

Surveillance épidémiologique de la leptospirose à la Réunion, 2004–2008 : possible impact de l'épidémie de chikungunya sur la létalité de la leptospirose

Epidemiological surveillance of leptospirosis on Reunion Island in 2004–2008: possible impact of chikungunya infection on the case fatality rate of leptospirosis

P. Renault · E. Boidin · E. D'Ortenzio · E. Balleydier · B. Daniel · L. Filleul

Reçu le 14 juin 2010 ; accepté le 27 juillet 2010

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2010

Résumé En 2006, une surmortalité liée à la leptospirose à la Réunion avait alerté les pouvoirs publics alors que les dernières données épidémiologiques publiées sur la maladie dans l'île remontaient à 2003. Réalisée dans ce contexte, cette étude avait pour objectif d'actualiser les connaissances sur l'épidémiologie de la leptospirose à la Réunion. Elle a été conduite selon le schéma d'une enquête descriptive rétrospective portant sur les données du dispositif de signalement et d'investigation des cas de leptospirose hospitalisés à la Réunion entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2008. Les données du Centre national de référence (CNR) ont également été exploitées. Le nombre annuel de cas signalés (40 à 50) était stable sur la période, et les circonstances d'exposition restaient celles habituellement associées à la maladie dans l'île : près de 80 % des malades s'étaient infectés pendant la saison humide ; le principal facteur d'exposition retrouvé était l'exercice d'une profession agricole. Bien qu'en régression, *Leptospira icterohaemorrhagiae* restait le principal sérovar isolé. Enfin, notre étude a montré que la surmortalité observée en 2006 résultait d'une augmentation de la létalité et non de l'incidence. Cette situation pourrait être liée à l'épidémie de chikungunya de 2006. En zone d'endémie pour la leptospirose, il apparaît donc nécessaire de prendre en considération le risque de cas mortels de

la maladie lors de la survenue d'épidémie d'arbovirose.
Pour citer cette revue : *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 104 (2011).

Mots clés Leptospirose · Épidémiologie · Chikungunya · Létalité · Île de la Réunion

Abstract In 2006, increased mortality due to leptospirosis in Reunion Island had alerted the authorities and justified the conduct of this study in order to update knowledge on the epidemiology of leptospirosis, whereas the latest epidemiological data published on the disease dated back to 2003. This study followed the scheme of a descriptive retrospective survey based on data from reporting and investigation of hospitalized cases of leptospirosis that occurred in Reunion between the 1st January 2004 and 31st December 2008. Data from the National Reference Center (NRC) have also been used. The annual number of reported cases (40 to 50) was stable over the period, which contrasted with the historical decreasing trend of incidence reported by the NRC. The circumstances of exposure were those usually associated with the disease on the island: about 80% of cases were infected between January and June, during the wet season; the main exposure factor identified was the practice of agriculture, declared or not; *Leptospira icterohaemorrhagiae* remained the most frequently isolated serovar, although regressing. Finally, our study has shown that excess mortality observed in 2006 did not result from an increased incidence but from a rise in the case fatality rate. This could be linked to the outbreak of chikungunya, which peaked in February 2006. In endemic areas of leptospirosis, health professionals should remain aware of the risk of occurrence of fatal cases during arbovirosis outbreaks. **To cite this journal:** *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 104 (2011).

Keywords Leptospirosis · Epidemiology · Chikungunya · Case fatality rate · Reunion Island

P. Renault (✉) · E. Boidin · E. D'Ortenzio · E. Balleydier · L. Filleul
Cellule de l'institut de veille sanitaire en région océan Indien,
2 bis, avenue Georges-Brassens,
F-97400 Saint-Denis (Réunion), France
e-mail : philippe.renault@ars.sante.fr

B. Daniel
Agence régionale de santé de l'océan Indien,
2 bis, avenue Georges-Brassens,
F-97400 Saint-Denis (Réunion), France

