



HAL
open science

Identification des déterminants du délai thérapeutique des patients atteints de leptospirose : étude rétrospective sur 98 cas à la Réunion en 2014-2015

Laura Lebeau-Desmoulin

► **To cite this version:**

Laura Lebeau-Desmoulin. Identification des déterminants du délai thérapeutique des patients atteints de leptospirose : étude rétrospective sur 98 cas à la Réunion en 2014-2015. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01511369

HAL Id: dumas-01511369

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01511369>

Submitted on 20 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX-VICTOR SEGALEN
FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 46

**Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
DES DE MEDECINE GENERALE**

Par

Laura LEBEAU-DESMOULIN

Né le 12 Octobre 1988 à Talence (33)

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 Mars 2017

**IDENTIFICATION DES DETERMINANTS DU DELAI
THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE
LEPTOSPIROSE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 98 CAS A
LA REUNION EN 2014-2015**

Président :

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY

Membre du jury :

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Monsieur le Docteur Philippe DESMARCHELIER

Monsieur le Docteur Frédéric PAGES

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Dr Loïc RAFFRAY, mon directeur de thèse

Un grand MERCI ...

... pour avoir cru en mon projet et m'avoir fait confiance dès le début alors que je disparaissais dans la nature 3 jours après notre premier entretien.

... pour m'avoir soutenue, guidée à chacun de mes pas dans ce travail.

... pour ta disponibilité et ton investissement sans faille

... pour ta zen attitude déconcertante mais rassurante.

Enjoy your amazing adventure in Cardiff !

A Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,

Pour avoir accepté de présider cette thèse.

A Monsieur le Dr Philippe DESMARCHELIER,

Pour avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse.

Merci d'avoir relu et corrigé mon travail avec attention.

A Monsieur le Professeur Alexandre BOYER, Monsieur le Dr Frédéric PAGES

Pour avoir accepté d'être membre du jury de ma thèse.

A Madame le Dr Léa BRUNNEAU

Et si on rajouter encore cette variable dans ce tableau... ?

Merci pour ta patience et ton efficacité alors que mes mails te rajoutaient chaque jour un peu plus de travail.

A Mr Jérémy Commins et Mr Vincent Herbreteau de l'Institut de Recherche et Développement de la Réunion.

Pour avoir porté de l'intérêt à ma thèse et m'avoir aidé dans les analyses démographiques sur leur temps de travail.

A l'équipe du laboratoire de Saint Paul : Dr Yann PEPINO, Dr LIGNEUREUX, et Karine

Pour leur chaleureux accueil et leur aide dans la recherche des dossiers sur ce site.

A Mme Yasmine BOURRAN, directrice du bureau des admissions du CHU de St Denis

Pour m'avoir aidé à retrouver la couverture sociale de chaque patient.

A ma mère et ma sœur, mes petites fées

Pour avoir suivi et subit cette longue saga médicale sans répit.

Pour m'avoir encouragé encore et encore année après année sans relâche.

Pour avoir finalement accepté que je prenne mon envol si loin de vous.

A mes grands-parents, mes précieux lapins du Périgord

Pour m'avoir inculqué les valeurs simples de la vie et de la famille.

Merci pour tous les bons plats cuisinés aux légumes du jardin qui m'ont accompagnés durant mes études.

A mon fiancé Ludovic,

Parce que la vie est toujours plus simple avec toi !

Pour toutes les choses incroyables que nous avons déjà vécues et tous les autres à venir...

A la famille Péi

Bardé, Elo, Minat, Criquette, Hajou, Marie, Flo, Auré, Guittou, Bottemane, Lélé, Anya, Benou, Marion, Cécile, Yonyon, Lulu, Kev Kev, Jeanou, Sophie, Wendy.

3 ans de fou rire, de soirées dégustées, de sport intenses, d'amour et de partage avec vous.

Aux amis Bordelais : Anaick, Marilou, Claire, Max, Hughes, Douglas.

Pour ces 6 années partagées à vos côtés avec les galères et de très bons moments qui nous ont portés jusqu'au bout !

Aux amis de toujours : Pierre, Marine, Lise, Marion, Romain,

Pour m'avoir soutenue et suivie durant ses longues années,

Pour avoir toujours pris de mes nouvelles alors que je déclinais toutes les invitations.

A Isabelle et Antoine,

A notre rencontre enrichissante et pleine de saveur

Isa, merci pour ta relecture

Hâte de goûter la cuvée 2017 !

A Alex (alias Bambi) et Paul, ma pousse d'ail

Aux belles surprises inattendues de la vie...

SOMMAIRE

UNIVERSITE DE BORDEAUX-VICTOR SEGALEN	1
1) AVANT PROPOS	8
2) INTRODUCTION.....	8
3) JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	9
3.1. Etat actuel des connaissances	9
3.1.1. Caractéristiques bactériologiques	9
3.1.2. Mode de transmission et personnes à risques.....	9
3.1.3. Virulence de la bactérie.....	10
3.1.5. Sérogroupes prédominant à la Réunion et leurs caractéristiques.....	11
3.1.6. La leptospirose, un polymorphisme clinique	11
3.1.7. Une biologie non spécifique mais évocatrice (19)	12
3.1.8. Les signes de gravité.....	13
3.1.9. De nombreux diagnostics différentiels	14
3.1.10. Moyens diagnostiques	14
3.1.11. Traitement.....	15
3.1.11.1. Le traitement anti-infectieux	15
3.1.11.2. Les mesures associées	15
3.1.11.3. La prévention.....	16
3.2. Le délai thérapeutique : un facteur potentiellement associé à la sévérité de la maladie.	16
4) MATERIEL ET METHODES	18
4.1. Objectif principal	18
4.2. Objectif secondaire	18
4.3. Type d'étude	18
4.4. Modalités d'identification des cas confirmés de leptospirose.....	18
4.5. Critères d'éligibilité	19
4.6. Critère de jugement principal.....	19
4.7. Critères de jugement secondaires	20
4.8. Caractéristiques des différents facteurs recherchés.....	20
4.8.1. Les facteurs liés au patient.....	21
4.8.2. Les facteurs liés à la maladie : caractéristiques cliniques et biologiques	22
4.8.3. Les facteurs organisationnels	23
4.9. Déroulement de l'étude.....	23

