un tube sec était prélevé.

3.1.6 Organisation des analyses

Le choix de l'examen biologique le plus approprié a été fait par les biologistes des deux CHU ou de l'Institut Pasteur en Guadeloupe, en se basant sur la stratégie diagnostique décrite plus haut, *i.e.* en fonction de la date de début des signes figurant sur la fiche de prescription⁵.

En Guadeloupe, le laboratoire de microbiologie du CHU de Pointe à Pitre a réalisé les analyses des patients pris en charge au CHU ou au CH de Basse-Terre, et l'Institut Pasteur a réalisé les analyses des patients ambulatoires. Ces deux laboratoires ont mis en œuvre les PCR et/ou les tests Elisa selon la date de début des signes et la date de prélèvement. Dans le cas d'un test ELISA positif (et PCR « temps réel » non faite ou négative), chacun de ces deux laboratoires envoyait le prélèvement au CNRL pour confirmation du diagnostic par sérologie MAT.

En Martinique, le laboratoire de microbiologie du CHU de Fort de France a réalisé les PCR, tant pour les patients ambulatoires que pour les patients hospitalisés. Les prélèvements destinés au test Elisa (pour les patients pris en charge à l'hôpital et les patients ambulatoires) ont tous été adressés au CNRL pour réalisation de ce test et, le cas échéant, de la sérologie MAT.

Concernant les patients ambulatoires, le diagnostic différentiel biologique de la dengue (sérologie ou test NS1) devait systématiquement être réalisé par le laboratoire préleveur, selon la date des premiers signes, comme ils le font habituellement.

⁸ En raison de contraintes techniques au laboratoire de Fort de France, des aménagements ont été apportés à cette partie du protocole pour la Martinique (annexe 5).

⁹ Ce type d'acheminement se fait déjà pour les prélèvements concernant le diagnostic de dengue par RT-PCR.

3.1.7 Transmission des résultats

Qu'ils soient issus des laboratoires des CHU, de l'Institut Pasteur en Guadeloupe ou du CNR leptospirose, les résultats, positifs ou négatifs, étaient inscrits dans la partie « résultats » de la fiche de prescription (**annexes 3 et 4**).

La partie « transmission des résultats » du protocole a été déclinée en fonction des différents destinataires et adaptée aux différentes organisations internes des acteurs (**annexe 7**).

3.1.8 Recueil et enregistrement des données

Les résultats, positifs ou négatifs, étaient réceptionnés sur un poste fax dédié au sein des CVAGS de chaque ARS, ou transmis en mains propres à l'épidémiologiste lors de ses visites au laboratoire.

Les données ont bénéficié d'une double saisie dans un fichier informatique et les items suivants ont été enregistrés :

- nom, prénom, sexe et date de naissance du patient ;
- nom du prescripteur et laboratoire préleveur ;
- date de début des signes et date de prélèvement ;
- traitement antibiotique éventuellement en cours au moment du prélèvement et date de début du traitement ;
- résultat biologique leptospirose du 1^{er} prélèvement : PCR (positif/négatif/non réalisé), ELISA (positif/négatif/non réalisé), MAT (positif/négatif/non réalisé et sérotype) ;
- pertinence d'un 2^e prélèvement (absence d'autre diagnostic) et, le cas échéant, date et résultat de ce 2^e prélèvement ;
- hospitalisation du patient (oui/non) et, si oui, caractère sévère ou non du cas.

Un cas a été considéré sévère dans les circonstances suivantes : décès lié à la leptospirose, passage en service de réanimation, traitement par ventilation mécanique ou traitement par hémodialyse. Cette information a été recueillie auprès des services hospitaliers par la CVAGS.

L'évaluation des décès quant à leur lien direct ou indirect avec la maladie a été réalisée par les infectiologues des CHU de Guadeloupe et Martinique.

3.1.9 Aspects éthiques

Une fiche a été élaborée pour l'information des patients relative à l'enregistrement par l'ARS de leurs coordonnées, celui-ci étant destiné à permettre une intervention du service de lutte anti-vectorielle ou du service santé-environnement de l'ARS en cas de résultat positif. Cette fiche devait être remise au patient par le médecin prescripteur (**annexe 8**).

Concernant le traitement informatique des données nominatives, un dossier de demande d'autorisation a été soumis à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) le 24 juin 2010 (N°1438809), autorisation obtenue le 18 mars 2011 (DR-2011-096).

Enfin, au-delà du recueil des données, nécessaire à cette étude, tous les prélèvements et tests réalisés avaient un objectif de diagnostic pour une prise en charge appropriée individuelle du patient.

3.2 ANALYSE DES DONNEES

3.2.1 Traitement des doublons

Certains patients ont d'abord consulté un médecin sentinelle puis ont été hospitalisés dans un deuxième temps. Plusieurs résultats biologiques concernant ces mêmes cas sont donc parvenus à la CVAGS. Ces cas n'ont été comptabilisés qu'une fois, parmi les cas dits « de source ambulatoire ».

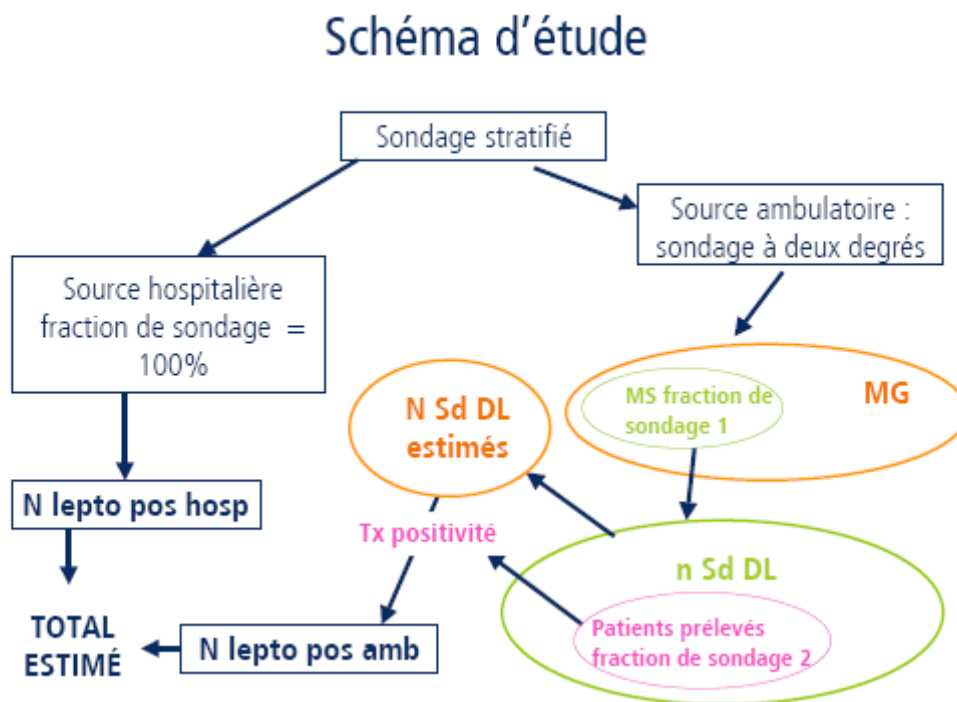
3.2.2 Estimation de l'incidence

La population de référence utilisée était la moyenne des populations légales respectivement au 1^{er} janvier 2011 et 1^{er} janvier 2012 (Source Insee).

L'estimation du nombre de cas a été faite selon la figure 1.

Figure 1 |

Schéma de calcul de l'incidence de la leptospirose*



*N, n : nombre ; MG : médecins généralistes ; MS : médecins sentinelles ; Sd DL : syndrome dengue-like ; lepto pos amb / hosp : leptospiroses positives ambulatoires/hospitalières

Les cas confirmés dits « de source hospitalière » ont été comptabilisés de façon exhaustive et n'ont pas fait l'objet d'estimation.

En revanche, le nombre des cas confirmés « de source ambulatoire », basé sur les prescriptions diagnostiques des médecins sentinelles, a été estimé en considérant qu'il était le résultat d'un tirage aléatoire à 2 degrés.

Le nombre de cas cliniquement évocateurs (syndrome dengue-like) signalés par les médecins sentinelles a fait l'objet d'une première extrapolation (premier degré) visant à estimer, à partir des

parts d'activité hebdomadaires des médecins participants¹⁰, le nombre total de cas cliniquement évocateurs vus par l'ensemble des médecins généralistes, respectivement de Guadeloupe continentale et de Martinique.

Le test effectué en décembre 2010 a montré que le nombre de prescriptions de diagnostics leptospirose par les médecins sentinelles était inférieur au nombre de cas cliniquement évocateurs rapporté lors de leur interrogation hebdomadaire par les CVAGS¹¹ par ces mêmes médecins sentinelles. Après enquête auprès de ces médecins, il s'est avéré que les causes des non-prescriptions étaient extrêmement variables et n'étaient pas liées à une suspicion moins forte du diagnostic de leptospirose (cf discussion page 23).

Le nombre de prélèvements réellement prescrits par chaque médecin sentinelle a alors été considéré comme un échantillon obtenu par tirage aléatoire simple (2^e degré) à partir de l'ensemble des cas cliniquement évocateurs vus par chaque médecin sentinelle dans le cadre de l'étude.

3.2.2.1 Estimation hebdomadaire du nombre de cas

Calcul de l'estimation centrale

Concernant la source ambulatoire, l'extrapolation du nombre de syndromes dengue-like à l'ensemble des médecins généralistes du territoire (1^{er} degré de sondage) est calculée comme suit :

$$Ns = \sum_{i=1}^{k_d} Xi \frac{A}{\sum_{i=1}^{k_d} a_i}$$

Ns nombre extrapolé de syndromes dengue-like, pour la semaine S, à l'ensemble des médecins généralistes du territoire

k_d nombre de médecins sentinelles déclarants la semaine S

Xi nombre de syndromes dengue-like déclarés par le médecin i pour la semaine S

a_i activité annuelle du médecin sentinelle i répondant la semaine S

A total de l'activité annuelle des médecins généralistes du département

Le taux de positivité des diagnostics leptospirose, calculé la semaine S sur les patients effectivement prélevés par les médecins sentinelles (2^e degré de sondage), a ensuite été appliqué au nombre de syndromes dengue-like estimé, la même semaine S, par extrapolation à l'ensemble des médecins généralistes de chaque territoire (*Ns*).

$$NlmgS = TxpS \times Ns$$

NlmgS nombre de cas de leptospirose, estimé pour l'ensemble des médecins généralistes du territoire, pour la semaine S

TxpS taux de positivité des diagnostics leptospirose de source ambulatoire pour la semaine S

Ns nombre extrapolé de syndromes dengue-like, pour la semaine S, à l'ensemble des médecins généralistes du territoire

Ensuite, cette estimation a été ajoutée au nombre de cas confirmés de source hospitalière au cours de la semaine S (exhaustif), pour obtenir l'estimation du nombre total de cas de la semaine S :

$$Nls = NlmgS + NlHS$$

Nls estimation du nombre de cas de leptospirose sur le territoire en semaine S

NlmgS nombre de cas de leptospirose, estimé pour l'ensemble des médecins généralistes du territoire, pour la semaine S

NlHS nombre de cas de leptospirose, enregistré par la source hospitalière, pour la semaine S

Calcul de l'intervalle de confiance : ce calcul a pris en compte la variance du nombre de syndromes dengue-like liée à l'échantillonnage des médecins sentinelles $V(Ns)$ et la variance du taux de

¹⁰ Données CGSS

¹¹ Surveillance syndromique de la dengue aux Antilles-Guyane

positivité des diagnostics de leptospirose liée à l'échantillonnage des patients effectivement prélevés parmi les patients éligibles du médecin sentinelle $V(Txp)$.

$$V(Ns \times Ttps) = (Ns \times Ttps)^2 \times \left(\frac{V(Ns)}{Ns^2} + \frac{V(Ttps)}{Ttps^2} \right)$$

$V(Ns \times Ttps)$ variance globale du nombre de cas de leptospirose biologiquement confirmés estimés pour la semaine S.

Ns nombre extrapolé de syndromes dengue-like, pour la semaine S, à l'ensemble des médecins généralistes du territoire

$Ttps$ taux de positivité des diagnostics leptospirose effectués en semaine S

$V(Ns)$ variance du nombre extrapolé de syndromes dengue-like, pour la semaine S

$V(Ttps)$ variance du taux de positivité des diagnostics leptospirose effectués en semaine S

Finalement, les bornes de l'intervalle de confiance de l'estimation hebdomadaire étaient calculées comme suit :

$$IC = Nls \pm 1,96\sqrt{V(Ns \times Ttps)}$$

Nls estimation du nombre de cas de leptospirose sur le territoire en semaine S

$V(Ns \times Ttps)$ variance globale du nombre de cas de leptospirose biologiquement confirmés estimés pour la semaine S.

3.2.2.2 Calcul de l'estimation cumulée

Les estimations relatives au nombre cumulé de cas de leptospirose sur une période donnée ont été calculées à partir des mêmes formules, en extrapolant le nombre de cas signalés par l'ensemble des médecins participants sur l'ensemble de la période à partir de la part d'activité qu'ils représentent sur l'ensemble de la période concernée. Le taux de positivité global a été calculé à partir de l'ensemble des prélèvements réalisés sur la période concernée et le cumul des cas de source hospitalière ont été ajoutés à l'estimation totale.

4. RESULTATS

4.1 INCIDENCE, SAISONNALITE ET REPARTITION SPATIALE

Les résultats de l'incidence estimée en Guadeloupe continentale et Martinique figurent dans le tableau 2. Ils sont mis en perspective avec les données des années précédentes et celles de France hexagonale présentées précédemment dans le tableau 1.

On observe en 2011, par rapport aux indicateurs disponibles pour la période 2002 à 2008 :

- pour chaque DFA, une incidence (estimation centrale) trois à quatre fois supérieure conduisant à un écart d'autant plus important avec l'incidence observée en France hexagonale sur la période de référence ;
- des incidences comparables en Guadeloupe et Martinique en 2011 alors qu'il y avait une différence de près de 40 % pour la période de référence.