Introduction

En France, la leptospirose n'est pas inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. La surveillance de la maladie est assurée par le Centre national de référence de la leptospirose (CNR) qui s'appuie sur un réseau de laboratoires publics et privés en métropole et en outre-mer [1]. À la Réunion, en plus du dispositif national, la leptospirose fait l'objet d'une surveillance spécifique reposant sur le signalement par le biologiste des cas hospitaliers biologiquement confirmés à la cellule de veille sanitaire (CVS) de la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales (Drass, désormais remplacée par l'Agence régionale de santé de l'océan Indien). Pour chaque signalement, un questionnaire médical est adressé au clinicien en charge du malade, et une enquête à domicile est réalisée par le service santé-environnement de la Drass. En 2006, ce dispositif a détecté une augmentation importante du nombre de décès liés à la leptospirose. L'hypothèse la plus fréquemment avancée pour expliquer cette augmentation était que les mesures destinées à éradiquer les dépôts d'ordures prises dans le cadre de la lutte contre l'épidémie de chikungunya qui sévissait alors pouvaient avoir modifié l'habitat coutumier des rats [15]. À la suite de cette alerte, les pouvoirs publics ont renforcé les mesures de prévention par des campagnes d'information et de dératisation, et le nombre de décès liés à la leptospirose est revenu au niveau habituellement observé.

L'objectif principal de cette étude était d'actualiser les connaissances sur les caractéristiques démographiques et les facteurs d'exposition des cas de leptospirose hospitalisés à la Réunion, la dernière étude sur ce sujet ayant été conduite par l'Observatoire régional de la santé en 2003 [11]. L'objectif secondaire était de confirmer l'épisode de surmortalité identifié en 2006, d'en préciser les caractéristiques, afin d'émettre des hypothèses quant à son origine présumée.

Matériel et méthodes

Cette étude a été réalisée selon le schéma d'une enquête descriptive rétrospective portant sur la période comprise entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2008. Les signalements parvenus à la CVS pendant la période d'étude ou dont la date de début des signes se situait pendant la période d'étude ont été inclus en totalité. Les données étaient extraites des fiches médicales de signalement et des comptes rendus standardisés d'enquête au domicile des malades renseignés par les agents du service santé-environnement de la Drass. Le recueil portait sur les éléments suivants : âge, sexe, symptômes, date de début des signes, résultats biologiques, évolution, profession, lieu de résidence, expo-

sitions professionnelle, résidentielle et de loisir, protections utilisées, cas groupés dans le voisinage ou l'entourage professionnel. Les données démographiques populationnelles proviennent des estimations de l'Insee au 1^{er} janvier de l'année considérée [4]. L'ensemble des données recueillies a été saisi sous Epidata Entry et analysé à l'aide des logiciels Epidata Analysis et Excel 2003.

Seules les personnes résidant à la Réunion et hospitalisées pendant la période d'étude ont été retenues. Les définitions de cas suivantes ont été utilisées.

Cas confirmé

- Culture ou PCR positive ;
- ou sérologie par test de microagglutination (MAT) positive dans un ou plusieurs des sérogroupes pathogènes (multiplication par quatre du titre entre deux prélèvements réalisés à au moins deux semaines d'intervalle ou titre unique $\geq 1/400$).

Cas possible

- Signes cliniques évocateurs de leptospirose (fièvre $> 38,5$ °C avec syndrome algique) ;
- sérologie Elisa positive en IgM ;
- test de MAT non concluant ($1/50 < \text{titre} < 1/400$ dans un ou plusieurs des sérogroupes pathogènes) ou non réalisé, ou négatif (si prélèvement réalisé moins de neuf jours après le début des signes).

Cas exclu

- Absence de résultat biologique positif ;
- ou sérologie Elisa-IgM positive isolée ne répondant pas à la définition de cas possible ;
- les signalements de malades non hospitalisés des laboratoires hospitaliers ont été exclus de l'analyse, mais ont été transmis aux services de la Drass pour investigation.

Les données de l'exploitation par l'Inserm de la partie médicale des certificats de décès pour la grippe, les infections à méningocoque, le paludisme et la dengue entre 2004 et 2007, dernière année disponible, ont été utilisées pour vérifier si les variations annuelles du nombre de décès observées pour la leptospirose à la Réunion pouvaient être retrouvées pour d'autres maladies infectieuses. Enfin, le CNR de la leptospirose publie chaque année un rapport intitulé « Épidémiologie de la leptospirose en France » dont les données ont été prises en compte dans l'analyse de la situation réunionnaise, en particulier en ce qui concerne les sérovars circulants.