4.10. Analyses Statistiques.....	24
5) RESULTATS	25
5.1. Diagramme de flux.....	25
.....	25
5.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude.....	26
5.3. Caractéristiques clinico-biologiques et modalités de recours	28
5.4. Distribution des différents délais	31
5.4.1. Délai patient	31
5.4.2. Délai système de soins.....	31
5.4.3. Délai total	32
5.5. Facteurs associés aux différents délais	32
5.5.1. Délai patient (Tableau 4)	32
5.5.2. Délai système de soins (Tableau 5)	34
5.5.3. Délai total (Tableau 6)	36
5.5.4. Corrélation entre les différents délais et les cas de leptospirose grave (Tableau 7)	39
5.5.5. Les facteurs pronostiques retrouvés dans l'étude (Tableau 7).....	39
6) DISCUSSION.....	42
6.1. Synthèse des résultats.....	42
6.2. Point fort de l'étude	42
6.2.1. Une population comparable.....	42
6.2.1.1. ...A la population atteinte de leptospirose dans les autres DOM TOM.....	42
6.2.1.2 ...A la population atteinte de leptospirose dans les autres pays tropicaux.....	43
6.2.2. Résultats significatifs	44
6.2.2.1. La saisonnalité de la leptospirose influence le délai thérapeutique.....	44
6.2.2.2. Le choix de la première consultation en ville augmente le délai système de soins.	45
6.2.3. Une étude originale	45
6.3. Limites de l'étude	45
6.3.1. Absence de significativité pour les facteurs socio-économiques liée à un effectif faible...	45
6.3.2. Absence de significativité concernant les facteurs démographiques	46
6.3.3. Les Biais de l'étude	47
6.3.3.1. Biais d'information du recueil rétrospectif.....	47
6.3.3.2. Biais de classement.....	47
6.3.3.3 Biais de sélection.....	48

6.4. Résultats à discuter	48
6.4.1. Les patients ayant des délais plus longs, font ils partie des leptospiroses graves ?	48
6.4.2. L'accès à l'hôpital n'influence pas sur le délai du système de soins.	49
6.5. Implication en santé publique : intérêt du test de dépistage rapide en cabinet de médecine générale.....	50
7) CONCLUSION	50
8) ANNEXES	51
9) BIBLIOGRAPHIE.....	54

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Cycle de la leptospirose	9
Figure 2 : Principaux diagnostic différentiels infectieux de la leptospirose.....	14
Figure 3 : Chronologie des prélèvements diagnostiques au cours de l'infection.	15
Figure 4 : Diagramme de Flux.....	25
Figure 5 : Distribution du délai patient (n = 83).....	31
Figure 6 : Distribution du délai système de soins (n = 87).....	31
Figure 7 : Distribution du délai total (n = 90).....	32
Figure 8 : Carte des trajets en voiture des cas de leptospirose pour se rendre chez leur médecin traitant	34
Figure 9 : Représentation du nombre de cas de leptospirose en 2014-2015 en fonction des différents mois de l'année.....	36

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (n = 98).....	27
Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (n = 98).....	29
Tableau 3 : Modalités de recours et de prise en charge des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (n = 98)	30
Tableau 4 : Facteurs associés à un délai supérieur à 2 jours entre l'apparition des symptômes et la 1 ^e consultation chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (régression logistique univariée pour n = 83).....	33
Tableau 5 : Facteurs associés au délai entre la première consultation et l'initiation du traitement supérieur à 1 jour chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015, régression logistique univariée (n = 87)	35
Tableau 6 : Facteurs associés au délai entre les premiers symptômes et l'initiation du traitement chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 régressions logistiques univarié (n = 98).....	37
Tableau 7 : Facteurs associés aux cas de leptospirose grave chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015, régression logistique univariée (n = 98).....	40

1) AVANT PROPOS

La leptospirose est une maladie bactérienne provoquée par des bactéries du genre *Leptospira*. Elle est présente sur l'ensemble du globe mais prédomine dans les régions tropicales. A la Réunion, l'incidence de la leptospirose est de 7.37 cas /100 000 habitants en 2014 contre 0.98 cas pour 100 000 habitants en France. C'est la plus forte incidence enregistrée en France depuis la mise en place du système de surveillance. L'incidence à la Réunion reste 10 fois plus élevée qu'en métropole (1). La France compte parmi les pays industrialisés dont le taux d'incidence de leptospirose est le plus élevé (2). Un rapport de l'AFSSA en 2005 (Agence Française de Sécurité Sanitaire et de l'Alimentation) cite la leptospirose comme l'une des affections humaines dont l'incidence est susceptible d'être modifiée par le changement climatique en France Métropolitaine (3).

La mortalité est significative (de 5 à 20 %), liée aux formes graves avec atteinte pulmonaire ou multiviscérale.

2) INTRODUCTION

La leptospirose est une pathologie fréquemment étudiée dans les pays des zones tropicales en raison de sa fréquence et de sa gravité. A la Réunion, cette pathologie reste encore mal connue du grand public Réunionnais. Sa symptomatologie est polymorphe et non spécifique. Le diagnostic en médecine générale et à l'hôpital reste difficile.

Il est retrouvé dans la littérature de multiples études généralement rétrospectives et centrées sur une zone géographique unique recherchant les facteurs influençant la mortalité ou conditionnant la gravité de la leptospirose.