I Tableau 2 I

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

	Nombre de cas annuels moyens	Taux annuel moyen / 100 000 habitants
France hexagonale 2002-2008	285	0,47
Guadeloupe ^a 2002-2008	99	22,5
Martinique 2002-2008	55	13,9
Guadeloupe ^b 2011	267 [183-351] ^f	69,4 [47,6-91,1] ^f
Martinique 2011	240 [144-337] ^f	60,6 [36,3-85,0] ^f

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

En tout, 595 cas cliniquement évocateurs ont été inclus en Guadeloupe, dont 512 par une source hospitalière et 83 par un médecin sentinelle, pour 710 cas cliniquement évocateurs en Martinique, dont 655 par une source hospitalière et 55 par un médecin sentinelle en 2011.

Il n'y a pas de différence majeure entre les taux de positivité, ni selon la source, ni selon le territoire (tableau 3). Les taux de positivité de source ambulatoire sont identiques en Martinique et en Guadeloupe, ce qui conforte l'utilisation de ces taux dans l'estimation du nombre total de cas de leptospirose d'origine ambulatoire. Seule une différence modérée est observée entre les taux de positivité de la source hospitalière des deux territoires.

I Tableau 3 I

Nombre de cas cliniquement évocateurs prélevés, de cas confirmés et taux de positivité (%) des diagnostics de leptospirose selon le territoire et la source de données.

	Guadeloupe			Martinique		
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Total prélèvements	Source hospitalière	Source ambulatoire	Total prélèvements
cas cliniquement évocateurs prélevés	512	83	595	655	55	710
cas confirmés	115 (22 %)	11 (13 %)	126 (21 %)	101 (15 %)	7 (13 %)	108 (15 %)

En Guadeloupe, l'estimation de 152 cas confirmés de source ambulatoire a été obtenue en appliquant le taux de positivité de 13 % observé chez les patients prélevés aux 1 150 cas cliniquement

évoqueurs estimés. Cette dernière estimation est basée sur la part d'activité des médecins sentinelles (15,22 % en 2011) et des 175 syndromes dengue-like signalés par ces mêmes médecins en 2011.

En Martinique, l'estimation de 139 cas confirmés de source ambulatoire a été obtenue en appliquant le taux de positivité de 13 % observé chez les patients prélevés aux 1097 cas cliniquement évoqueurs, estimés à partir de la part d'activité des médecins sentinelles (12,85 % en 2011) et des 141 syndromes dengue-like signalés par ces mêmes médecins en 2011.

La répartition trimestrielle des cas et l'incidence correspondante, rapportée à la population, sont présentées dans le tableau 4. Dans les deux départements, on observe une recrudescence des cas au cours des deux derniers trimestres qui correspondent à la période humide aux Antilles.

I Tableau 4 I

Incidence trimestrielle des cas de leptospirose en 2011, pour 100 000 habitants

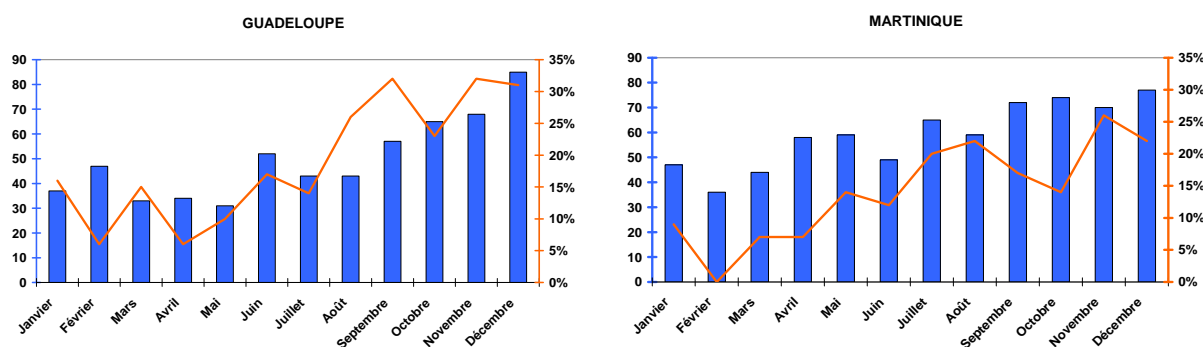
	Guadeloupe		Martinique	
	Nbre de cas ^a	Incidence/100 000 hab ^a	Nbre de cas ^a	Incidence/100 000 hab ^a
Janvier - Mars	14	3,6	7	1,8
Avril - Juin	14	3,6	37 [0-75]	9,3 [0-18,9]
Juillet - Septembre	107 [43-170]	27,6 [11,2-44,1]	61 [16-105]	15,4 [4,1-26,5]
Octobre - Décembre	126 [81-172]	32,4 [20,9-43,9]	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

Cette saisonnalité de la maladie au cours de l'année 2011 est confirmée par l'évolution mensuelle du nombre de cas et du taux de positivité des patients inclus en Guadeloupe et en Martinique (figure 2). Le taux de positivité dépasse 20 % à partir du mois de juillet en Martinique et du mois d'août en Guadeloupe. En 2011, l'évolution mensuelle est plus progressive en Martinique qu'en Guadeloupe.

I Figure 2 I

Nombre de patients inclus et taux de positivité mensuels



La répartition spatiale de la maladie ne semble pas homogène en Guadeloupe au cours de cette année 2011, comme le montre le tableau 5 A. En effet, le taux de positivité est de 18 % pour la Côte sous le vent et s'élève à 43 % pour la région de Grande Terre. On observe également que la zone la plus urbaine (agglomération pointoise) n'est pas la plus touchée¹². En Martinique on observe une plus grande homogénéité de la répartition des cas (tableau 5 B). Le taux de positivité des prélèvements biologiques varie seulement de 15 % dans les zones Sud et Centre, à 17 % dans la zone Nord Caraïbe et à 19 % en zone Nord Atlantique. Comme en Guadeloupe, la zone la plus urbanisée (zone Centre), qui est la plus peuplée, n'est pas la plus touchée par cette maladie.

¹² Dans les régions tropicales, la maladie affecte principalement soit les agriculteurs « pauvres », soit les quartiers pauvres des villes.

I Tableau 5.A I

Nombre de cas inclus et taux de positivité selon les zones géographiques de Guadeloupe

	Patients inclus	Cas confirmés	Taux de positivité
Grande Terre	95	41	43 %
Côte au Vent	66	24	36 %
Nord Basse Terre	24	7	29 %
Agglo Pointoise	92	21	23 %
Sud Basse Terre	75	15	20 %
Côte sous le Vent	40	7	18 %

I Tableau 5.B I

Nombre de cas inclus et taux de positivité selon les zones géographiques de Martinique

	Patients inclus	Cas confirmés	Taux de positivité
Nord Atlantique	183	35	19 %
Nord Caraïbe	46	8	17 %
Centre	227	33	15 %
Sud	122	18	15 %

4.2 DESCRIPTION DES CAS CONFIRMES

4.2.1 Sévérité globale de la maladie

Les indicateurs de sévérité de la maladie figurent dans le tableau 6. Tant en Guadeloupe qu'en Martinique, le niveau de ces indicateurs confirme que la leptospirose est une maladie sévère aux Antilles. Au cours de l'année 2011, 8 cas sont décédés de la leptospirose en Guadeloupe (létalité de 3 %). En Martinique aucun décès lié à la leptospirose n'a été rapporté. Les dossiers des 8 cas décédés ont fait l'objet d'une expertise par les infectiologues du CHU : tous étaient directement liés à la leptospirose et non à la décompensation d'une co-morbidité lorsqu'elle existait (4 cas).

I Tableau 6 I

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

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

^aDécès et/ou admission en service de réanimation et/ou épuration extrarénale et/ou ventilation mécanique

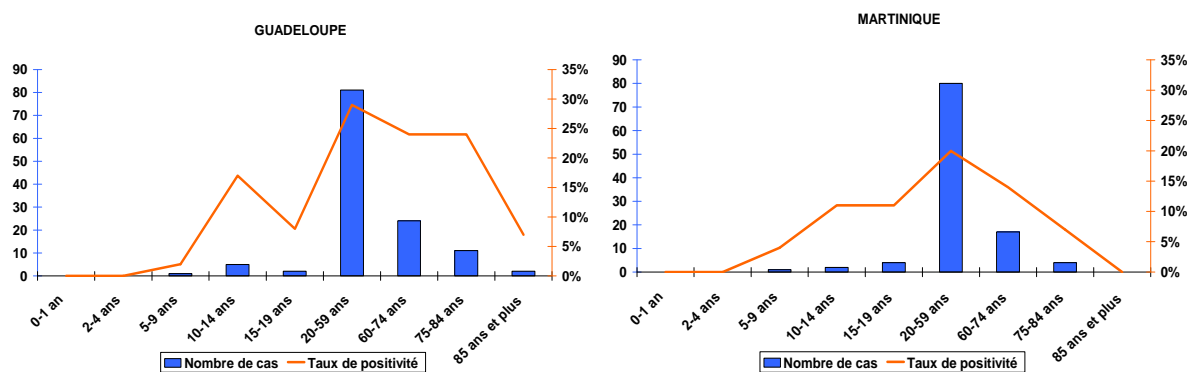
4.2.2 Caractéristiques démographiques des cas confirmés

La figure 3 apporte des éléments d'information sur les tranches d'âge les plus concernées par la maladie. L'évolution du nombre de cas et du taux de positivité par classe d'âge est similaire en Guadeloupe et en Martinique avec des valeurs maximales dans la classe d'âge 20-59 ans. Néanmoins, dans les deux départements, on observe également des cas chez les personnes âgées de 75 ans et plus et la part des 60 ans et plus parmi les cas confirmés est de 30 % en Guadeloupe et de 20 % en Martinique.

Enfin, la survenue de la leptospirose chez l'enfant, rarement identifiée aux Antilles, est confirmée dans cette étude avec le dénombrement de cas positifs à partir de la tranche d'âge des 5-9 ans, tant en Guadeloupe qu'en Martinique. Au total, 6 cas âgés de 15 ans et moins ont été confirmés en Guadeloupe et 3 cas de la même tranche d'âge ont été confirmés en Martinique. Ces effectifs sont probablement sous-estimés car le 2^e prélèvement n'a été que rarement effectué chez les enfants. À titre d'exemple, en Guadeloupe, seuls 4 enfants ont bénéficié d'un 2^e prélèvement parmi les 47 pour lesquels il était pertinent.

I Figure 3 I

Nombre de cas confirmés et taux de positivité par tranche d'âge en Guadeloupe et Martinique



Les hommes sont plus concernés que les femmes par la leptospirose sur les deux départements (tableau 7) avec un sexe-ratio de 6,4 en Guadeloupe et 6,2 en Martinique, et ce, quelle que soit la source de données.

I Tableau 7 I

Répartition des cas et du taux de positivité (%) selon le sexe, la source de données et le territoire

	Guadeloupe			Martinique		
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Total prélèvements	Source hospitalière	Source ambulatoire	Total prélèvements
Hommes	102 (29 %)	7 (18 %)	109 (28 %)	88 (21 %)	5 (14 %)	93 (20 %)
Femmes	13 (8 %)	4 (9 %)	17 (8 %)	13 (6 %)	2 (11 %)	15 (6 %)

La répartition des cas et du taux de positivité par sexe et tranche d'âge est présentée dans les tableaux 8 A et 8 B. On observe que la prédominance des cas masculins existe dans toutes les tranches d'âge, que ce soit en Guadeloupe ou en Martinique.

I Tableau 8 A I

Répartition des cas et du taux de positivité (%) selon le sexe et l'âge en Guadeloupe

	Inclus		Confirmés (% du total des cas)		Taux de positivité	
	H	F	H	F	H	F
0-14 ans	70	42	5 (4 %)	1 (1 %)	7 %	2 %
15-19 ans	16	10	2 (2 %)	0	13 %	0
20-59 ans	182	99	69 (55 %)	12 (10 %)	38 %	12 %
60 ans et plus	125	51	33 (26 %)	4 (3 %)	26 %	8 %

I Tableau 8 B I

Répartition des cas et du taux de positivité (%) selon le sexe et l'âge en Martinique

	Inclus		Confirmés (% du total des cas)		Taux de positivité	
	H	F	H	F	H	F
0-14 ans	44	27	1 (1 %)	2 (2 %)	2 %	7 %
15-19 ans	21	16	4 (4 %)	0	19 %	0
20-59 ans	270	136	72 (67 %)	8 (7 %)	27 %	6 %
60 ans et plus	123	78	16 (15 %)	5 (7 %)	13 %	6 %

4.3 RESULTATS DETAILLES DE LA STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

La stratégie diagnostique adoptée pour cette étude a fait appel à plusieurs tests et plusieurs prélèvements. Les éléments présentés ci-dessous ne sont pas une évaluation de cette stratégie, ni des tests biologiques sur lesquels elle s'appuie (qui relèvent de la compétence des biologistes), mais ils apportent néanmoins des informations probablement utiles à celle-ci.

4.3.1 Résultats du premier prélèvement

Le détail des résultats du 1^{er} prélèvement (Pvt1) est présenté dans le tableau 9.

En Guadeloupe, 20 % des Pvs1 hospitaliers et 11 % des Pvs1 ambulatoires, réalisés avec l'ensemble des tests prévus au protocole, étaient positifs, ce qui représente respectivement deux tiers et trois quarts des cas finalement confirmés par chacune des sources.

À l'hôpital, parmi ces Pvs1 positifs, 42 % l'ont été par la PCR seule, 36 % l'ont été par le test Elisa-MAT seul et 2 % étaient positifs pour les deux tests. Dans 16 cas (20 %), ces deux tests étaient négatifs (ou non-faits en partie) mais la culture, non prévue dans le protocole en raison du délai nécessaire à son interprétation, était finalement positive.

La médiane des délais entre la date des premiers signes et les prélèvements PCR positifs (41 cas) était de 4 jours [1 ; 16]. Pour le test Elisa-MAT (25 cas), cette médiane était de 6 jours [1 ; 25].