Résultats

Au total, 240 cas ont été signalés pendant la période d'étude. Le nombre de signalements parvenus annuellement à la CVS est resté à peu près stable au cours de cette période, autour de 50 signalements par an, alors que la tendance historique à la baisse du nombre de cas confirmés rapportés par le CNR, observée depuis les années 1980, s'est poursuivie jusqu'en 2008 (Fig. 1). Plus de 60 % des cas signalés ont fait l'objet d'une enquête au domicile par les équipes de la Drass. Cette proportion dépasse 90 % pour l'année 2008. Sur les 240 signalements, 80 (33 %) ont été exclus dont 69 par la biologie et 11 qui n'ont pas été hospitalisés. En moyenne, pendant la période d'étude, l'incidence des cas hospitalisés de leptospirose confirmés et possibles s'établissait à 4,1/100 000 habitants. Après une diminution qui a concerné les années 2005 et 2006, le nombre de cas hospitalisés répondant à la définition de cas confirmé ou possible a augmenté et retrouvait en 2008 un niveau légèrement supérieur à celui de 2004 (Fig. 1). La répartition mensuelle des cas par date de contagage, estimée en considérant qu'elle se situe dix jours avant la date de début des signes, montre une saisonnalité marquée, avec près de 80 % des malades acquérant l'infection au cours du premier trimestre, plus particulièrement au cours du mois de février (Fig. 2). Les enquêtes réalisées sur le terrain ont montré que 78 % des malades résidaient en zone rurale. La prédominance masculine était nette avec un sex-ratio H/F de près de 26. L'âge moyen était de 40 ans, et 80 % des malades avaient entre 20 et 59 ans. Le principal facteur d'exposition, retrouvé dans 58 % des cas, était l'exercice d'une profession agricole, déclaré ou non.

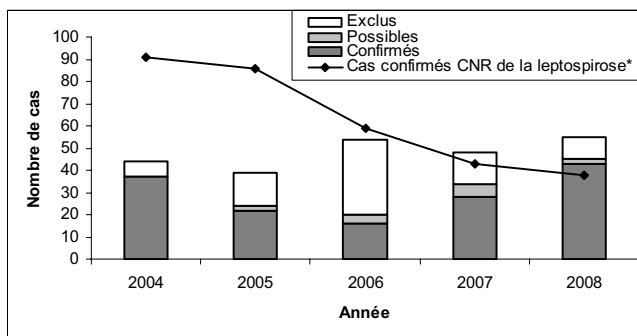


Fig. 1 Évolution annuelle comparée du nombre de cas confirmés par le CNR et du nombre de signalements pour leptospirose à la CVS de la Drass, répartis selon les définitions de cas, la Réunion, 2004–2008 / *Confirmed cases from the NRC compared to the number of alerts for leptospirosis recorded at the CVS DRASS by year, distributed according to case definitions, Reunion Island, 2004–2008*

Source : Rapports annuels du CNR de la leptospirose.

Leptospira icterohaemorrhagiae était le sérovar le plus fréquemment identifié, retrouvé dans 60 % des cas, mais sa contribution était en régression (Fig. 3). Enfin, en ce qui concerne l'année 2006, on observe une augmentation de la proportion de cas biologiquement exclus ainsi qu'une forte augmentation de la létalité qui atteint 38 % (Fig. 4). Le nombre de décès rapporté par l'Inserm à la Réunion est nul, en 2006, pour la dengue, le paludisme et les infections à méningocoque. En 2006, six décès pour grippe ont été retenus par l'Inserm contre sept en 2004 et en 2005 et huit en 2007.