Ainsi, un délai de diagnostic long ou un retard de mise en route de l'antibiothérapie, la forte pathogénicité de certaines espèces comme *Leptospira interrogans* sérovar *icterohaemorrhagiae* ou des facteurs de prédisposition de l'hôte ont été évoqués, mais leur implication éventuelle reste encore incertaine (4) (5).

De même, aucun travail n'a été réalisé sur la recherche des déterminants du délai thérapeutique de la leptospirose, que cela soit à la Réunion ou dans une autre région tropicale.

Or l'étude des déterminants de ce délai, que nous avons défini comme le délai entre le début des symptômes et le début du traitement, nous a semblé particulièrement pertinente. En effet la mise en évidence de facteurs l'influencent pourrait permettre la mise en œuvre d'une stratégie visant à le réduire. La problématique de notre travail est donc la suivante :

Existe-t-il des déterminants du délai thérapeutique de la leptospirose à la Réunion ?

3) JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

3.1. Etat actuel des connaissances

3.1.1. Caractéristiques bactériologiques

La leptospirose est due à une bactérie, du genre *Leptospira*, appartenant à la famille des spirochètes.

Dans cette famille, on retrouve *Borrelia* (Maladie de Lyme) et *Treponema* (Syphilis) (6).

Les spirochètes sont des bacilles à formes spiralées de petites tailles. Cette morphologie est unique dans le monde bactérien. Elle leur permet de se déplacer rapidement et de traverser des barrières naturelles très fines. Leur métabolisme est aérobie strict. Elles ne métabolisent pas les sucres. Elles sont chimio-organotrophe, c'est à dire qu'elles utilisent les acides gras à longues chaînes comme seule source d'énergie (7).

3.1.2. Mode de transmission et personnes à risques.

La leptospirose est une zoonose : elle est transmise naturellement entre mammifères. Les animaux peuvent être porteurs asymptomatiques ou malades. Les rongeurs constituent le principal réservoir, au niveau de leurs tubules rénaux. L'animal excrète la bactérie dans les urines, contaminant ainsi les eaux douces, sols boueux où *Leptospira* se maintient facilement pendant plusieurs mois (5) (8).

Elles y survivent sous la forme d'agrégats (9).

La transmission se fait de l'animal à l'homme par contact direct (simple contact avec l'animal infecté ou morsure) ou par contact indirect (milieux extérieurs contaminés par les urines).

La contamination de l'homme se fait par pénétration de cette bactérie au niveau de microlésions cutanées ou au niveau des muqueuses des yeux, de la bouche et du nez.

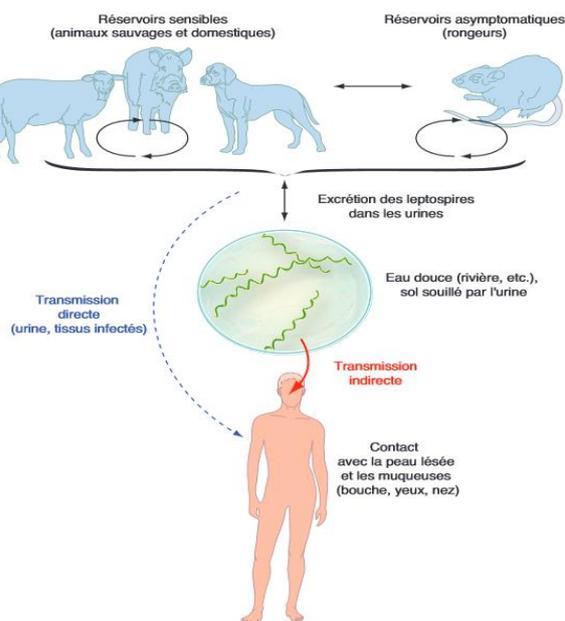


Figure 1 : Cycle de la leptospirose

Issue de Bourhy et al, Maladies infectieuses, 2012 (7)

Les risques de contamination des leptospiroses sont de trois types : Professionnel, domestique et lié aux loisirs. A la Réunion, l'agriculture est le métier à risque le plus élevé (49.6% des risques professionnels). Au niveau domestique, les risques les plus élevés sont liés à la présence d'au moins un animal à la maison (80.2%), l'habitation en zone rurale (69.6%) et la présence de rats au domicile (38.4%). Les risques liés aux loisirs sont principalement dus au jardinage (66%) à l'élevage de poules au domicile. (45.4%) et aux activités d'eaux douces (10).

La leptospirose connaît dans cette région un pic épidémique lors l'été austral de janvier à mai (11).

3.1.3. Virulence de la bactérie

La virulence des leptospires est due à cette capacité invasive autant intra qu'extra cellulaire ainsi qu'à leur vive mobilité. Elles peuvent traverser des milieux visqueux et denses (humeur aqueuse). Après le passage de la barrière cutanéomuqueuse, elles échappent rapidement à la réponse immunitaire et se multiplient dans le sang et les tissus (12).

Les leptospires pathogènes se différencient des saprophytes par leur capacité d'adhésion aux cellules de l'hôte via une fibronectine et leur capacité d'échappement au système du complément de l'hôte (13) (14).

Après diffusion dans l'organisme, les leptospires atteignent les organes cibles. Au niveau de l'endothélium, les dégâts sont liés à des toxines synthétisées par certaines souches (Glycoprotéines cytotoxiques, hémolysines, hyaluronidase, phospholipase, lipase). Elles induisent des lésions endothéliales directe, une nécrose des cellules épithéliales des tubules rénaux, une nécrose hépatocytaire, une inhibition des pompes Na/K ATPase. Ces lésions impactent sur le fonctionnement cellulaire.

Le lipopolysaccharide bactérien, situé sur la membrane externe de la bactérie, présente des différences avec celui des bactéries Gram négative qui le protégerait de la phagocytose et entrainerait cette agrégation de polynucléaires neutrophiles, monocytes, plaquettes et macrophages. Il est à l'origine de la réponse humorale sur laquelle repose le diagnostic indirect par sérologie et la classification en serovars/sérogroupe (4).