En Martinique, les taux de positivité des Pvs1 hospitaliers et ambulatoires sont comparables entre eux, respectivement 16 et 14 %. Ces Pvs1 positifs représentent la quasi-totalité des cas confirmés à l'hôpital et les deux tiers des cas confirmés en ville.

Parmi les Pvs1 positifs issus de la source hospitalière, 79 % l'étaient par PCR seule, 18 % par Elisa-MAT seul et 1 % par les deux tests simultanément. Les cultures, non prévues au protocole, ont été positives dans 15 cas qui avaient été préalablement confirmés par PCR.

La médiane des délais entre la date des premiers signes et les prélèvements PCR positifs (78 cas) était de 3 jours [1 ; 10]. Pour le test Elisa-MAT (20 cas), cette médiane était de 6 jours [1 ; 30].

I Tableau 9 I

Résultats biologiques du premier prélèvement

	Guadeloupe		Martinique	
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Source hospitalière	Source ambulatoire
Pvts1 positifs	77	8	96	7
% des Pvt1 réalisés complets ^a	13 %	10 %	16 %	14 %
% du total des cas confirmés	67 %	73 %	95 %	64 %
PCR positifs	34	6	77	5
% des Pvts1 positifs	45 %	75 %	80 %	71 %
% des cas confirmés	30 %	55 %	76 %	71 %
Elisa – MAT positifs	29	3	18	1
% des Pvts1 positifs	38 %	38 %	19 %	14 %
% des cas confirmés	25 %	27 %	18 %	14 %

^a Il s'agit des Pvts1 analysés avec l'ensemble des tests prévus dans le protocole

4.3.2 Résultats du deuxième prélèvement

Les résultats du deuxième prélèvement (Pvt2), prévu dans le protocole en cas de Pvt1 négatif et en l'absence d'autre diagnostic, sont détaillés dans le tableau 10. On rappelle que seul les tests Elisa et MAT devaient être réalisés sur ce deuxième prélèvement.

I Tableau 10 I

Résultats biologiques du deuxième prélèvement

	Guadeloupe		Martinique	
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Source hospitalière	Source ambulatoire
Pvts1 négatifs	435	75	560	48
Pvts2 pertinents ^a	171	75	560	48
Pvts2 réalisés	96	8	14	2
Pvts2 positifs	36	3	4	0
% de Pvts2 positifs	38 %	38 %	28 %	0 %
% des cas confirmés	31 %	27 %	4 %	0 %

^a Il s'agit des cas, parmi les Pvts1 négatifs, pour lesquels il n'y a pas eu d'autre diagnostic porté à la connaissance de l'épidémiologiste.

En Guadeloupe, les dossiers des patients inclus par les sources hospitalières et dont le premier prélèvement était négatif, ont été revus par les cliniciens. Ainsi, les patients invités à un deuxième prélèvement étaient uniquement ceux pour lesquels il n'y avait pas d'autre diagnostic porté. Finalement, tant en ville qu'à l'hôpital, le deuxième prélèvement a permis de confirmer près du tiers de l'ensemble des cas.

Le Pvt1 négatif des 39 patients confirmés par le Pvt2, était incomplet dans 6 cas (PCR manquante). Au total, 15 % des Pvt2 positifs, auraient éventuellement été positifs sur le Pvt1 si l'ensemble des tests avaient été réalisés. On peut donc parler de Pvt2 de « rattrapage » pour une minorité des cas positifs au 2^e prélèvement.

Un troisième prélèvement non prévu dans le protocole a été réalisé chez 6 patients dont les deux premiers étaient négatifs. Ce troisième prélèvement a permis la confirmation de 2 patients supplémentaires, les deux premiers prélèvements ayant été faits à moins de cinq jours d'intervalle.

En Martinique, peu de Pvts2 ont pu être réalisés et la part des Pvts2 positifs dans l'ensemble des cas confirmés est de ce fait plus faible qu'en Guadeloupe. Leur taux de positivité, en revanche, est proche de celui observé en Guadeloupe mais ne concerne qu'un faible effectif.

4.4 QUALITE DE MISE EN ŒUVRE DU PROTOCOLE

Un certain nombre d'indicateurs permettent d'évaluer les écarts au protocole initial.

4.4.1 Pourcentage d'inclusion des patients éligibles (source ambulatoire)

La surveillance active hebdomadaire des syndromes dengue-like auprès des médecins sentinelles a permis d'évaluer la proportion de diagnostics de leptospirose prescrits parmi les syndromes dengue-like qui ont été vus par les médecins sentinelles (tableau 11).

I Tableau 11 I

Inclusion des patients présentant un syndrome dengue-like par les médecins sentinelles

	Guadeloupe	Martinique
Nombre de syndromes dengue-like	175	141
Prescription de diagnostic leptospirose (%)	83 (47,4 %)	55 (39,0 %)

Sur les deux départements, on observe un défaut d'inclusion dans l'étude par les médecins sentinelles. Cela a conduit à la réalisation d'une enquête auprès des médecins sentinelles de Guadeloupe pour connaître les raisons de ces non-prescriptions. Elles étaient très variées : manque de temps, oubli, « tableau non évocateur », remplaçant non informé de l'étude, fiche de prescription perdue, « le patient est un enfant de 4 ans », dengue confirmée par ailleurs, etc.

La grande variété de ces causes a conduit à considérer les patients effectivement prélevés comme un échantillon aléatoire des patients éligibles et à prendre en compte, dans les estimations de l'incidence, la variance liée à ce deuxième échantillonnage (cf paragraphe méthode).

4.4.2 Complétude des données

Elle a été examinée pour la source ambulatoire et la source hospitalière respectivement (tableau 12).

D'une façon générale, la complétude des données est meilleure chez les patients de la source ambulatoire d'une part et pour les patients martiniquais d'autre part. La part de données manquantes, plus importante pour certains items, peut avoir un impact sur l'interprétation des résultats :

- répartition spatiale du taux de positivité (commune du patient) ;
- choix de test biologique à utiliser et interprétation du résultat par le biologiste (prise et date de prise d'antibiotique, date de début des signes).

I Tableau 12 I

Données manquantes (%) par source et par territoire

	Guadeloupe		Martinique	
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Source hospitalière	Source ambulatoire
Commune du patient	187 (37 %)	11 (13 %)	121 (18 %)	5 (9 %)
Date de naissance	0	0	3 (0,5 %)	0
Prise d'antibiotique (oui/non)	199 (39 %)	12 (14 %)	99 (15 %)	2 (4 %)
Date de prise	205 (40 %)	12 (14 %)	105 (16 %)	2 (4 %)
Date de début des signes	107 (21 %)	2 (2 %)	108 (16 %)	1 (2 %)
Date de prélèvement	0	0	3 (0,5 %)	1 (2 %)
Hospitalisation (oui/non)	0	0	0	0
Sévérité	1 (0,2 %)	0	0	0

4.4.3 Application de la stratégie diagnostique

La qualité de l'application de la stratégie diagnostique définie dans le protocole porte sur les tests qui ont pu être réalisés sur chaque prélèvement et le nombre de prélèvements effectués (tableau 13).

I Tableau 13 I

Tests effectués et nombre de prélèvements réalisés

	Guadeloupe		Martinique	
	Source hospitalière	Source ambulatoire	Source hospitalière	Source Ambulatoire
PCR Pvt1 non faits	98 (19 %)	12 (14 %)	62 (9 %)	7 (8 %)
Elisa-MAT Pvt1 non faits	7 (1 %)	1 (1 %)	35 (5 %)	6 (11 %)
Pvt1 complets	390 (76 %)	70 (84 %)	590 (90 %)	51 (61 %)
Pvt1 négatif	435	75	560	48
Pvts2 effectués (%)	107 (25 %)	7 (9 %)	14 (3 %)	2 (4 %)
Pvts2 non effectués	328	68	546	46
Pvts2 pertinents parmi les non effectués (%)	75 (23 %)	ND ^a	ND	ND
Pvts2 pertinents parmi les Pvt1 négatifs	17 %	ND	ND	ND

^a non disponible

En Guadeloupe, les difficultés d'application de la stratégie diagnostique ont porté sur la réalisation des PCR sur le Pvt1, en particulier à l'hôpital, et sur la réalisation du Pvt2 pour les patients issus de la source ambulatoire. À l'hôpital, le Pvt2 a été réalisé de façon plus satisfaisante : seulement 23 % des Pvts2 non réalisés auraient été pertinents (pas d'autre diagnostic porté).

En Martinique, ces difficultés ont essentiellement porté sur la réalisation du Pvt2 en l'absence d'autre diagnostic, en particulier à l'hôpital. Il n'a pas été possible de connaître la part des Pvts2 manquants qui auraient été pertinents.

5. DISCUSSION

5.1 SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS

L'incidence de la leptospirose aux Antilles a été estimée dans cette étude à près de 70 cas pour 100 000 habitants en Guadeloupe continentale (IC [48 ; 91]) et à 61 cas pour 100 000 habitants en Martinique (IC [36 ; 85]) au cours de l'année 2011.

Cette incidence présente une saisonnalité au cours de l'année 2011 avec un taux trimestriel d'incidence qui augmente pendant la période d'étude pour atteindre plus de 30 cas/100 000 habitants, que ce soit en Martinique ou en Guadeloupe, au 4^e trimestre 2011.

La répartition spatiale des cas enregistrés est plus hétérogène en Guadeloupe qu'en Martinique mais, sur les deux territoires, les zones urbaines ne sont pas les plus touchées par la maladie.

La sévérité de la maladie a pu être mesurée par :

- l'incidence des cas hospitalisés : 26 et 18 cas pour 100 000 habitants en 2011, respectivement en Guadeloupe et Martinique ;
- l'incidence des cas sévères¹³ : 5 et 3 cas annuels pour 100 000 habitants en 2011 respectivement en Guadeloupe et Martinique ;
- le nombre de décès et la létalité : 8 décès en Guadeloupe, ce qui représente un taux de létalité estimé de 3 % (IC [2 ;4]) et aucun décès en Martinique.

On peut mettre ces éléments en perspective avec les indicateurs de sévérité de la dengue en 2011 sur les deux territoires. En Guadeloupe, 16 cas confirmés de dengue ont été hospitalisés (soit 0,25 cas/100 000hab.), ce qui constitue un chiffre particulièrement faible. Parmi ces 16 cas, trois ont été classés sévères et aucun n'est décédé. En Martinique, 31 cas biologiquement confirmés ont été hospitalisés (soit 7,8 cas/100 000hab) dont 7 cas classés sévères et aucun n'est décédé.

L'impact sanitaire de la leptospirose aux Antilles est donc nettement supérieur à celui de la dengue en 2011.

Les caractéristiques démographiques des cas confirmés sont :

- une nette prépondérance des cas masculins avec un *sex-ratio* (H/F) de 6,4 en Guadeloupe, et 6,2 en Martinique alors que ce *ratio* est de 0,9 dans la population générale aux Antilles.
- un taux de positivité plus élevé chez les 20-59 ans, mais les personnes âgées jusqu'à un âge avancé et les enfants à partir de 5 ans sont aussi également concernés par la maladie dans les deux départements.

La stratégie de diagnostic biologique mise en place dans cette étude montre l'importance du prélèvement précoce avec un diagnostic par PCR qui permet une prise en charge rapide des cas, et qui ne nécessite pas la réalisation d'un deuxième prélèvement (souvent non réalisé) pour la confirmation du diagnostic.

L'application du protocole d'étude s'est heurtée à trois difficultés :

- l'inclusion insuffisante de patients éligibles par les médecins généralistes sentinelles et le nombre très faible de deuxièmes prélèvements prescrits par ces mêmes médecins ;
- la complétude des données insuffisante pour les items relatifs à la commune du patient, la prise d'antibiotiques et la date de début des signes, le plus souvent pour les patients de la source hospitalière ;
- pour la Guadeloupe, l'absence de tests PCR pour certains patients de la source hospitalière ; pour la Martinique, un déficit en deuxièmes prélèvements pour la source ambulatoire mais également pour la source hospitalière.

¹³ Décès et/ou admission en service de réanimation et/ou épuration extrarénale et/ou ventilation mécanique

5.2 DISCUSSION METHODOLOGIQUE

5.2.1 Population cible et étudiée

La population cible de cette étude est la population générale de deux territoires : Guadeloupe continentale et Martinique.

Sur les deux territoires, la population étudiée est pour partie identique à la population cible (patients issus de la source hospitalière) et pour partie constituée d'un échantillon par sondage à deux degrés (patients issus de la source ambulatoire) de la population cible.

Le premier sondage, échantillon de médecins généralistes, n'est pas aléatoire car constitué des réseaux de médecins sentinelles préexistants et visant à une bonne représentativité géographique de l'activité médicale. Néanmoins, ces réseaux étaient *a priori* le gage d'une meilleure adhésion à l'étude et permettaient d'évaluer l'inclusion des patients éligibles dans l'étude (syndromes dengue-like sur lesquels ces médecins sont interrogés chaque semaine).

Depuis de nombreuses années, ces réseaux ont montré une représentativité satisfaisante pour la détection d'épidémies d'autres pathologies, que ce soit la dengue, la grippe ou les gastro-entérites. Il n'est pas sûr que ces réseaux soient également représentatifs pour une pathologie comme la leptospirose, pathologie endémique sans épidémie « explosive » en dehors de phénomènes climatiques extrêmes. L'étude de la représentativité de ces réseaux en période interépidémique de dengue pourrait apporter des éléments de réponse. Enfin, si certains médecins (deux en Guadeloupe et 14 en Martinique) ont été écartés de l'étude *a posteriori* en raison de la non-prescription des diagnostics leptospirose, il est probable que ces médecins, en « condition normale », *i.e.* en dehors de l'étude, ne prescriraient de toute façon pas ce diagnostic.

Le deuxième sondage, échantillon de patients éligibles, peut, lui, être considéré comme aléatoire grâce à l'enquête réalisée auprès des médecins participants. 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 »¹⁴ 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 » prescripteurs¹⁵ : respectivement 10 % vs 15 %.