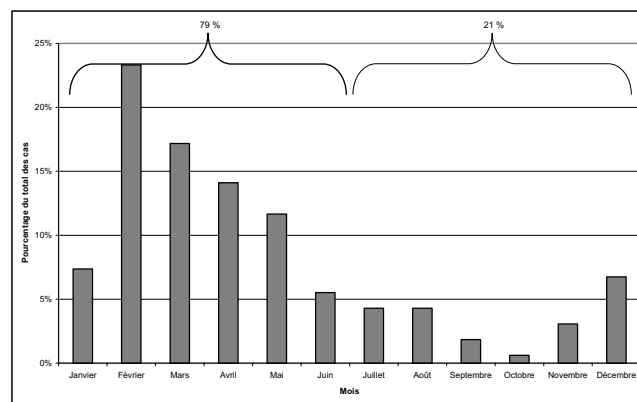


Fig. 2 Répartition des cas de leptospirose par mois estimé d'exposition exprimée en pourcentage du total cumulé sur la période 2004–2008, la Réunion / *Monthly distribution of leptospirosis in percentage of the cumulative number of cases recorded on Reunion Island during the period 2004–2008*

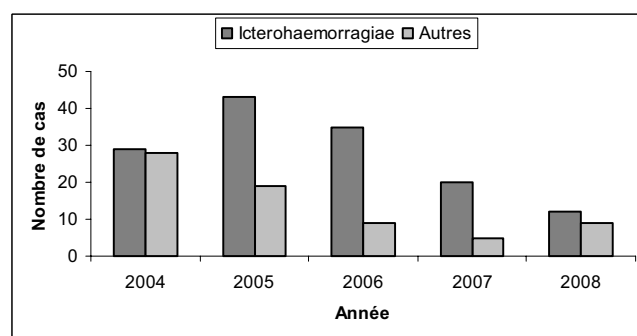


Fig. 3 Évolution comparée du nombre annuel de souches caractérisées par le CNR selon qu'elles appartiennent ou non au sérovar icterohaemorrhagiae. Période 2004–2008, la Réunion. / *Comparative evolution of the annual number of strains characterized by the NRC as to whether they belong or not to serovar icterohaemorrhagiae. Period 2004–2008, Reunion Island.*

Source : Rapports annuels du CNR de la leptospirose / Source: Annual reports of the CNR of leptospirosis.

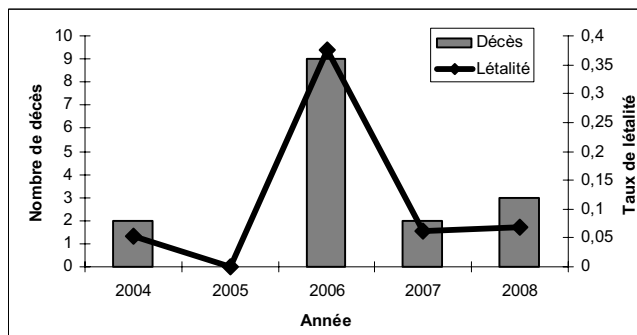


Fig. 4 Évolution annuelle du nombre de décès et du taux de létalité pour la leptospirose, la Réunion, 2004–2008 / *Annual death toll and case fatality rate for leptospirosis, Reunion Island, 2004–2008*

Discussion

Cette étude montre une stabilisation du nombre de malades hospitalisés pour leptospirose à la Réunion qui peut traduire un ralentissement de la décroissance de l'incidence observée sur le long terme. Elle peut aussi s'expliquer par une amélioration de l'exhaustivité du dispositif de surveillance, liée à la mise en place, en 2007, de la CVS chargée de recueillir et d'assurer le suivi des signalements. L'effet de cette réorganisation a été particulièrement net sur l'augmentation du pourcentage de signalements ayant fait l'objet d'une investigation réalisée sur le terrain par les équipes du service santé-environnement de la Drass. Les données du CNR pour l'année 2008, qui semblent indiquer que la tendance historique à la baisse de l'incidence se maintient, sont plutôt en faveur de cette dernière hypothèse. Quoi qu'il en soit, si l'incidence de la leptospirose à la Réunion en 2008 était supérieure à la moyenne métropolitaine, elle était nettement plus faible que dans les autres départements et territoires d'outre-mer et se situait à un niveau à peine supérieur à celui du département des Ardennes, département métropolitain le plus touché [2,7].