3.1.4. Taxonomie

Il existe différents types de *Leptospira*. Historiquement, une classification selon leur pouvoir pathogène a été réalisée : Groupes des *Leptospira interrogans*, pathogène, ou famille des *Leptospira biflexa*, saprophyte.

Chaque groupe était divisé en « sous-groupe » (ou sérogroupes) en fonction de la structure du lipopolysaccharide (LPS) de paroi ; ces sous-groupes étant eux-mêmes sub-divisés en « sérovarys » (2). Par exemple, *Leptospira interrogans* comprend plus de 300 sérovarys, regroupés en 23 sérogroupes.

Cette taxonomie peu pratique a récemment été remplacée en 2012 par une classification génomique en fonction du séquençage de l'ARN ribosomal de la bactérie. Elle distingue 3 grands groupes de leptospires : 6 espèces saprophytes, 9 pathogènes et 5 intermédiaires (15).

3.1.5. Sérogroupes prédominant à la Réunion et leurs caractéristiques

Les sérogroupes prédominant à la Réunion sont *icterohaemorrhagiae* (près de 90% des isolats) et *canicola*. Il existe des hôtes préférentiels en fonction des sérovarys : le rat pour *L. icterohaemorrhagiae*, le chien pour *canicola* (16). Ceci peut expliquer les différentes caractéristiques épidémiologiques en fonction des régions. Par exemple, l'un des fléaux de la Réunion est le nombre important de chiens errants, potentiellement porteur de *canicola*.

3.1.6. La leptospirose, un polymorphisme clinique

La population touchée prédominante est l'homme de 20 à 50 ans quelque soit la zone géographique. Cela est dû à la présence majoritaire des hommes dans les activités professionnelles à risque (17).

La période d'incubation est de 3 à 30 jours avec une moyenne de 10 jours (7).

Avant l'utilisation massive d'antibiotique, l'évolution de la leptospirose était décrite comme étant biphasique (5) avec :

- Une phase de bactériémie durant 1 semaine. Une fièvre à début brutal est présente dans la majorité des cas.
- Une phase immunologique marquée par la production d'anticorps et l'excrétion de leptospires dans les urines.

En pratique, il est difficile de distinguer ces 2 phases. Cette classification est maintenant obsolète.

La leptospirose présente un grand polymorphisme clinique allant des formes pauci symptomatiques n'entraînant pas de consultation médicale jusqu'aux formes létales avec des tableaux de choc septique avec défaillance multiviscérale.

Quatre principaux tableaux cliniques sont décrits (18) :

- Le syndrome pseudo grippal,
- Le syndrome de Weil qui correspond à la forme la plus grave (ictère, rhabdomyolyse avec insuffisance rénale, syndrome hémorragique), provoquant une défaillance multiviscérale dans 5 à 15 % des cas (7),
- La méningite ou méningo-encéphalite,
- L'hémorragie pulmonaire avec syndrome de détresse respiratoire.

Il n'existe pas de symptomatologie spécifique d'un sérotype (4) (5).

3.1.7. Une biologique non spécifique mais évocatrice (19)

Les signes biologiques sont corrélés aux symptômes de la phase aigüe :

- **L'insuffisance rénale aigüe** est présente dans 50% des cas, souvent à diurèse conservée. Une oligurie augmenterait la mortalité par 9 (20). Elle peut être organique en rapport avec des lésions de vascularite, d'œdème interstitiel, de nécrose tubulaire et/ou de rupture de la membrane basale. Elle peut être en partie fonctionnelle d'évolution favorable après remplissage (5).
- **L'hyperleucocytose à PNN** (21).
- **La thrombopénie** est d'origine multifactorielle. Elle est liée à une réponse immunologique (Production d'anticorps anti-plaquettes), mais aussi à une coagulation intravasculaire disséminée. Elle est présente dans plus de 50% des cas et peut s'accompagner de manifestations hémorragiques.
- **La cytolysé hépatique** est présente dans 50 % des cas, modérée (100 UI/L). La cholestase est due à l'action des leptospires et au sepsis : les leptospires détruisent l'architecture des capillaires sinusoides et de l'espace de Disse, puis elles infiltrent les espaces entre les cellules et détruisent les canalicules biliaires.
- **La rhabdomyolyse.**
Si elle est associée à un ictère elle doit fait évoquer en première intention la leptospirose plutôt qu'une hépatite virale.

3.1.8. Les signes de gravité

Il n'existe pas de définition consensuelle de forme grave de la maladie. Les facteurs associés à une plus forte mortalité et/ou la survenue de formes dites graves se recoupent dans certaines de ces études :

- Facteurs liés au terrain : l'âge avancé semble être un facteur associé à la mortalité dans plusieurs études, et pour certains un tabagisme actif le serait aussi (22) (23) (24) (25).

- Facteurs liés à la présentation de la maladie, les organes touchés : la présence d'atteinte respiratoire ou rénale principalement, mais aussi hépatique a été régulièrement décrite comme facteur de gravité, bien que les définitions des degrés d'atteinte varient d'une étude à l'autre et rendent les comparaisons difficiles (26) (27) (24) (28) (23) (29) (30). On retrouve donc les atteintes caractéristiques de la leptospirose mais l'absence de définition consensuelle de la gravité n'a pas permis à ce jour de déterminer quels critères précis retenir, ni même quel algorithme utiliser pour mieux cerner précocement les patients à risque d'évolution défavorable dès leur évaluation initiale.

A noter que d'autres études se sont focalisées sur les facteurs prédictifs d'un aspect particulier de la maladie tel que l'hémorragie pulmonaire (31), l'insuffisance rénale (32).