5.2.2 Biais de sélection

La discussion de ce biais rejoint en partie la discussion précédente.

Outre les aspects évoqués ci-dessus concernant la source ambulatoire,

- la sélection des patients inclus se faisant sur la définition d'un tableau clinique et non sur des paramètres quantitatifs ;
- ce tableau clinique ne comportant pas de signes pathognomoniques (c'est la difficulté initiale du diagnostic de la leptospirose) ;

l'appréciation de ce tableau clinique, et donc l'inclusion du patient dans l'étude, étaient étroitement liées au clinicien, quelle que soit la source, ambulatoire ou hospitalière. Le fait que les cliniciens participants soient divers (médecins généralistes sentinelles, urgentistes adultes et enfants, cliniciens spécialisés en maladies infectieuses, cliniciens d'autres spécialités) conduit à penser qu'ils constituent un échantillon représentatif des cliniciens de chaque territoire qui sont amenés, dans la réalité, à identifier un tableau clinique de dengue.

Par ailleurs, chez les adultes, les patients n'ayant pas bénéficié d'un deuxième prélèvement ne paraissent pas constituer un groupe particulier. En effet, l'absence de ce deuxième prélèvement était liée, soit à l'impossibilité pour les cliniciens, en termes de temps de travail, de revoir les dossiers afin

¹⁴ Prescripteurs de diagnostic leptospirose dans 50 % ou moins de leurs syndromes dengue-like

¹⁵ Prescripteurs de diagnostic leptospirose dans plus de 50 % de leurs syndromes dengue-like

de déterminer si un autre diagnostic avait été porté ou non, soit à la perte de vue réelle des patients (mauvaise adresse ou numéro de téléphone). En revanche, les enfants n'ont bénéficié d'un deuxième prélèvement que de façon exceptionnelle : le prélèvement sanguin, en l'absence de signes cliniques marqués (ce qui est le cas pour le deuxième prélèvement), est en effet extrêmement difficile à faire accepter aux parents et aux enfants. Cet aspect tend à faire sous-estimer le nombre de cas chez les enfants et sera sans doute à prendre en compte dans le cadre d'un futur système de surveillance.

5.2.2 Biais d'information

La stratégie diagnostique et la définition de cas adoptées dans ce protocole ont fait l'objet de discussions approfondies entre biologistes et cliniciens infectiologues participants afin d'aboutir à des procédures à la fois les plus appropriées à l'objectif, prêtant le moins possible à interprétation subjective sur le terrain et compatibles avec une faisabilité satisfaisante. Cette stratégie est d'ailleurs celle qui a été recommandée ultérieurement en juin 2011 par l'HAS [10].

Néanmoins, aucun test de concordance n'a été réalisé sur l'interprétation des résultats biologiques (Elisa, PCR, MAT) avant le démarrage de l'étude et il est possible qu'il existe un biais d'information lié à des différences d'interprétation inter-biologistes en fonction, par exemple, du niveau d'information de celui-ci sur l'histoire clinique et biologique du patient.

Par ailleurs, les protocoles des tests biologiques (Elisa et PCR) étaient différents entre Guadeloupe et Martinique¹⁶ (**annexe 2**). Ces protocoles de tests sont relativement récents et en cours d'évolution comme par exemple le test Elisa utilisé au CNR ou la PCR (cf paragraphe contexte). Il est donc possible que l'utilisation de tests différents dans les deux territoires ait introduit un biais d'information.

L'existence de ce biais d'information peut être évaluée par les taux de positivité des diagnostics obtenus sur chacun des deux territoires. Ils sont respectivement de 21 et 15 % en Guadeloupe et Martinique pour l'ensemble des diagnostics réalisés (tableau 3). Si l'on détaille ces résultats, on observe sur les deux territoires des taux de positivité identiques pour les diagnostics de la source ambulatoire : 13 %. L'écart réside sur les diagnostics de la source hospitalière : 22 % en Guadeloupe et 15 % en Martinique.

Plus précisément (tableaux 9 et 13), on sait que peu de deuxièmes prélèvements ont pu être réalisés en Martinique et la recherche d'un biais d'information doit donc se faire à partir des taux de positivité du premier prélèvement, lorsque celui-ci a bénéficié de l'ensemble des tests prévus au protocole : le taux de positivité est alors de 16 % en Martinique et de 13 % en Guadeloupe. Ces deux taux de positivité ne sont pas statistiquement différents et l'on peut donc écarter un biais d'information lié aux tests proprement dits ou à leur interprétation par le biologiste.

Les différences modérées, observées sur les taux de positivité et, finalement, sur les résultats d'incidence sont en revanche potentiellement liées aux écarts au protocole de l'étude :

- réalisation ou non du deuxième prélèvement ;
- réalisation ou non de la culture ;
- réalisation ou non de l'ensemble des tests en période précoce de la maladie : PCR, Elisa et MAT.

Cette observation sera à prendre en compte pour l'élaboration d'un futur système de surveillance.

5.2.3 Précision des résultats

L'étendue des intervalles de confiance obtenus pour l'incidence annuelle, respectivement [48 ; 91] en Guadeloupe et [36 ; 85] en Martinique, est liée à l'estimation du nombre de cas issus de la source ambulatoire par plusieurs facteurs.

Tout d'abord un effectif de médecins généralistes participants supérieur aurait sans doute permis de réduire l'étendue de l'intervalle de confiance mais cet effectif était lié à celui des réseaux sentinelles existants. Le choix de cet échantillon de médecins a été argumenté plus haut. Par ailleurs, les

¹⁶ Guadeloupe : même test PCR pour IPGpe et CHU mais tests Elisa différents ; Martinique : test PCR différent de celui de Guadeloupe et test Elisa réalisé par CNR, différent des deux utilisés en Guadeloupe

médecins n'ont prescrit de diagnostic leptospirose que pour respectivement 47 et 39 % des patients éligibles en Guadeloupe et Martinique. Si le caractère aléatoire de ce deuxième échantillonnage a pu être contrôlé, il réduit le nombre de diagnostics réalisés et accroît ainsi l'étendue de l'intervalle de confiance. Enfin, les variances liées à ces deux échantillonnages ont été toutes deux prises en compte dans le calcul de l'intervalle de confiance afin que celui-ci soit le plus exact possible.

Néanmoins, ce niveau d'incertitude ne représente pas un obstacle à la prise de décision : si l'on prend seulement la borne inférieure de l'intervalle de confiance sur chaque territoire, cette incidence affirme la priorité du problème de santé publique que constitue la leptospirose aux Antilles, la nécessité de la prise de décision et de la mise en œuvre de l'action de santé publique.

5.2.4 Utilisation des paramètres « incidence » et « taux de positivité »

L'objectif de cette étude était de mesurer, de la façon la plus fiable possible, l'impact sanitaire de la leptospirose aux Antilles, encore mal connu. Pour cela, le protocole d'étude a visé à estimer l'incidence de la maladie dans la population générale respectivement en Guadeloupe et Martinique, ainsi que sa sévérité. Ce protocole n'avait pas été conçu en revanche pour estimer des incidences par catégorie de population. Ainsi, les incidences n'ont été produites qu'en population générale pour le nombre de cas confirmés, le nombre de cas confirmés hospitalisés et le nombre de cas sévères.

Par ailleurs, les cas biologiquement confirmés ont été décrits en termes de répartition spatiale et de caractéristiques démographiques. Les nombres de cas par zone géographique, sexe et tranche d'âge ont été présentés en nombre brut mais également rapportés au nombre de prélèvements dans chacune des catégories (taux de positivité) afin de standardiser ces résultats et de pouvoir les discuter.

5.2.5 Validité externe

En Martinique, la population externe à laquelle ces résultats veulent être appliqués est confondue avec la population cible : il s'agit de la population générale de ce territoire.

Pour la Guadeloupe, la population cible est la partie « continentale » de sa population. Si l'on considère que l'incidence de la leptospirose peut être étroitement liée à l'environnement local (urbanisation, pluviométrie, densité des populations animales, mode de vie et activités professionnelles de la population), il est possible en théorie que les résultats puissent être différents sur les îles du Nord d'une part, sur Marie-Galante, La Désirade et les Saintes d'autre part. Néanmoins, les environnements locaux de ces îles de l'archipel Guadeloupéen se retrouvent sur une partie ou une autre de la Guadeloupe continentale, elle-même contrastée et comportant des environnements locaux assez variés vis-à-vis des caractéristiques évoquées plus haut. Aussi, l'incidence sur ces îles est probablement aussi élevée qu'en Guadeloupe.

5.2.6 Conclusion

Aucun biais majeur ayant pu entraîner une distorsion importante des résultats n'a été identifié.

Il se peut que les limites décrites ci-dessus (variabilité de la prescription initiale selon le praticien, réalisation d'un 2^e prélèvement, etc.) aient entraîné une sous-estimation du nombre de cas de leptospirose. Toutefois l'incidence estimée en 2011 est bien plus élevée que celles des années antérieures et montre l'importance de la PCR dans la stratégie diagnostique.

5.3 DISCUSSION DES RESULTATS

5.3.1 Résultats d'incidence annuelle

La leptospirose fait partie des « maladies tropicales négligées », comme d'autres maladies parmi les plus fréquentes de l'Amérique latine et de la région Caraïbes [11]. L'impact total d'un certain nombre de ces maladies a pu être évalué par les indicateurs DALY (*Disability –Adjusted Life Year*) mais pas encore celui de la leptospirose par manque d'information car les données d'incidence sont encore relativement rares dans cette région du monde.

L'OMS a récemment revu à la hausse l'estimation mondiale du nombre de cas, passant de 500 000 à un million de cas annuels de façon endémique (hors épidémie), avec une incidence de 5 cas pour 100 000 habitants, très probablement sous estimée [12,13]. Certaines études estiment que 20 % des fièvres d'origine non identifiée sont des leptospiroses [14], le continent africain étant sans doute le plus touché (95,5/100 000 habitants) suivi de l'Ouest de la région Pacifique (66,4/100 000 habitants) et des Amériques (12,4/100 000 habitants). Un groupe de travail international a été chargé d'évaluer l'impact global de la maladie sous l'égide de l'OMS : *Leptospirosis burden Epidemiology Reference Group* (LERG).

Pappas *et al* [15] ont publié une revue des niveaux d'incidences de la maladie (parfois anciens), publiés par les ministères de la santé ou d'autres organismes nationaux, d'organisations internationales de santé publique ou dans la littérature, à partir de l'année 1996. Si l'on se réfère aux chiffres de cette publication, l'estimation réalisée aux Antilles françaises situe ces dernières parmi les territoires plus touchés de la Caraïbe avec une incidence supérieure à 10 cas annuels pour 100 000 habitants. Il faut néanmoins considérer ce résultat avec précautions car :

- 1) les chiffres publiés par Pappas *et al.* sont probablement sous-estimés dans un certain nombre de pays ;
- 2) les définitions de cas ne figuraient pas dans l'article ;
- 3) les chiffres de l'étude antillaise sont le résultat d'une surveillance active prospective avec une nouvelle stratégie diagnostique (PCR), ce qui n'est pas le cas dans les autres pays de la région.

La Cire Océan Indien a publié en 2011 un point épidémiologique sur la situation de la leptospirose à la Réunion [16] grâce un dispositif de signalement, non seulement par les praticiens hospitaliers mais également par les médecins et laboratoires de ville. De 2004 à 2011, les incidences observées à la Réunion étaient comprises entre 4 et 10 cas annuels pour 100 000 habitants, nettement inférieures à celles estimées aux Antilles en 2011. Néanmoins, les signalements se font à la Réunion sur la base du volontariat et si les résultats obtenus sont tout à fait valides pour le suivi dans le temps de la situation sur ce territoire, ils ne sont pas forcément comparables à ceux obtenus aux Antilles au cours d'une étude spécifique où les praticiens étaient individuellement sollicités de façon hebdomadaire et active.

Les épidémiologistes de l'université d'Honolulu [17] ont publié une incidence actualisée pour l'état d'Hawaii. La moyenne des incidences annuelles de cas biologiquement confirmés sur la période de 1999 à 2008 était de 1,63 cas pour 100 000 habitants. Ce chiffre est nettement inférieur à celui des Antilles en 2011 mais il est basé uniquement sur les données de la notification (obligatoire à Hawaii) et non sur une surveillance active. De plus, les cas, pour être confirmés, devaient avoir bénéficié de deux sérologies ou d'une culture et la PCR n'était pas utilisée pour le diagnostic, ce qui diminue sensiblement le nombre de confirmations.

D'une façon générale, il est difficile de mettre nos résultats en perspective avec ceux de la littérature car les cas recensés ne sont pas comparables à ceux de l'étude réalisée aux Antilles : les cas ambulatoires sont rarement enregistrés, ou le diagnostic par PCR n'est pas utilisé, ou la confirmation des cas nécessite deux prélèvements, etc.

Par ailleurs, comme attendu, les incidences estimées par cette étude en Guadeloupe et Martinique en 2011 (69 et 61 cas/100 000 habitants respectivement) sont trois à quatre fois supérieures aux estimations du CNRL entre 2002 et 2008 [3], issues d'une surveillance passive sans diagnostic par PCR.

En revanche, en Nouvelle-Calédonie, la leptospirose est une maladie à déclaration obligatoire et concerne donc les cas ambulatoires et hospitaliers. Ce territoire est l'un des pionniers tant pour l'élaboration et l'utilisation de la PCR que pour la surveillance épidémiologique (stratégie diagnostique comparable à celle utilisée dans notre étude). L'Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie, dans son rapport d'activité 2010 [18], rapporte une incidence de 17,5 cas pour 100 000 habitants en 2010, mais celle-ci était de 65 cas/100 000 en 2009, chiffre tout à fait comparable aux estimations de l'étude antillaise.