Ce travail confirme les circonstances d'exposition habituellement associées à la maladie à la Réunion [11] : près de 80 % des malades se sont infectés entre janvier et juin, pendant la saison humide ; les communes de résidence des cas les plus fréquemment retrouvées étaient celles qui ont une vocation agricole marquée ; les malades étaient en majorité des hommes d'âge actif dont le principal facteur d'exposition était l'exercice d'une profession agricole, déclarée ou non. Cependant, bien que la leptospirose soit une maladie cliniquement polymorphe, cette étude est basée uniquement sur les cas hospitalisés, les plus graves. Or, en raison de la forte proportion de formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques, les formes graves ne représentent que 5–15 % du total des personnes infectées [6]. Il est donc possible que les circonstances d'exposition des cas hospitalisés ne

soient pas représentatives de l'ensemble des cas de leptospirose à la Réunion. Une étude de séroprévalence couplée à une analyse des facteurs de risque de leptospirose serait nécessaire pour prendre en compte l'ensemble des formes de la maladie. Le sérovar le plus fréquemment responsable de l'infection était *L. icterohaemorrhagiae* (60 % des cas), mais, en comparaison avec les précédentes études [11], on observe une diversification des sérovars isolés. Ce constat conduit à s'interroger sur l'existence d'autres réservoirs animaux que les rats : chiens errants, animaux d'élevage (bovins, porcs). Des études vétérinaires complémentaires sont nécessaires sur ce point afin, le cas échéant, d'élargir les conseils de prévention à l'ensemble des animaux potentiellement excréteurs de leptospire. Enfin, la proportion de cas signalés qui s'avèrent biologiquement non confirmés a augmenté en 2005 et surtout en 2006, puis s'est normalisée en 2007. Il en résulte une baisse des cas confirmés sur la période 2005–2007 qui s'accompagne d'une forte augmentation de la létalité. Ainsi, le taux de létalité des malades hospitalisés pour leptospirose à la Réunion, qui se situe habituellement autour de 6 %, à un niveau faible par comparaison avec les données disponibles [3,10], a atteint 38 % en 2006. Cette situation pourrait être liée à l'épidémie de chikungunya, responsable de 266 000 malades et dont le pic épidémique, où l'on dénombrait près de 40 000 cas hebdomadaires, se situait en février 2006 [9], précisément au moment où l'incidence saisonnière de la leptospirose est à son maximum (Fig. 2). Les présentations cliniques des deux pathologies étant proches, il est vraisemblable que des confusions se soient produites lors du diagnostic initial. Ces confusions pourraient expliquer la proportion importante de cas signalés comme leptospirose en 2006, mais qui ne répondaient pas aux critères de définition et qui ont dû être exclus dans notre étude. Déduction faite de ces signalements, le nombre de cas de leptospirose résiduel est à son minimum en 2006 (Fig. 1). Cependant, ce taux de létalité particulièrement élevé ne résulte pas uniquement d'une diminution du dénominateur. En effet, il reste élevé même si on le recalcule en utilisant comme dénominateur le nombre moyen de malades hospitalisés en 2005 et en 2007 (29 %). Les hypothèses qui pourraient expliquer cette surmortalité transitoire sont multiples, et leur confirmation nécessiterait des études complémentaires : il peut s'agir, par exemple, d'un retard dans la mise en route du traitement antibiotique étiologique [5], de difficultés d'accès aux soins de réanimation au moment du pic de l'épidémie de chikungunya ou encore, d'une plus grande pathogénicité de la leptospirose pendant cette période, éventuellement liée à des coinfections avec le chikungunya. Quoi qu'il en soit, cette étude montre que la surmortalité observée en 2006 résultait d'une augmentation de la létalité et non de l'incidence. Ainsi, la leptospirose semble avoir contribué, mais pour une faible part, à la surmortalité attribuée au chikungunya à la Réunion, pendant

l'épidémie de 2006 [8]. Cette augmentation de la létalité pendant l'épidémie de chikungunya est un phénomène qui semble spécifiquement concerner la leptospirose puisque le nombre de décès pour les autres maladies infectieuses qui peuvent intéresser la Réunion était nul ou en diminution en 2006. Plusieurs études avaient déjà montré l'intérêt du diagnostic différentiel de leptospirose en cas d'épidémie de dengue [5,9,16]. Cependant, ces études n'avaient pas spécifiquement porté sur l'impact de ces épidémies sur la létalité de la leptospirose, en particulier lors d'épidémies de chikungunya.