- Facteurs liés à la bactérie : les données concernant l'éventuelle corrélation entre souche bactérienne et gravité/létalité sont discordantes. Anciennement on rattachait certaines présentations cliniques à des infections consécutives à des sérovars particuliers, notamment *icterohaemorrhagiae*, mais ces données n'ont pas été reproduites de manière constante (4) (33). Indépendamment du sérovar ou de l'espèce concernée, la quantité de bactérie présente à la phase de dissémination sanguine a été évaluée à plusieurs reprises. Cette quantité est déduite des résultats de PCR sanguine obtenus en phase bactériémique. Si quelques études ont pu montrer une association significative entre la leptospirémie et la gravité avec des seuils variant de 10^2 à 10^4 bactéries/ml de sang (28) (24) (34) (35), ce résultat n'a pas été reproduit dans d'autres études explorant les facteurs pronostiques avec valeurs de PCR disponibles pour un nombre suffisant de patients (26). Des études complémentaires sur une plus large population paraissent utiles pour conclure.

Dans notre étude, nous nous sommes plus particulièrement intéressés au délai thérapeutique.

Les études évaluant ce délai comme étant un facteur prédictif de mortalité et/ou de gravité sont discordantes.

Pour certains un délai prolongé d'initiation à l'antibiothérapie est un facteur associé à la mortalité (24) (36). Pour d'autre c'est un facteur associé à la survie (25). Pour d'autres encore il n'a pas été retrouvé d'association statistique entre le délai prolongé avec l'initiation de l'antibiothérapie et la mortalité (28) (29). Nous y reviendrons plus tard (cf. paragraphe 3.2).

3.1.9. De nombreux diagnostics différentiels

PRINCIPAUX DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS INFECTIEUX DE LA LEPTOSPIROSE, EN FONCTION DE LA PRÉSENTATION CLINIQUE		
	Si région tempérée (causes cosmopolites)	Si retour de région tropicale, évoquez en plus des étiologies cosmopolites
Syndrome algique fébrile isolé	Grippe, viroses, infection par le VIH, sepsis...	Paludisme +++, dengue +++, Chikungunya, Zika, fièvre typhoïde...
Signes respiratoires	Pneumonie atypique, grippe, autres viroses, fièvre Q...	Paludisme...
Signes cutanés (ictère, exanthème)	Hépatites virales (ABCE), syphilis, hantavirose...	Paludisme, dengue, rickettsioses, fièvre Q, fièvres hémorragiques virales (Lassa, Ebola, Crimée-Congo), fièvre jaune...
Signes abdominaux	Pyélonéphrite aiguë, abdomen aigu (cholécystite aiguë, angiocholite, appendicite, péritonite, sigmoïdite diverticulaire...), gastroentérite, salmonelloses...	Paludisme, fièvre typhoïde, dengue...
Signes neurologiques	Méningite virale, méningo-encéphalite...	Paludisme, fièvre typhoïde, dengue...

Figure 2 : Principaux diagnostic différentiels infectieux de la leptospirose

Issue de *Mise au point- leptospirose Larevuedupraticien Vol.66 octobre2016*

Le paludisme et le virus Zika ne sont pas présents à la Réunion. Il faut par contre se méfier de la dengue et de la grippe qui sont les 2 diagnostics différentiels à rechercher sur l'île.

3.1.10. Moyens diagnostiques

Le diagnostic biologique a une place importante compte tenu de la clinique polymorphe de la leptospirose.

Il existe différentes techniques diagnostiques :

- La PCR en temps réel dans le sang : Elle doit être réalisée dans les 6 premiers jours après le début des symptômes.
- La PCR dans les urines : Elle se positive à partir du 7^e jour en général.
- La sérologie par technique ELISA ou par le test MAT (microscopic agglutination test).
- La culture (sang, urines, LCR) est peu utilisée car elle nécessite une culture en milieu adapté et prolongée (6 à 8 semaines) avec un résultat tardif peu utile au diagnostic. Cette technique est réservée aux laboratoires spécialisés.

Selon l'OMS, la confirmation diagnostique est définie par l'un des critères biologiques suivants (37) :

- PCR positive
- MAT positif pour 1 ou plusieurs sérogroupes pathogènes
- culture positive

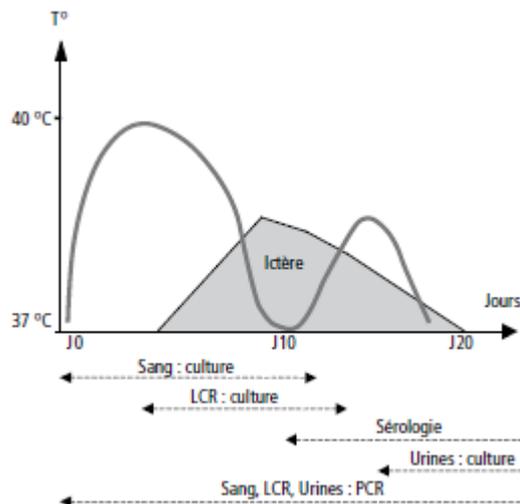


Figure 3 : Chronologie des prélèvements diagnostiques au cours de l'infection.

Issue de *CNLR, Institut Pasteur, Paris, 2000*

3.1.11. Traitement

3.1.11.1. Le traitement anti-infectieux

L'HAS et l'OMS recommandent de débiter une antibiothérapie précocement dans les 5 jours après le début des symptômes (15) (38). Les antibiotiques recommandés pour les formes sévères sont la pénicilline G et l'amoxicilline par voie intraveineuse et pour les formes modérées la doxycycline et l'amoxicilline.

Les céphalosporines de 3^e génération sont au moins aussi efficaces que la pénicilline G et sont en pratique largement utilisées devant l'incertitude diagnostique initiale (39). La durée du traitement est en moyenne de 7 jours.

Aucune étude n'a démontré de manière formelle l'efficacité de l'antibiothérapie en termes de pronostic et de réduction de la durée des symptômes (40) (41) (42). En revanche elle diminuerait la durée de l'excrétion urinaire de leptospires (43) et la durée d'hospitalisation (44).