À la lumière de ces données néo-calédoniennes, la représentativité des incidences estimées aux Antilles est également à discuter du point de vue de la période de recueil : l'année 2011 n'est pas forcément représentative d'une année « moyenne » du point de vue des paramètres climatiques en Guadeloupe et en Martinique. Si aucun phénomène cyclonique ou inondation majeure, facteurs connus de recrudescence des cas de leptospirose [12], n'a touché les Antilles françaises au cours de l'année, celle-ci a été particulièrement pluvieuse sur les deux îles [19,20]. Le niveau des précipitations a été parmi les plus élevés depuis le début des mesures de pluviométrie (1952 en Guadeloupe et 1947 en Martinique). Ce contexte a probablement favorisé la survenue de cas plus nombreux de leptospirose car favorable à la survie des leptospires dans l'environnement. Cette année 2011 était également parmi les plus chaudes en Martinique, en température moyenne, et, en Guadeloupe, si les températures moyennes étaient considérées comme normales, les températures minimales étaient plus élevées que d'ordinaire.

Néanmoins, ce contexte ne suffit pas à expliquer le niveau élevé d'incidence, et l'étude a permis de confirmer le poids important de la leptospirose aux Antilles en 2011, ainsi que pour les années précédentes pendant lesquelles ce poids a été sous-estimé. D'ailleurs, ce contexte météorologique, en principe également favorable à l'activité virale de la dengue, ne s'est pas traduit par une recrudescence saisonnière notable de cette dernière.

5.3.2 Saisonnalité et répartition spatiale

L'augmentation de l'incidence au cours des deux derniers trimestres de l'année, tant en Guadeloupe qu'en Martinique, était attendue [21-24]. Cette saisonnalité correspond à la période humide aux Antilles, favorable à la survie des leptospires dans l'environnement. Cette saisonnalité est également observée dans notre étude sur le taux de positivité des diagnostics avec une augmentation au cours du deuxième semestre de l'année et cet indicateur pourra être potentiellement un indicateur complémentaire du risque de recrudescence saisonnière au sein d'un système de surveillance.

Il est intéressant de mettre ces résultats en perspective avec ceux de la Réunion en raison des similitudes de ces territoires : insularité, climatologie, niveaux socio-économiques comparables. L'influence des paramètres climatiques a été étudiée à la Réunion [24] par modélisation de séries temporelles (ARIMAX) : le nombre mensuel de cas de leptospirose était lié à la température moyenne et à l'insolation du même mois, ainsi qu'à la pluviométrie cumulée deux mois plus tôt.

À partir de l'étude antillaise, faire un lien direct entre les pluviométries locales et les taux de positivité des diagnostics leptospirose de ces mêmes zones locales est un raccourci trop rapide en l'absence de modélisation de séries temporelles suffisamment longues.

On peut néanmoins noter que les zones du Sud Basse-Terre et de la Côte sous le Vent en Guadeloupe sont celles qui présentent à la fois les taux de positivité les plus faibles et les excès de pluviométrie les plus faibles en 2011.

En Martinique, en revanche, la fréquence des jours pluvieux a partout été l'une des plus élevées de l'histoire régionale et les taux de positivité des diagnostics leptospirose étaient homogènes sur l'ensemble du territoire.

Une surveillance épidémiologique pérenne permettrait de disposer de données interprétables sur le long terme afin de mieux caractériser les liens entre les paramètres climatiques et la survenue de la leptospirose.

5.3.3 Sévérité de la maladie

Le nombre de cas hospitalisés est le premier critère de sévérité de la maladie dans cette étude et son incidence est près de 30 cas pour 100 000 habitants en Guadeloupe et de près de 18 cas pour 100 000 habitants en Martinique. Tout comme l'incidence de l'ensemble des cas, l'incidence des cas hospitalisés aux Antilles est supérieure à celle enregistrée à la Réunion [16] où l'incidence des cas hospitalisés était comprise entre 3 et 10 pour 100 000 habitants, selon l'année, pour la période de 2004 à 2011.

Le nombre de cas nécessitant un passage en service de réanimation ou une hémodialyse ou une assistance respiratoire est le deuxième critère de sévérité de notre étude. Son incidence pour 100 000 habitants est de 5,2 en Guadeloupe et de 3,3 en Martinique. Ces chiffres sont comparables avec ceux de la Réunion [16] en 2011, où l'incidence des cas passés en service de réanimation (uniquement) était de 2 cas pour 100 000 habitants.

La létalité est le dernier paramètre permettant d'évaluer la sévérité de la maladie et son taux est de 3 % en Guadeloupe au cours de l'étude, aucun décès n'ayant été rapporté en Martinique. Sur le territoire de la Réunion [26], au cours de la période 2004-2008, la létalité était comprise entre 0 et 7 % selon les années, mis à part l'année très particulière de 2006 où a sévi l'épidémie de chikungunya sur l'île, et où elle a atteint 38 %. Hormis 2006, les données observées aux Antilles en 2011 sont donc cohérentes avec la létalité observée à la Réunion.

Le LERG, à partir de deux études, a publié des taux de létalité par sexe et âge [13]. Dans ces données, on observe tout d'abord une létalité féminine et une létalité infantile qui n'ont pas été identifiées aux Antilles où tous les décès, survenus en Guadeloupe, concernaient des hommes âgés de plus de 29 ans. Parmi ces derniers, la différence la plus notable est que la létalité est maximale pour la tranche d'âge des 60-69 ans dans les données du LERG (31 %) alors qu'elle est maximale chez les 70 ans est plus en Guadeloupe en 2011 (20 %). Les références des deux études utilisées par le LERG ne figurent pas dans leur document mais les caractéristiques de la létalité rapportées seraient cohérentes avec des régions de faible niveau socio-économique, peu comparables avec la Guadeloupe.

La différence entre la Guadeloupe, où 8 décès ont été recensés, et la Martinique où aucun décès n'a été enregistré est difficile à expliquer sur une seule année d'enregistrement.

. On peut noter seulement que :

- les 8 décès de Guadeloupe ont été expertisés par le médecin infectiologue et que ces 8 décès ont été classés comme directement liés à la leptospirose et non à une décompensation de co-morbidité éventuellement associée (4 cas) ;
- le délai moyen de prise en charge était de 5 jours sur les deux territoires ;
- les personnes de 60 ans et plus représentaient 30 % des cas en Guadeloupe et 20 % des cas en Martinique.

Là encore, seule une surveillance épidémiologique pérenne permettrait de disposer de données interprétables sur le long terme.

5.3.4 Caractéristiques démographiques

La majorité nette des cas masculins, est une caractéristique épidémiologique connue [17,21-24] de la leptospirose. L'hypothèse d'une exposition plus importante des hommes aux leptospires de l'environnement peut expliquer ce phénomène dans la tranche d'âge des 20-59 ans, en particulier en raison d'activités professionnelles, traditionnellement masculines, plus exposées.

Néanmoins, la prédominance des cas masculins persiste dans les tranches d'âge les plus élevées, où l'on peut faire l'hypothèse que les activités sont peu différentes entre hommes et femmes et où les femmes sont relativement plus nombreuses dans la population. Cette question mériterait sans doute une attention particulière.

Concernant les tranches d'âge les plus touchées par la maladie, même si les taux de positivité sont maximums pour l'âge adulte, entre 20 et 59 ans, aux Antilles, ce taux reste élevé chez les personnes

plus âgées, en particulier en Guadeloupe où il reste égal à 24 % entre 60 et 84 ans et supérieur à ceux des tranches d'âge inférieures à 20 ans. Sur les données du Caribbean Epidemiology Centre (Carec) concernant d'autres îles de la Caraïbe [24], les taux de positivité maximums concernaient les tranches d'âge des 1-20 ans et des 31-40 ans. On retrouve ce décalage sur les données d'Hawaii [17] où 10 % des cas sont âgés de 60 à 79 ans (aucun cas après) tandis que les 60-84 ans correspondent à 28 % des cas en Guadeloupe et à 20 % des cas en Martinique. Ces chiffres sont plus proches de ceux de Nouvelle-Calédonie où les 60 ans et plus représentaient 21 % des cas en 2010 [18]. Ces différences peuvent être liées à des espérances de vie différentes selon les territoires mais également aux conditions de vie et modes de contamination.

5.3.5 Conclusion

L'ensemble des résultats de cette étude a permis une meilleure connaissance de l'épidémiologie de la leptospirose aux Antilles et justifie la mise en place d'un système de surveillance et de prévention spécifique en Martinique et en Guadeloupe.

6. RECOMMANDATIONS

6.1 RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE DES PATIENTS

6.1.1 Accès au diagnostic par PCR temps réel

Au cours de cette étude, le délai médian entre les premiers signes cliniques et le premier diagnostic biologique était compris entre 3 et 5 jours selon le territoire et la source de données. Ces premiers diagnostics étaient positifs dans 18 et 16 % des prélèvements analysés, respectivement en Guadeloupe et Martinique, soit 67 et 95 % du total des cas de leptospirose finalement confirmés sur chaque territoire. Le test qui a permis la confirmation de ces cas était la PCR temps réel dans 47 % des cas en Guadeloupe et 80 % en Martinique. Il s'agit par ailleurs du seul test permettant le diagnostic en phase précoce de la maladie, comme l'indiquait l'HAS dans ses recommandations de juin 2011 [10].

Ces résultats, l'incidence élevée de la maladie aux Antilles observée dans cette étude et la difficulté du diagnostic clinique, confirment la nécessité de l'accès au test PCR temps réel pour ces populations afin qu'une prise en charge thérapeutique rapide puisse être mise en œuvre, *i.e.* la mise en route précoce d'un traitement antibiotique. Ce traitement, pris suffisamment tôt, permet en effet de diminuer l'expression clinique de la maladie et la durée d'hospitalisation. Lorsque les complications surviennent, le traitement antibiotique, alors trop tardif, s'avère souvent inefficace.

Cette étude a également montré que les patients atteints de leptospirose consultaient souvent leur médecin traitant en première intention, alors que leur état général n'était pas encore altéré. Il est donc important que ce test soit accessible non seulement à l'hôpital mais également en médecine de ville, ce qui éviterait potentiellement un certain nombre d'hospitalisations.

Enfin, grâce à ce travail, les plateformes techniques permettant la réalisation locale du test, sans acheminement des prélèvements vers la France hexagonale, sont désormais présents sur les deux départements, au sein des deux CHU de Guadeloupe et Martinique (ils ne l'étaient qu'en Martinique auparavant), ainsi qu'à l'Institut Pasteur de Guadeloupe, ce qui garantit l'obtention rapide du résultat par le clinicien.

6.1.2 Accès au diagnostic par test Elisa IgM

Dans la réalité de la prise en charge des patients, la détermination de la date de début des signes cliniques est parfois difficile ou imprécise lors de l'interrogatoire du malade. Il est donc fréquent que le délai du prélèvement par rapport à cette date soit également imprécis et il est alors difficile de savoir si l'on est encore dans la période précoce de la maladie ou déjà dans sa phase immune.

Dans ces situations ou lorsque le patient est déjà nettement dans la phase immune, un accès au diagnostic approprié qui repose sur un test Elisa IgM est nécessaire. Ce test, même s'il n'offre pas une spécificité optimale [10], apporte un argument de poids dans la décision thérapeutique. En cas de positivité, il devra être confirmé secondairement par un test MAT (nécessitant un acheminement vers le CNRL à Paris), mais il aura alors déjà joué son rôle dans la décision thérapeutique.

Ce test est techniquement accessible à tout laboratoire, de ville ou hospitalier, et compte tenu de la forte incidence de la maladie aux Antilles, sa réalisation peut sans doute facilement être généralisée sur ces territoires.

6.2 RECOMMANDATIONS POUR LA MISE EN ŒUVRE D'UN SYSTEME DE SURVEILLANCE DE LA LEPTOSPIROSE

Les objectifs opérationnels d'un système de surveillance épidémiologique de la leptospirose devraient être les suivants :

- 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 pour la stratégie d'actions de prévention et de contrôle de la leptospirose aux Antilles : actions autour d'un cas, actions ciblées autour de zones à risque ou foyers de la maladie, actions spécifiques au début de la saison à risque, autres actions spécifiques lors des recrudescences saisonnières... En fonction des caractéristiques épidémiologiques observées sur plusieurs années, le système de surveillance pourrait aider à définir des seuils épidémiologiques d'intervention.

À terme, cette stratégie intégrée de surveillance, alerte et gestion viserait à diminuer l'incidence et la sévérité de la leptospirose. Cette démarche est celle recommandée par l'OMS pour les maladies endémo-épidémiques [27].

L'amélioration des connaissances serait un objectif secondaire d'un tel système. Il a été signalé, à plusieurs étapes de la discussion, que la représentativité temporelle des résultats de cette étude, que ce soit l'incidence, la sévérité, la létalité ou la saisonnalité ne pourrait être complètement évaluée que par un système de surveillance épidémiologique pérenne, compte tenu de la variabilité saisonnière et interannuelle de l'épidémiologie de la leptospirose. La modélisation des séries chronologiques issues d'un tel système pourrait également contribuer à l'amélioration des connaissances sur le rôle des paramètres météorologiques dans la variation temporelle du nombre de cas, comme cela a été fait à la Réunion.

Grâce à ces informations, le dispositif permettrait également d'apprécier sur un plus long terme cette fois, le poids « moyen » de la maladie aux Antilles et ainsi de mieux dimensionner, toujours sur le long terme, les moyens de prévention et de contrôle à mettre en œuvre vis-à-vis de cette maladie.