Conclusion

Notre étude montre qu'entre 2004 et 2008, la leptospirose connaissait à la Réunion une incidence stable, à un niveau supérieur au niveau moyen calculé pour la France métropolitaine mais modéré pour l'outre-mer. Elle confirme que l'exposition y était essentiellement liée à l'exercice d'une profession agricole pendant la saison des pluies. Surtout, elle montre que la létalité de la leptospirose a été multipliée par 6 pendant l'épidémie de chikungunya. Or, la leptospirose est endémique dans la plupart des régions tropicales [14], régions par ailleurs exposées aux épidémies d'arboviroses, notamment de chikungunya, mais aussi de dengue [12,13]. La survenue de cas de leptospirose au cours d'une épidémie d'arbovirose est donc un diagnostic différentiel qui doit être systématiquement envisagé par les professionnels de santé pour assurer à ces malades une prise en charge adaptée et prévenir le risque de décès.

Remerciements Aux cliniciens et biologistes déclarants, à la cellule de veille sanitaire de la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la Réunion pour sa contribution au recueil de données, au service santé-environnement de la Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la Réunion pour les enquêtes réalisées sur le terrain.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Castor C, Capek I, Servas V, et al (2008) Étude descriptive et prospective de l'incidence de la leptospirose en Aquitaine. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice http://www.invs.sante.fr/publications/2008/leptospirose/RAPP_SCI_Leptospirose_Web.pdf
2. Centre national de référence des leptospires (2008) Épidémiologie de la leptospirose en France en 2007. Institut Pasteur http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/RAweb_CNRL_08.pdf
3. Conseil supérieur d'hygiène publique de France (2005) Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose http://www.sante.gouv.fr/hm/dossiers/cshpf/r_mt_180305_leptospirose.pdf
4. Direction régionale des affaires sanitaires et sociales de la Réunion (2009) Statistiques et indicateurs de la santé et du social <http://www.reunion.sante.gouv.fr/services/statissReunion2009.pdf>
5. Flannery B, Pereira MM, Velloso L de F, et al (2001) Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am J Trop Med Hyg* 65(5):657–63
6. Glynn K, Hartskeel R, Ko A, et al (2008) Leptospirosis. In: Heyman DL (ed) *Control of Communicable Diseases Manual*. Washington DC, pp 351–7
7. Janin C, Alsibai S (2007) Étude de l'incidence de la leptospirose dans le département des Ardennes, 1996–2005 http://www.lorraine.sante.gouv.fr/cire/etud_inv/mal_infec/leptoard.pdf
8. Jossier L, Paquet C, Zehgnoun A, et al (2006) Chikungunya disease outbreak, Reunion Island. *Emerg Infect Dis* 12(12):1994–5
9. Lopes AA, Costa E, Costa YA, et al (2004) Comparative study of the in-hospital case-fatality rate of leptospirosis between pediatric and adult patients of different age groups. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 46(1):19–24
10. LaRocque RC, Breiman RF, Ari MD, et al (2005) Leptospirosis during dengue outbreak, Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 11(5):766–9
11. Observatoire régional de la santé de la Réunion (2004) La leptospirose humaine à la Réunion en 2003 ; résultats d'une étude cas-témoins. http://www.ors-reunion.org/IMG/file/etudes/rapport_lepto_2004.pdf
12. OMS (2008) Chikungunya. Fact sheet n° 327 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/en/>
13. OMS (2009) Dengue and dengue haemorrhagic fever. Fact Sheet n° 117 <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
14. OMS (2003) Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf
15. Patel S (2006) Inquiétante recrudescence de la leptospirose à La Réunion. *Panapress* <http://www.panapress.com/freenewspor.asp?code=fre001197&dte=09/08/2006>
16. Sanders EJ, Rigau-Pérez JG, Smits HL, et al (1999) Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996. *Am J Trop Med Hyg* 61(3):399–404