Par ailleurs, depuis l'utilisation des antibiotiques, les formes chroniques de leptospirose avec notamment des atteintes oculaires sont plus rares. Ceci incite à débiter précocement une antibiothérapie chez tous les cas suspect de leptospirose sans attendre les résultats.

3.1.11.2. Les mesures associées

Elles comprennent la prise en charge rapide des défaillances multi-viscérales pouvant apparaître chez les patients ayant une leptospirose sévère. Dans les pays possédant un plateau technique à proximité du patient, le taux de mortalité est proche de 0% (4)(45).

3.1.11.3. La prévention

Elle repose sur plusieurs mesures :

- L'éviction des facteurs d'exposition, la protection des professionnels à risques, l'information des voyageurs sur les risques des baignades en eaux douces.
- La vaccination (spécialité Spirolept© en France), protégeant contre le sérotype *icterohaemorrhagiae*. Le patient doit bénéficier de 3 injections à J0-J15 et M+4 puis un rappel tous les 2 ans. Il s'adresse uniquement aux professionnels à risque.

3.2. Le délai thérapeutique : un facteur potentiellement associé à la sévérité de la maladie.

Malgré les campagnes de prévention prodiguées par l'Agence Régionale de Santé, la leptospirose reste encore mal connue des Réunionnais. La symptomatologie initiale est aspécifique, débutant dans la majorité des cas par un syndrome grippal isolé. Ceci n'incite pas le patient à consulter rapidement un médecin (médecin traitant, urgences) et allonge d'autant plus le délai thérapeutique.

L'impact de ce délai sur la sévérité est controversé. Une étude réalisée en Nouvelle Calédonie entre 2008 et 2011 sur 176 cas de leptospirose confirmés a identifié le délai thérapeutique comme étant un facteur associé aux cas de leptospirose sévère lorsqu'il excède 2 jours (24). Une autre étude réalisée en Guadeloupe, sur 168 cas confirmés de leptospirose (36) a retrouvé des résultats significatifs pour un délai supérieur à 10 jours. Ceci suggère qu'une prise en charge précoce pourrait diminuer les cas de leptospirose sévère, et qu'une antibiothérapie précoce pourrait être un facteur pronostique favorable.

D'autres données ne vont pas dans ce sens : Dans deux études, le délai d'admission (entre l'apparition des symptômes et l'admission à l'hôpital) n'a pas été retrouvé comme étant un facteur de mortalité. Dupont et al (30) n'ont pas trouvé d'association pour un délai d'admission de plus de 5 jours, de même que l'équipe de Panaphut et al (29), en Thaïlande, pour un délai d'admission de plus de 4 jours.

Si l'on s'intéresse aux déterminants de ces délais, aucune étude n'a été réalisée sur la leptospirose. On retrouve seulement dans la littérature certaines données concernant d'autres maladies infectieuses comme la tuberculose. Ainsi, une méta-analyse réalisée sur 73 articles de 38 pays différents en 2011 a tenté d'identifier les facteurs de risque associés au délai du patient (délai entre le début des symptômes et la 1^e consultation), au délai du système de santé (délai en la première consultation et le début du traitement) ainsi qu'au délai total (délai entre le début des symptômes et le traitement initial). Un revenu bas, le sexe féminin, la ruralité, le vieillissement, le chômage et la méconnaissance de l'étiologie microbienne de la tuberculose sont associés au retard de diagnostic. Les facteurs organisationnels tels qu'une faible couverture sanitaire, le paiement des soins par les patients, l'entrée dans le système de soins par la consultation d'un professionnel de santé informel ou traditionnel allongent le délai d'initiation du traitement antituberculeux (46).

C'est à partir de ce constat que nous avons réalisé cette étude. Nous nous sommes intéressés au délai entre l'apparition des symptômes et le début du traitement, c'est-à-dire le délai thérapeutique. Notre

objectif est d'identifier les principaux obstacles au diagnostic et à la prise en charge précoce des patients atteints de leptospirose et de comprendre les facteurs déterminants ce délai thérapeutique, dans le but de développer des stratégies visant à les minimiser afin de favoriser le début précoce d'une antibiothérapie dans le traitement de la leptospirose.

4) MATERIEL ET METHODES

4.1. Objectif principal

Identifier les déterminants du délai thérapeutique des cas confirmés de leptospirose. Le délai thérapeutique est défini comme le temps écoulé entre le début de l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement.

4.2. Objectif secondaire

Déterminer s'il existe une corrélation entre le délai thérapeutique et la sévérité des cas de leptospiroses

4.3. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique incluant tous les cas de leptospirose confirmés en service hospitalier entre le 01/01/2014 et le 31/12/2015.

Cette étude multicentrique se déroule dans les 4 grands pôles de santé de l'île de la Réunion : le Groupe Hospitalier Est Réunion (GHER) à St Benoit, le Centre Hospitalier Gabriel-Martin (CHGM) à St Paul, le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Réunion avec ses deux pôles : Bellepierre à St Denis et le Groupe Hospitalier Sud Réunion (GHSR) à St Pierre. Ce choix est motivé par le fait que 95% des cas déclarés de leptospirose sont des patients ayant été hospitalisés (47).

4.4. Modalités d'identification des cas confirmés de leptospirose

Nous avons choisi de définir un cas de leptospirose confirmé comme un cas pour lequel la PCR leptospirose sang ou urine est positive. Ce choix d'utiliser la PCR comme seul et unique examen diagnostique permet d'obtenir une population homogène et certaine puisque la PCR leptospirose présente une forte spécificité (96 à 100 %) (18). Cet examen diagnostique est le plus utilisé à La Réunion pour confirmer les cas de leptospirose.

- Pour les patients des hôpitaux de Saint Denis, Saint Pierre et Saint Benoit :

Les cas ont été identifiés à partir des codages PMSI (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information) « leptospirose » recensés au DIM (Département d'Information Médicale).