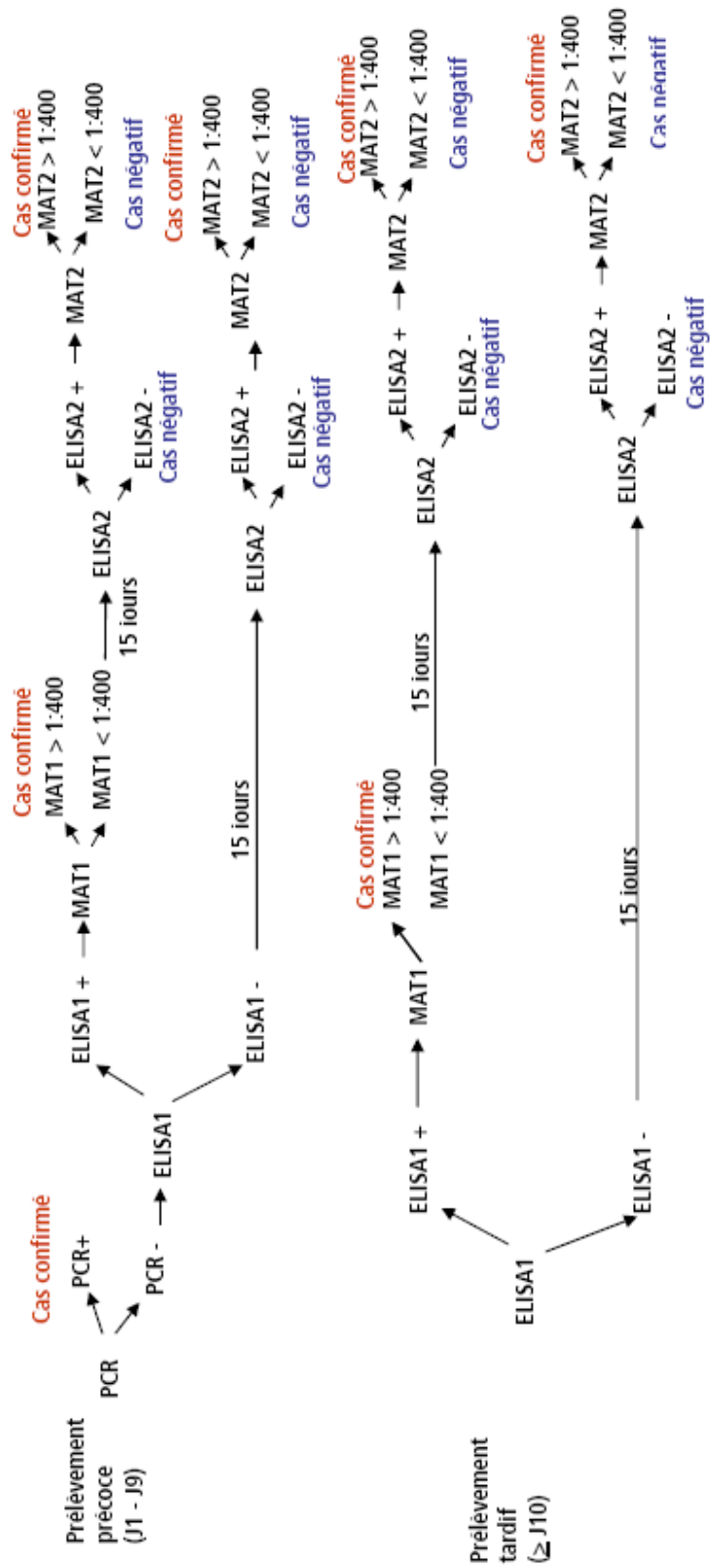
En conclusion, cette étude apporte des arguments scientifiquement fondés pour l'élaboration et la mise en œuvre d'un système de surveillance épidémiologique à visée d'alerte de la leptospirose aux Antilles.

Références bibliographiques

- [1] Michel V. Epidémiologie de la leptospirose zoonose : étude comparée du rôle de différentes espèces sauvages et de leur environnement. [Thèse de doctorat], Université Claude Bernard – Lyon I ; 2001.
- [2] CépiDc. Causes médicales de décès en Guadeloupe et en Martinique de 2002 à 2008 [Internet]. Le Vésinet : CépiDc [consulté le 15/06/2010].
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.CépiDc.vesinet.inserm.fr/>
- [3] Centre national de référence de la leptospirose. Rapports d'activité de 2002 à 2008. [consulté le 15/06/2010]. Disponible à partir de l'URL : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centres-nationaux-de-reference-et-centres-collaborateurs-de-l-oms/cnr-et-ccoms/cnr-ccoms-des-leptospire/>
- [4] Janin C, Alsibaï S. Etude de l'incidence de la leptospirose dans le département des Ardennes, France, 1996-2005. Bull Epidémiol Hebd [Internet] 2008 [consulté le 15/06/2010] (19):164-167.
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.invs.sante.fr/beh/>
- [5] Picardeau M, Cornet M, Morel V, Sertour N, Chaumet D, Brachet E, *et al.* Impact du changement de nomenclature sur la surveillance de la leptospirose en France. Bull Epidémiol Hebd [Internet] 2008 [consulté le 15/06/2010], (37):329-31.
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.invs.sante.fr/beh/>
- [6] Trombert-Paolantoni S, Thomas P, Hermet F, Clairet V, Litou N, Maury L. Dépistage de la leptospirose : performances de la trousse Sérion Elisa classic Leptospira IgM. Pathol Biol 2010 ;58 :95-9.
- [7] 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(1):139-47.
- [8] Picardeau M, Bourhy P. Rapport annuel d'activité 2008 [Internet]. Paris Institut Pasteur, CNRL ;2008. 23p. [consulté le 15/06/2010].
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003l-010/actualites-rapports>
- [9] Cire Antilles-Guyane. Le réseau des médecins sentinelles aux Antilles-Guyane. BASAG 2008 ;(10)
- [10] Haute Autorité de Santé. Service évaluation des actes professionnels. Diagnostic biologique de la leptospirose – Texte court [Internet]. Saint-Denis : Haute autorité de santé ;2011.11p. [consulté le 15/07/2011].
Disponible à partir de l'URL :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biolgique_de_la_leptospirose_-_texte_court_2011-08-05_12-35-31_267.pdf
- [11] Hotez PJ, Bottazzi ME, Franco-Paredes C, Ault SK, Periago MR. The Neglected Tropical Diseases of Latin America and the Caribbean: A review of Disease Burden and Distribution and a Roadmap for Control and Elimination. PLoS Negl Trop Dis 2(9): e300.doi: 10.1371/journal.pntd.0000300
- [12] Organisation Mondiale de la Santé. Leptospirosis: an emerging public health problem. Wkly Epidemiol Rec [Internet] 2011 [consulté le 15/06/2012] Feb 4;86(6).
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.who.int/wer/2011/wer8606/en/index.html>

- [13] Organisation Mondiale de la Santé. Leptospirosis burden Epidemiology Reference Group <http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg/en/>
- [14] Organisation Mondiale de Santé. Report of second meeting of the leptospirosis burden epidemiology reference group (LERG), 22-23 september 2010 [Internet]. Genève : Organisation Mondiale de la Santé ;2010. 34p. [consulté le 15/07/2012]
Disponible à partir de l'URL :
<http://www.who.int/zoonoses/diseases/lerg2010/en/index.html>
- [15] Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis : worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis* 2008 ;12 :351-7
- [16] Cire Océan Indien. Surveillance de la leptospirose à la Réunion : bilan 2011. *Point Epidémiologique* 2012 ;(5).
- [17] Katz A, Buchholz A, Hinson K, Park S, Effler P. Leptospirosis in Hawaii, USA, 1999-2008. *Emerg Infect Dis*.2011;17(2):221-6.
- [18] Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie. Rapport d'activités 2010. Bilan de la surveillance de la leptospirose en Nouvelle Calédonie et la région du Pacifique insulaire. [Internet]. Nouméa : Institut Pasteur ;2010. 121p. [consulté le 15/07/2012].
Disponible à partir de l'URL :
http://isengard.pasteur.nc/wp-content/uploads/2012/08/2010_complet.pdf
- [19] Météo-France. Bulletin climatologique annuel Guadeloupe [Internet]. Abymes : Météo France; 2011. 4p. [consulté le 15/07/2012]
Disponible à partir de l'URL :
http://www.meteo.fr/temps/domtom/antilles/pack-public/alaune/bca_2011_guadeloupe.pdf
- [20] Météo-France. Bulletin climatologique annuel Martinique [Internet]. Le Lamentin : Météo-France ; 2011. 4p. [consulté le 15/07/2012]
Disponible à partir de l'URL :
http://www.meteo.fr/temps/domtom/antilles/pack-public/alaune/bca_2011_martinique.pdf
- [21] Herrmann-Storck C, Brioude A, Quirin R, Delumeaux J, Lamaury I, Nicolas M, *et al.* Retrospective review of Leptospirosis in Guadeloupe, French West Indies 1994-2001. *West Indian Med J* 2005;54(1):42-6.
- [22] Lhomme V, Grolier-Bois L, Jouanelle J, Elisabeth L. Leptospirose en Martinique de 1987 à 1992 : bilan d'une étude épidémiologique, clinique et biologique. *Méd Mal Infect* 1996;26:94-8.
- [23] Bracho G, Varela E, Fernandez R, Ordaz B, Marzoa N, Menendez J, *et al.* Large-scale application of highly-diluted bacteria for leptospirosis epidemic control. *Homeopathy* 2010;99:156-66.
- [24] Adesiyun AA, Baboolal S, Suepaul S, Dookeran S, Stewart-Johnson A. Human leptospirosis in the Caribbean, 1997-2005: characteristic and serotyping of clinical samples from 14 countries. *Rev Panam salud publica* 2011;29(5):350-7.
- [25] Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, *et al.* Seasonality of human leptospirosis in Réunion Island (Indian Ocean) and its association with meteorological data. *PLoS ONE* 6(5):e20377.doi:10.1371/journal.pone.0020377
- [26] Cire Océan Indien. 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*,2009;(2).
- [27] Cire Antilles-Guyane. Integrated management strategy for dengue prevention and control in the Caribbean subregion. *Bulletin de veille sanitaire*,2009;(8).

ANNEXE 1 : STRATEGIE DIAGNOSTIQUE



ANNEXE 2 : PROTOCOLES DES ANALYSES BIOLOGIQUES : PCR ; ELISA ; MAT DES DIFFERENTS LABORATOIRES PARTICIPANT A L'ETUDE

➤ CNR LEPTOSPIROSE

Technique ELISA IgM utilisée au CNR de la leptospirose

L'antigène utilisé pour le test ELISA est un antigène dit « maison » dans la mesure où il a été développé en interne à l'Institut Pasteur. Il fait l'objet actuellement d'un dépôt de brevet et une publication évaluant de ses performances par rapport à la technique de référence (MAT) est en cours.

Protocole :

75 microlitres d'antigène sont fixés sur une microplaque jusqu'à évaporation, lavage et blocage des sites non spécifiques avec 75 microlitres de solution bloquante, pendant 1h à 37 °C.

75 microlitres de sérum de patient dilué, incubé pendant 1h à 37 °C, lavages en PBS

75 microlitres de conjugué anti IgM humain, incubé pendant 1h à 37 °C, lavages en PBS

75 microlitres de solution révélation, lecture de la DO

Les résultats sont exprimés en inverse de dilution (1/200, 1/400,...1/6 400) par rapport à une gamme étalon. Le seuil de positivité est fixé au 1/400, le titre 1/200 est considéré comme équivoque.

➤ CHU GUADELOUPE

ELISA IgM SERION®

La détection des IgM anti-leptospira quantitative repose sur une technique Elisa en microplaque réalisée selon les recommandations du fournisseur. Dans chaque série sont inclus le témoin positif et le témoin négatif de la trousse. Le seuil de détection est de 15 U/ml. Les taux sont limités entre 15 et 20 U/ml et positifs au-delà de 20 U/ml.

Mode opératoire

Les sérums à tester sont traités au RF absorbant (Sérion-Facteur rhumatoïde-Absorbens) afin d'éliminer les constituants du facteur rhumatoïde puis dilués au 1/100^e dans le tampon de dilution fourni dans la trousse. Cent microlitres de sérums, des témoins et des deux calibrateurs de la trousse sont ensuite transférés dans la microplaque dont les puits sont « coatés » avec l'antigène et incubés à 37 °C pendant 60 minutes sur un gestionnaire de microplaque. Après une étape de lavage dans du tampon phosphate (PBS), les IgM liées à l'antigène sont détectées par addition d'un conjugué anti-IgM humaines marqué à la phosphatase alcaline incubé à 37 °C pendant 30 minutes. Après lavage, 100 µl du substrat de l'enzyme, le para-nitrophénylphosphate, sont ajoutés et incubés pendant 30 minutes. Il se produit une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle au taux d'IgM présent dans l'échantillon sérique. La réaction est arrêtée par addition de NaOH et la lecture effectuée à 405 nm.

PCR LEPTOSPIRA TEMPS REEL SYBR GREEN (D'APRES MERIEN 2005)

PCR en temps réel en chimie SYBR Green ciblant le gène LFB1 (leptospira fibronectin binding protein1). Cette méthode associe:

- l'extraction de l'ADN de l'échantillon au moyen d'un kit commercial QIAamp DNA ;
- Mini kits, QIAGEN® utilisant le protocole dédié à l'extraction d'ADN bactérien (préconisé également pour les Borrelia) ;
- la chimie SYBR Green de marquage fluorescent.

Mode opératoire

2 ml de plasma sur EDTA sont extraits pour obtenir un volume d'éluat final de 400 µl. Un témoin d'extraction positif est obtenu à partir d'une culture de leptospira en milieu EMJH de 7 jours. Un témoin négatif d'extraction est obtenu à partir d'eau stérile pour préparation injectable.

L'amplification et le suivi du signal d'amplification en temps réel sont réalisés avec le thermocycleur Step One plus Applied Biosystem. Le volume réactionnel de 30 µl comprend :

- 20 µl de mélange réactionnel constitué de 15 µl du réactif Bio-Rad® IQ SYBR Green Supermix (2x), 0,6 µl du primer LFB1-F à 20 µM, 0,6 µl du primer LFB1-R à 20µM, 1,2 µl de MgCl₂ à 50mM , 2,6 µl d'eau) et

- 10 µl de l'éluât d'ADN. Le témoin positif d'amplification est obtenu à partir de l'extrait d'une culture de souche de la série précédente. Le témoin négatif d'amplification est obtenu à partir d'eau stérile pour préparation injectable.

Les conditions d'amplifications sont les suivantes : pré-incubation à 95 °C pendant 3 minutes suivie de 48 cycles d'amplification, dénaturation de l'ADN double brin à 95 °C pendant 15 secondes, hybridation des amorces à 60 °C pendant 15 secondes et extension des amplicons à 72 °C pendant 30 secondes.