Les dossiers médicaux ont ensuite été consultés. La liste du laboratoire de tous les cas PCR leptospirose positive a été analysée pour identifier les cas non cotés comme « leptospirose » dans le PMSI, et ainsi analyser les dossiers correspondants. Cette mesure est facilitée par le fait que le laboratoire de St Denis centralise les analyses PCR du GHER, CHU Nord et de l'hôpital Gabriel Martin, tandis que le GHSR centralise les analyses du Sud de l'île.

- Pour les patients de l'hôpital de Saint Paul :

Les cas confirmés ont directement été recensés uniquement à partir de la liste de demandes de PCR leptospirose réalisées au laboratoire. Les résultats ont été consultés et les patients ayant une PCR leptospirose sang ou urines positive ont été inclus.

Les dossiers médicaux de chaque cas de leptospirose confirmée ont été consultés et les facteurs pouvant impacter sur le délai diagnostique ont été relevés (cf. paragraphe 4.8).

Chaque dossier médical des cas confirmés a été consulté à partir du logiciel informatique des hôpitaux de Saint Denis, Saint Paul et Saint Pierre ; Les dossiers médicaux de l'hôpital de Saint Benoit ont été consultés aux archives de l'hôpital. Ils n'existaient qu'en version papier.

Pour chaque dossier, ont été relevés les différents facteurs liés au patient, à la maladie et aux médecins afin de déterminer lesquels pouvaient impacter sur le délai thérapeutique.

4.5. Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion :

- Patient > 18 ans
- Cas confirmé par PCR positive

Critère d'exclusion

- Patients < 18 ans
- Cas suspect non confirmé par PCR positive.
- Dossier médical incomplet pour renseigner le critère de jugement principal

4.6. Critère de jugement principal

Il correspond au délai thérapeutique des patients, c'est-à-dire le délai entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement.

Nous avons calculé pour chaque patient :

- Le délai entre le début des symptômes et la 1^e consultation médicale, le début des symptômes correspondant à la date d'apparition des signes initiaux de la leptospirose. (syndrome grippal, douleur abdominale, altération de l'état général, etc...)
- Le délai entre la 1^e consultation médicale et le début du traitement
- Le délai entre le début des symptômes et le début du traitement (=délai thérapeutique) qui comporte les deux durées précédentes.

Il comporte aussi les variables suivantes :

- difficulté d'accès aux soins
- situation socio-économique précaire
- aspect pauci-symptomatique à la phase initiale rendant difficile le diagnostic précoce
- consultations itératives avant hospitalisation

4.7. Critères de jugement secondaires

Les critères secondaires sont les facteurs définissant une leptospirose grave :

- Présence d'une défaillance d'organes
 - Rénale : Insuffisance Rénale Aigue (IRA) stade 3 de la classification de RIFLE : Présence d'une oligo-anurie ET/OU Créatinémie > 356 $\mu\text{mol/L}$ (48) ; La nécessité de recours à la dialyse.
 - Hémodynamique : Etat de choc : ceux ayant nécessité l'administration d'amines après un remplissage vasculaire inefficace.
 - Hépatique : ALAT > 150U.L (3 fois la normale) ET bilirubine > 50 $\mu\text{mol.L}$.
 - Respiratoire : Recours à une oxygénothérapie (aux lunettes ou au masque) ou recours à une ventilation mécanique non invasive ou invasive.
 - Hémato : CIVD biologique : thrombopénie < 50 000 et TP < 50 %.
La nécessité de recours à une transfusion de Culot de Globules Rouges (CGR), Concentré Plaquettaire (CP) ou Plasma.
- Le décès.
- Hospitalisation en réanimation.

4.8. Caractéristiques des différents facteurs recherchés

Les variables étudiées correspondent aux différents délais définis ci-dessous :

- Le délai thérapeutique est défini par le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement. Il est composé de deux délais :
- Le délai patient : temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la première consultation avec un professionnel de santé.
- Le délai du système de soins : temps écoulé entre la première consultation avec un professionnel de santé et l'initiation du traitement.

Différents facteurs liés au patient ou au système de soins ont été retenus afin d'évaluer leurs liens avec les délais décrits ci-dessus. Nous les avons catégorisés en se basant sur les données de la littérature et les avons classés selon 3 thèmes :

- Ceux liés au patient
- Ceux liés à la maladie
- Ceux liés au système de soins (facteurs organisationnels)

4.8.1. Les facteurs liés au patient

Les facteurs liés aux patients sont principalement d'ordre sociodémographique et socio-économique.

❖ Les facteurs sociodémographiques recherchés sont :

- L'Age
- Le Sexe
- L'appartenance à une minorité

Nous avons recherché si les patients étaient d'origine comorienne et présentaient une barrière de la langue compliquant la prise en charge. Cette donnée était recueillie dans le dossier médical

- La Difficultés d'accès aux soins

Nous avons recensé les adresses du domicile de chaque patient, de leur médecin traitant et de l'hôpital dans lequel ils ont été admis. Les adresses ont ensuite été traitées par l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD) située au sein de la station SEAS OI (Surveillance de l'Environnement Assistée par Satellite pour l'Océan Indien) à Saint Pierre.

Les distances entre le domicile du patient et leur médecin traitant ainsi que la distance et temps de trajet entre le domicile du patient et l'hôpital le plus proche ont été établis à partir du logiciel AIR.

Une cartographie a été réalisée pour représenter dans l'espace ces résultats (Figure 8).

- Le Moyen de transport utilisé pour se rendre à l'hôpital

Nous avons pu obtenir à l'aide des données recueillies par le service des urgences le moyen de transport utilisé par le patient pour se rendre à l'hôpital : moyens personnels/moyens médicalisés (ambulance/SMUR).

Cette donnée est remplie par l'Infirmière d'Orientation et d'Accueil (IAO) dans le dossier des urgences.