La courbe de fusion des amplicons est générée après les cycles d'amplification par acquisition continue du signal de fluorescence en fonction de la température entre 70 et 95 °C par palier de 0,3°C d'une durée de 10 secondes chacun.

Le logiciel du Step One software V2.1 génère alors la dérivée première de la courbe initiale (- dF/dT) afin de déterminer la température de fusion des amplicons ou T_m (melting temperature). Ce T_m se situe entre 79°C et 85°C suivant les souches de leptospira.

L'analyse de la présence d'inhibiteur de la PCR se fait par une amplification du gène humain de la RNase présent à l'état naturel dans le plasma humain et extrait lors de la procédure d'extraction sur plasma, en parallèle de l'amplification leptospira dans un tube réactionnel séparé et utilisant outre les amorces spécifiques de la RNase la même composition de prémix que pour l'amplification leptospira.

➤ **INSTITUT PASTEUR GUADELOUPE**

ELISA IgM Pan BIO®

La détection des IgM anti-Leptospira quantitative repose sur une technique Elisa en microplaque réalisée selon les recommandations du fournisseur. Dans chaque série sont inclus le témoin positif et le témoin négatif de la trousse. Le seuil de détection est de 9 U/ml. Les taux sont limites entre 9 et 11 U/ml et positifs au-delà de 11 U/ml.

Mode opératoire

Les sérums à tester sont dilués 1/100^e dans le tampon de dilution fourni dans la trousse. Cent microlitres de sérums, des témoins et des trois calibrateurs de la trousse sont ensuite transférés dans la microplaque dont les puits sont « coatés » avec l'antigène et incubés à 37 °C pendant 30 minutes. Après une étape de lavage dans du tampon phosphate (PBS), les IgM liées à l'antigène sont détectées par addition d'un conjugué anti-IgM humaines marqué à la peroxydase incubé à 37°C pendant 30 minutes. Après lavage, 100 µl du substrat de l'enzyme, le tétraméthylbenzidine/péroxyde d'hydrogène, sont ajoutés et incubés pendant 30 minutes. Il se produit une réaction colorée dont l'intensité est proportionnelle au taux d'IgM présent dans l'échantillon sérique. La réaction est arrêtée par addition d'acide phosphorique et la lecture effectuée à 450 nm.

PCR LEPTOSPIRA TEMPS REEL SYBR GREEN (D'APRES MERIEN 2005)

Le protocole suivi est le même que celui utilisé par le CHU Guadeloupe.

➤ **CHU MARTINIQUE**

PCR leptospira temps réel Sybr green (d'après Merien 2005)

PCR en temps réel en chimie SYBR Green ciblant le gène LFB1 (leptospira fibronectin binding protein 1). Cette méthode associe :

- l'extraction de l'ADN de l'échantillon au moyen d'un kit commercial QIAamp DNA Mini kits, QIAGEN® utilisant le protocole dédié à l'extraction d'ADN bactérien ;
- la chimie SYBR Green de marquage fluorescent.

L'amplification et le suivi du signal d'amplification en temps réel sont réalisés avec le thermocycleur IQ 5 de chez Biorad®.

L'analyse de la présence d'inhibiteur de la PCR se fait par une amplification d'un segment d'ADN exogène, transcrit de l'Hypoxanthine phosphorybosyl Transférase (PRT) rajouté à l'échantillon en fin d'extraction. Les 2 PCR sont réalisées dans deux puits réactionnels différents.

ANNEXE 3-1 : Fiches de prescription, prélèvement et résultats - médecins sentinelles – Guadeloupe



Etude d'incidence de la leptospirose aux Antilles
Fiche navette pour le diagnostic biologique (joindre au prélèvement)

Prescription médicale ¹ à remplir par le médecin	
Nom / Prénom du patient :	
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Date de naissance : Téléphone :	
Adresse (aux Antilles) :	
Traitement antibiotique en cours : oui <input type="checkbox"/> si oui, date début :/...../..... non <input type="checkbox"/>	
Date début de signes :/...../..... Date de prescription :/...../.....	
1^{er} prélèvement , examens demandés :	
diagnostic leptospirose : PCR et sérologie (transmis à l'Institut Pasteur de Guadeloupe)	
diagnostic dengue (par LABM préleveur, <u>joindre ordonnance analyse</u>) : test NS1 <input type="checkbox"/> sérologie <input type="checkbox"/>	
2^{ème} prélèvement : sérologie leptospirose (transmis à l'Institut Pasteur, <u>joindre ordonnance prise de sang</u>) <input type="checkbox"/>	
Cachet du Médecin prescripteur :	
Prélèvement sanguin	
Date du 1 ^{er} prélèvement :/...../..... <i>Pour le diagnostic leptospirose, prélever 2 tubes EDTA 5ml et un tube sec sur gel 5ml.</i>	Cachet du laboratoire préleveur
Date du 2 ^{ème} prélèvement :/...../..... <i>prélever un tube sec sur gel 5ml.</i>	
Analyse et résultats biologiques leptospirose (Institut Pasteur Guadeloupe)	
PCR temps réel : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/>	
ELISA (1 ^{er} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 ou valeur > seuil fabricant)	
ELISA (2 ^{ème} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 ou valeur > seuil fabricant)	
MAT (1 ^{er} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 pour un sérotype pathogène)	
Sérogroupe :	
MAT (2 ^{ème} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 pour un sérotype pathogène)	
Sérogroupe :	
Résultat remplissant les critères de confirmation biologique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter : CVGS Guadeloupe, tel : 05 90 99 49 25 / 23	

¹ Un 2^{ème} prélèvement est recommandé à 21j d'intervalle si le premier est négatif et en l'absence d'autre diagnostic.

ANNEXE 3-2 Fiches de prescription, prélèvement et résultats – hôpital – Guadeloupe



Etude d'incidence de la leptospirose aux Antilles
Fiche navette pour le diagnostic biologique (joindre au prélèvement)

Prescription médicale	
Nom / Prénom du patient :	
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> DDN :/...../..... Téléphone :	
Adresse (aux Antilles) :	
Nom et service du médecin prescripteur :	Etiquette patient
Prélèvement¹ :	
N°1 <input type="checkbox"/> 2 tubes EDTA et 1 tube sec (+ 1 tube hépariné au CHU PaP)	
Date début de signes :/...../..... Date prélèvement : :/...../.....	
Traitement antibiotique en cours :	
oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, date début :/...../.....	
N°2 <input type="checkbox"/> 1 tube sec	
Date prélèvement :/...../.....	

Résultat biologique leptospirose			
PCR temps réel :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
ELISA (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
ELISA (2 nd prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (2 nd prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
Résultat remplissant les critères de confirmation biologique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter :
 CHU PaP : C Herrmann, poste 12 68 ; I Lamaury, poste 15 45
 CHBT : A Duthilly, poste 54 43 ; F Boulard, poste 54 53

¹ Selon les résultats du 1^{er} prélèvement hospitalier, un 2nd sera réalisé le jour de la consultation de suivi en Maladie Infectieuse, à prévoir entre J15 et J21

ANNEXE 4-1 : Fiches de prescription, prélèvement et résultats - médecins sentinelles – Martinique



Etude d'incidence de la leptospirose aux Antilles
Fiche navette pour le diagnostic biologique (joindre au prélèvement)

Prescription médicale¹ à remplir par le médecin	
Nom / Prénom du patient :	
Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Date de naissance : Téléphone :	
Adresse (aux Antilles) :	
Traitement antibiotique en cours : oui <input type="checkbox"/> si oui, date début :/...../..... non <input type="checkbox"/>	
Date début de signes :/...../..... Date de prescription :/...../.....	
1^{er} prélèvement, examens demandés :	
diagnostic leptospirose : PCR et sérologie (transmis au CHU Fort de France)	
diagnostic dengue (par LABM préleveur, <u>joindre ordonnance analyse</u>) : test NS1 <input type="checkbox"/> sérologie <input type="checkbox"/>	
2^{ème} prélèvement : sérologie leptospirose (transmis au CHU Fort de France, <u>joindre ordonnance prise de sang</u>) <input type="checkbox"/>	
Cachet du Médecin prescripteur :	
Prélèvement sanguin	
Date du 1 ^{er} prélèvement :/...../..... <i>Pour le diagnostic leptospirose, prélever 2 tubes EDTA 5ml et un tube sec sur gel 5ml.</i>	Cachet du laboratoire préleveur
Date du 2 ^{ème} prélèvement :/...../..... <i>prélever un tube sec sur gel 5ml.</i>	
Analyse et résultats biologiques leptospirose (CHU Fort de France)	
PCR temps réel : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/>	
ELISA (1 ^{er} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 ou valeur > seuil fabricant)	
ELISA (2 ^{er} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 ou valeur > seuil fabricant)	
MAT (1 ^{er} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 pour un sérotype pathogène)	
Sérogroupe : MAT (2 ^{ème} prélèvement) : positive <input type="checkbox"/> négative <input type="checkbox"/> non faite <input type="checkbox"/> (positif \geq 1/400 pour un sérotype pathogène)	
Sérogroupe :	
Résultat remplissant les critères de confirmation biologique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	
Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter : CVGS Martinique, tel : 05 96 39 42 53/54	

¹ Un 2^{ème} prélèvement est recommandé à 21j d'intervalle si le premier est négatif et en l'absence d'autre diagnostic.

ANNEXE 4-2 : Fiches de prescription, prélèvement et résultats – hôpital – Martinique



Etude d'incidence de la leptospirose aux Antilles
Fiche navette pour le diagnostic biologique, CH de Trinité
(A joindre au prélèvement)

Fax du laboratoire du CH de Trinité : 05.96 66 46 06	Prescription médicale			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Etiquette patient, ou</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Nom :</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Prénom :</td> </tr> </table>	Etiquette patient, ou	Nom :	Prénom :	Sexe : H <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Téléphone : Adresse (aux Antilles)
Etiquette patient, ou				
Nom :				
Prénom :				
Nom et service du médecin prescripteur :				
Prélèvement¹ : N°1 <input type="checkbox"/> 2 tubes EDTA et 1 tube sec Date début de signes :/...../..... Date prélèvement :/...../..... Traitement antibiotique en cours : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> si oui, date début :/...../.....				
N°2 <input type="checkbox"/> 1 tube sec Date prélèvement :/...../.....				

Résultat biologique leptospirose			
PCR temps réel :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
ELISA (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (1 ^{er} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
ELISA (2 ^{ème} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
MAT (2 ^{ème} prélèvement) :	positive <input type="checkbox"/>	négative <input type="checkbox"/>	non faite <input type="checkbox"/>
Sérogroupe :			
Résultat remplissant les critères de confirmation biologique : OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>			

Pour toute information complémentaire, vous pouvez contacter :
 Cire Antilles Guyane: J Rosine : 0596 39 42 69 ; M Escher : 0596 39 43 43 – CVS-ARS : M Davidas : 0596 39 42 53
 CHU FdF: Dr. C Olive : 0596 55 21 70, Dr. P Hochedez: 05 96 55 23 01

¹ Selon les résultats du 1^{er} prélèvement hospitalier, un 2^{ème} sera réalisé le jour de la consultation de suivi en Maladie Infectieuse, à prévoir entre J15 et J21

ANNEXE 5 – Procédure d'application du protocole au CH de Basse-Terre - Guadeloupe

Élaborée avec Dr Jean-Baptiste Adrien (urgentiste CHBT), Dr Fabrice Boulard (infectiologue CHBT), Dr Arnaud Duthilly (biologiste CHBT), en lien avec Cécile Herrmann (biologiste CHU).

Préambule : Pour le CHBT, Fabrice Boulard est le référent clinicien de l'étude et Arnaud Duthilly en est le référent biologiste.

Contexte : ce type de patient arrive systématiquement par le service des urgences.

- 1. Critères de prescription :** comme au CHU, la prescription d'un diagnostic biologique de leptospirose sera faite devant un syndrome dengue-like¹⁷.

Néanmoins, si la dengue est également recherchée à l'arrivée du patient aux urgences et que le test NS1 est positif dans le cadre de cette recherche, le diagnostic leptospirose n'est pas demandé (les résultats relatifs à la dengue sont disponibles avant le départ du patient).

- 2. Modalités de prélèvement :**

Une affiche, adaptée de celle utilisée au CHU, sera placée aux urgences, dans le lieu le plus approprié pour rappeler les modalités de prélèvement. Trois tubes de 5 ml doivent être prélevés dans le cadre du diagnostic leptospirose : 2 tubes EDTA pour la PCR et un tube sec pour le test Elisa et la sérologie MAT.

- 3. Conditionnement des prélèvements et acheminement au CHU :**

Les échantillons prélevés sur tubes EDTA seront décantés dans les 6 heures après le prélèvement. L'ensemble des échantillons sera conservé à 4°C jusqu'à enlèvement par le transporteur Interbio qui fait sa collecte au CHBT les lundi, mercredi et vendredi. Les conditionnements contenant ces échantillons doivent être identifiables afin qu'Interbio les repère facilement comme « prélèvements leptospirose » devant être acheminés au CHU de Pointe à Pitre (habituellement expédiés vers le laboratoire Cerba à Paris).

- 4. Rendu des résultats du 1^{er} prélèvement par le laboratoire du CHU**

Les résultats du diagnostic leptospirose seront transmis par le laboratoire du CHU au laboratoire du CHBT : fiche navette de l'étude d'incidence (fax) et résultats sous format habituel « labo » pour rendu au patient (courrier). Ces résultats doivent parvenir au laboratoire du CHBT au plus tard 18 jours¹⁸ après le prélèvement du patient.

- 5. Transmission des résultats du 1^{er} prélèvement au sein du CHBT**

Le laboratoire du CHBT se charge de faxer la fiche navette de l'étude d'incidence (résultats positifs ou négatifs) ainsi que les résultats de la biologie « non spécifique » réalisée au CHBT, à Fabrice Boulard, par fax (N°5453).

- 6. Convocation du patient à distance du 1^{er} prélèvement**

En application de la stratégie diagnostique adoptée dans le protocole, un 2^e prélèvement à visée diagnostique de la leptospirose est prévu chez les patients dont le premier résultat est négatif et en l'absence d'autre diagnostic.

En pratique, lors de son 1^{er} passage aux urgences ou hospitalisation au CHBT, le patient est systématiquement convoqué au laboratoire 21 jours, +/- 2 jours², après son 1^{er} prélèvement.

Lors de ce passage au laboratoire :

- **Si la leptospirose est confirmée :**

Les résultats biologiques sont remis au patient (compte-rendu du biologiste) et un médecin clinicien prend contact avec lui pour assurer son suivi et sa prise en charge.

- **Si la leptospirose n'est pas confirmée** par les résultats du premier prélèvement : les résultats sont remis au patient (compte-rendu du biologiste), un 2^e prélèvement est effectué

¹⁷ Température $\geq 38^\circ$ avec un début brutal, évoluant depuis moins de 14 jours, et sans point d'appel infectieux

et avec au moins un des signes suivants, évoluant depuis moins de 14 jours : céphalées, myalgies, arthralgies, lombalgies. Ces signes peuvent être accompagnés d'un rash cutané, d'un ictère, d'une injection conjonctivale.

¹⁸ Ces délais ont été fixés afin d'être sûr que les résultats soient parvenus au laboratoire du CHBT avant le passage du patient pour un 2^e prélèvement éventuel et en prenant en compte les délais de transfert d'échantillon et d'analyse du CHU et du CNR

au laboratoire (un tube sec) et l'échantillon, accompagné de la fiche navette « Étude d'incidence » avec la date du 2^e prélèvement est acheminé au laboratoire du CHU comme précédemment.

7. Rendu des résultats du 2^e prélèvement par le laboratoire du CHU

Les résultats de ce deuxième prélèvement, fiche navette « Étude d'incidence » finale et compte-rendu du biologiste seront envoyés sous pli par le laboratoire du CHU à Fabrice Boulard.

ANNEXE 6 - Procédures d'application du protocole pour les centres hospitaliers de Trinité et du Lamentin - Martinique

1. Prescription d'un diagnostic biologique de leptospirose :

Il est demandé aux médecins des différents services qui participent à l'étude de prescrire un diagnostic biologique de leptospirose devant un syndrome « dengue-like » :

- température > 38° avec un début brutal, évoluant depuis moins de 14 jours ;
- et sans point d'appel infectieux ;
- et avec au moins un des signes suivants, évoluant depuis moins de 14 jours : céphalées, myalgies, arthralgies, lombalgies.

Ces signes peuvent être accompagnés d'un rash cutané, d'un ictère, d'une injection conjonctivale.

Dans le cas où le résultat du premier prélèvement serait négatif ou douteux et en l'absence d'autre diagnostic, il est demandé aux médecins de prescrire un second prélèvement à réaliser entre 15 et 21 jours après le premier.

2. Modalités de prélèvement :

Au niveau des services, chaque prélèvement doit être accompagné par la fiche navette. Le nombre de tubes à prélever sera fonction de :

A) Premier prélèvement : trois tubes de 5 ml doivent être prélevés:

- 2 tubes EDTA : pour la PCR (bouchon violet) ;
- 1 tube sec : pour la sérologie (bouchon rouge).

B) Second prélèvement (entre 15 et 21 jours après le premier prélèvement) :

- 1 tube sec : pour la sérologie (bouchon rouge).

Les prélèvements accompagnés par la fiche navette seront amenés au laboratoire de l'hôpital.

3. Tri et acheminement des prélèvements vers le CHU et/ou le CNR par le laboratoire de l'hôpital :

Le laboratoire de l'Hôpital trie les tubes en fonction de la date de prélèvement et de la date de début des signes cliniques :

- Prélèvements réalisés AVANT le 10^e jour de la maladie : les 2 tubes EDTA sont envoyés au laboratoire du CHU de Fort de France et le tube sec est envoyé au CNR : Afin de guider le CNR sur la sélection des prélèvements à analyser par sérologie (PCR négatifs), le laboratoire du CHU de Fort de France lui envoie par mail chaque lundi l'ensemble des résultats PCR de la semaine précédente (avec copie à la Cire).
- Prélèvements réalisés APRES le 10^e jour de la maladie :

Seul le tube sec est envoyé au CNR. Tous les prélèvements envoyés soit au CNR, soit au laboratoire du CHU, sont accompagnés par la fiche navette.

4. Rendu des résultats :

Le CNR enverra ses résultats de sérologie :

- aux laboratoires des hôpitaux : dans leur format classique ;
- à la Cire : au moyen de la fiche navette.

Le CHU de Fort de France enverra ses résultats de PCR :

- aux laboratoires des hôpitaux : dans leur format classique ;
- à la Cire : au moyen de la fiche navette. La Cire AG (Martinique) enverra les fiches navettes complétées avec l'ensemble des résultats et la classification du cas par rapport aux critères de confirmation biologique de l'étude aux médecins prescripteurs.

ANNEXE 7 : Circuits de transmission des résultats

En Guadeloupe :

Pour les patients ambulatoires :

Le CNR transmet les résultats de la MAT à l'Institut Pasteur de Guadeloupe (laboratoire demandeur).

L'Institut Pasteur de Guadeloupe, après avoir complété la fiche de prescription avec l'ensemble des résultats (PCR et sérologie ELISA +/- MAT), et classé le cas selon les critères de confirmation biologique de l'étude envoie :

- cette fiche au médecin sentinelle prescripteur et à la CVAGS par fax ;
- les résultats dans leur format classique (PCR et sérologie) au laboratoire préleveur.

Pour les patients pris en charge à l'hôpital :

Le CNR transmet les résultats de la MAT au laboratoire du CHU de Pointe à Pitre (laboratoire demandeur).

Le laboratoire du CHU de Pointe à Pitre transmet :

- pour tous les patients : la fiche de prescription à la CVAGS par fax, après l'avoir complétée avec l'ensemble des résultats (PCR et sérologie ELISA +/- MAT), et classé le cas selon les critères de confirmation biologique de l'étude,
- pour les patients pris en charge au CHU de Pointe à Pitre :
 - les résultats dans leur format classique (PCR et sérologie) au service prescripteur ;
 - le fichier des résultats au médecin chargé de l'organisation des consultations de suivi (pour un éventuel 2^e prélèvement).
- pour les patients pris en charge au CH de Basse Terre :
 - la fiche de prescription par fax au laboratoire du CHBT après l'avoir complétée avec l'ensemble des résultats (PCR et sérologie ELISA +/- MAT), et classé le cas selon les critères de confirmation biologique de l'étude ;
 - les résultats dans leur format classique (PCR et sérologie) au laboratoire du CHBT pour rendu au patient.

En Martinique (aménagements en raison de contraintes techniques) :

Pour les patients ambulatoires :

Le CNR envoie :

- la fiche de prescription avec le résultat de la sérologie à la Cire (Martinique) ;
- les résultats dans leur format classique (sérologie) au laboratoire préleveur.

Le laboratoire du CHU de Fort de France envoie :

- la fiche navette avec le résultat de la PCR ainsi que le fichier hebdomadaire des résultats PCR à la Cire (Martinique) ;
- le fichier hebdomadaire des résultats PCR au CNR ;
- les résultats PCR dans leur format classique au laboratoire préleveur.

La Cire (Martinique) :

- fait, pour chaque patient, la synthèse des résultats de PCR et sérologie sur la fiche navette et classe le cas selon les critères de confirmation biologique de l'étude ;
- transmet cette fiche au médecin sentinelle prescripteur.

Les résultats du diagnostic différentiel dengue concernant les patients ambulatoires sont systématiquement transmis par les laboratoires de ville au médecin prescripteur et aux CVAGS : cela fait déjà partie du dispositif de surveillance de la dengue.

Pour les patients pris en charge à l'hôpital :

Le CNR transmet :

- la fiche navette avec le résultat de la sérologie à la Cire (Martinique) ;
- les résultats de la sérologie (ELISA +/- MAT) à chacun des laboratoires hospitaliers préleveurs, CHU ou hors CHU, dans leur format classique.

Le laboratoire du CHU de Fort de France envoie les résultats PCR :

- la fiche de prescription avec le résultat de la PCR ainsi que le fichier hebdomadaire des résultats PCR à la Cire (Martinique) ;
- le fichier hebdomadaire des résultats PCR au CNR ;
- les résultats PCR dans leur format classique au laboratoire préleveur des autres centres hospitaliers ;
- les résultats de la PCR et de la sérologie aux services prescripteurs du CHU pour les patients hospitalisés dans son établissement.

La Cire (Martinique) :

- fait, pour chaque patient, la synthèse des résultats de PCR et sérologie (ELISA +/- MAT) sur la fiche navette et classe le cas selon les critères de confirmation biologique de l'étude ;
- transmet cette fiche aux services prescripteurs des centres hospitaliers autres que le CHU.

ANNEXE 8 : Fiche d'information au patient



CIRE ANTILLES-GUYANE

Information sur le signalement des cas de LEPTOSPIROSE en Guadeloupe

Votre médecin vous a prescrit ou a prescrit à votre enfant une prise de sang pour le diagnostic de la leptospirose.

Qu'est ce que la leptospirose ?

La leptospirose est une maladie infectieuse, due à une bactérie (*Leptospira interrogans*). Les animaux en particulier les rongeurs (rats) constituent le principal réservoir bactérien. Ces animaux rejettent les bactéries *Leptospira* dans le milieu extérieur par leurs urines. L'homme se contamine le plus souvent par contact cutané ou muqueux (au niveau d'une plaie ou par immersion longue) avec une eau ou de la boue infectée par la bactérie.

À qui sont signalés les cas de leptospirose ?

Les signalements sont effectués par le laboratoire d'analyses au Médecin Inspecteur de Santé Publique de l'ARS (Agence Régionale de la Santé).

Quelles informations sont transmises ?

En cas de diagnostic positif, le laboratoire notifie le résultat au médecin de l'ARS, le nom du patient et son adresse ; ces données sont transmises au service de veille sanitaire de l'ARS.

À quoi sert le signalement ?

Le signalement sert à mettre en place une intervention du service de lutte anti-vectorielle de l'ARS au domicile du patient et dans sa périphérie proche (quartier) afin de rechercher des sources éventuelles d'exposition. Ces actions servent à prévenir la transmission de la maladie chez d'autres personnes de l'entourage familial ou dans le quartier. Ce service est entièrement gratuit.

Avant toute intervention, un agent vous contactera pour convenir d'un rendez-vous.

Conformément aux articles 39 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, toute personne peut obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations la concernant, en s'adressant par courrier à la Cire Antilles-Guyane ou à la Cellule de Veille Sanitaire de l'ARS. Toute personne peut également, pour des motifs légitimes, s'opposer au traitement des données la concernant.

Pour toute information complémentaire, vous pouvez vous adresser

- ♦ à votre médecin traitant
- ♦ à l'ARS de Guadeloupe

Cellule de veille sanitaire - Téléphone : 05 90 99 49 23/25

Rue des Archives
97 113 Gourbeyre

Incidence de la leptospirose aux Antilles

Étude du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011

La leptospirose, zoonose bactérienne affectant particulièrement les régions tropicales, est l'une des maladies 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. Pour autant, son impact sanitaire aux Antilles françaises était connu pour être largement supérieur à celui de la maladie en France hexagonale mais les indicateurs épidémiologiques sur lesquels reposait cette évaluation manquaient de fiabilité et de précision. Une étude d'incidence a été réalisée aux Antilles en 2011 mettant en œuvre l'ensemble des outils diagnostiques aujourd'hui disponibles, notamment la PCR.

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. L'épidémiologie de la maladie a pu être également décrite en termes de sévérité, de caractéristiques démographiques ou de saisonnalité.

Ces résultats montrent que l'accès au diagnostic par PCR conduit à un nombre de cas aux Antilles très largement supérieur à celui dénombré antérieurement. Ce test permet également de diagnostiquer la maladie en phase précoce limitant le risque de complications de la leptospirose par la prescription d'un traitement antibiotique.

Le recours à ces tests diagnostiques, recommandés de manière générale par la Haute autorité de santé en phase précoce de la maladie, prend une importance particulière aux Antilles. Ces résultats confirment aussi la pertinence de mettre en place un système de surveillance épidémiologique à visée d'alerte, étroitement articulé avec une stratégie de prévention et de contrôle de la maladie.

Mots clés : leptospirose, incidence, diagnostic, examen biologique, recommandation, surveillance épidémiologique, Guadeloupe, Martinique

Incidence of leptospirosis in French West Indies, 2011

Leptospirosis is a neglected zoonotic 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. The public health impact of the disease in the French West Indies is believed to be much higher than in mainland France, but the currently available epidemiologic indicators lack reliability and precision. A study was carried out in Guadeloupe and Martinique during 2011 in order to precisely estimate the incidence of leptospirosis using all the currently available biologic tests for diagnostic, mainly PCR test.

The incidence of leptospirosis was estimated respectively at 69 and 61 annual cases per 100 000 inhabitants in Guadeloupe and Martinique, which is more than 100 times the incidence observed in mainland France. The epidemiology of the disease has also been described in terms of severity, demographic characteristics and seasonal patterns.

Using PCR-real time for diagnosis has allowed identifying cases that would not have been detected without having recourse to this test. As this test contributes to detect the disease early, antibiotics can be administered and successfully treat the disease.

The use of this test, recommended by the French National Authority for Health, should thus be generalized within the French West Indies.

Besides, these results support the relevance to develop an integrated management strategy for surveillance, prevention and control of the disease in the French West Indies.

Citation suggérée :

Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Ledrans M, Bourhy P, Quénel P. Incidence de la leptospirose aux Antilles. Étude du 1^{er} janvier au 31 décembre 2011. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 53 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-5488

ISBN : 978-2-11-131084-1

ISBN-NET : 978-2-11-131085-8

Tirage : 53 exemplaires

Impression : France-Repro -
Maisons-Alfort

Dépôt légal : janvier 2013