❖ Les facteurs socio-économiques recherchés sont :

- Le Niveau socio-économique

A partir du métier des patients recueillis dans les dossiers médicaux, nous avons utilisé une classification simplifiée : la classification de Pierre Bourdieu (49). Elle classe la population en 3 catégories socio-économiques en fonction des métiers effectués : supérieure, moyenne, populaire. Nous avons appliqué cette classification à l'ensemble des patients inclus.

- L'isolement social

L'isolement social est caractérisé par un état de rupture avec des relations sociales. Il est mesurable objectivement sur la base du nombre de contacts sociaux qu'une personne a dans sa vie quotidienne (50). Dans cette étude nous avons défini les patients comme isolés s'ils n'avaient pas de personne de confiance et s'ils vivaient seuls sans famille proche.

- La couverture sanitaire

Nous avons recensé auprès des directeurs du bureau des admissions de chaque hôpital la situation sociale de chaque patient : affiliation ou non à la sécurité sociale, à une mutuelle ou à la CMU complémentaire ; ainsi que la mise à jour ou non de ces différents droits.

❖ D'autres facteurs sont dépendants du patient :

- L'automédication avant la première consultation

L'automédication correspond à l'acte de se traiter soi-même avec des médicaments disponibles en vente libre et/ ou dans sa pharmacopée disponible au domicile sans avoir recours à un médecin (51). L'un des dangers de l'automédication est la notion d'autodiagnostic qui peut s'avérer fausse. Le patient cours alors le risque de retard de la prise d'un traitement médical adapté à sa pathologie (52). Nous avons recherché dans les dossiers médicaux s'il était mentionné la notion d'automédication avant leur première consultation avec un médecin quel qu'il soit (médecin traitant, autre médecin de ville, urgentiste) chez les patients inclus.

- L'existence de comorbidités associées

Les comorbidités recherchées dans les antécédents médicaux sont :

- L'âge > 60 ans
- L'éthylisme chronique
- La cirrhose
- Le tabagisme actif
- Le diabète
- L'insuffisance rénale chronique
- Un cancer en rémission ou en cours
- Un terrain d'immunodépression

Ces facteurs ont été sélectionnés car ils peuvent être des facteurs indépendants de sévérité de la leptospirose (23) (36).

4.8.2. Les facteurs liés à la maladie : caractéristiques cliniques et biologiques

- Apparition des symptômes le week-end ou en semaine.
- Apparition des symptômes durant la période épidémique ou non (de Janvier à Mai) (53).
- Symptomatologie initiale et au cours de l'hospitalisation, parmi laquelle nous avons défini une variable « clinique initiale pauvre » comme étant l'apparition d'un syndrome grippal initial isolé.
- La sévérité de la pathologie (23) (54) (13) : définie par la présence d'au moins un critère parmi :
 - Une augmentation de la Créatine phosphokinase (CPK) à plus de 2500 UI/L.

- Présence d'une défaillance d'organes (rénale, hémodynamique, hépatique, respiratoire, hématologique) (Cf. définition paragraphe 3.7).
- o Le décès.
- o Durée d'hospitalisation.
- o Hospitalisation en réanimation et la durée du séjour.
- o L'évolution vers la guérison complète, l'apparition de séquelles, ou le décès.

4.8.3. Les facteurs organisationnels

- Le premier recours du patient et son orientation première

Pour chaque patient, nous avons recherché le professionnel de santé consulté en premier : son médecin traitant, un autre médecin généraliste, ou s'il s'était rendu aux urgences.

Pour chaque première consultation, nous avons relevé l'orientation du patient après la consultation.

- Retour à domicile avec un traitement symptomatique
- Retour à domicile avec réalisation d'examens complémentaires (bilan biologique, examen radiologique) puis réévaluation secondaire avec les résultats des examens.
- Patient adressé aux urgences
- Patient hospitalisé

Nous avons voulu rechercher si les patients adressés aux urgences avaient débuté une antibiothérapie, prescrite par le médecin traitant. Cette donnée n'a pu être exploitée car l'information n'a pas été retrouvée dans le dossier informatique. Il aurait fallu avoir accès au courrier réalisé par le médecin l'adressant à l'hôpital. Ce courrier n'est pas scanné et intégré au dossier médical informatisé.

Nous avons pu trouver cette donnée à seulement 2 reprises dans les dossiers papiers de l'hôpital de Saint Benoit où se trouvait le courrier du médecin généraliste.

De même il aurait été intéressant de regarder si le bilan biologique prescrit en ville comprenait une PCR leptospirose. Pour les mêmes raisons, cette donnée n'a pu être exploitée car retrouvée dans seulement 2 dossiers.

- Consultations itératives avant hospitalisation (≥ 3 consultations).

4.9. Déroulement de l'étude

Calendrier

- Recueil des cas de leptospirose confirmés du 01/01/2014 au 31/12/2015.
- Durée de recueil des données des cas inclus : du 01/02/16 au 01/11/16.
- Durée analyse des résultats : du 01/11/16 au 31/01/16.

4.10. Analyses Statistiques

Les données ont été saisies sous Excel, puis les données des questionnaires ont été codées, saisies, nettoyées et analysées à l'aide du logiciel SAS.

L'analyse statistique a porté sur une description de la population étudiée selon différentes caractéristiques sociodémographiques et socioéconomiques.

Comme les délais n'avaient pas de distribution normale et en l'absence de consensus international sur la définition du seuil à retenir pour les différents délais définis dans cette étude, la médiane de chaque délai a été utilisée comme valeur seuil pour dichotomiser les variables dépendantes.

L'analyse univariée par régression logistique a été utilisée pour identifier les associations entre les différents délais et les facteurs sociodémographiques, médicaux et organisationnels. Les résultats sont présentés par odds ratios (OR) bruts et ajustés avec des intervalles de confiance à 95 % en fixant un seuil de signification statistique à $p < 0.05$.

5) RESULTATS

5.1. Diagramme de flux

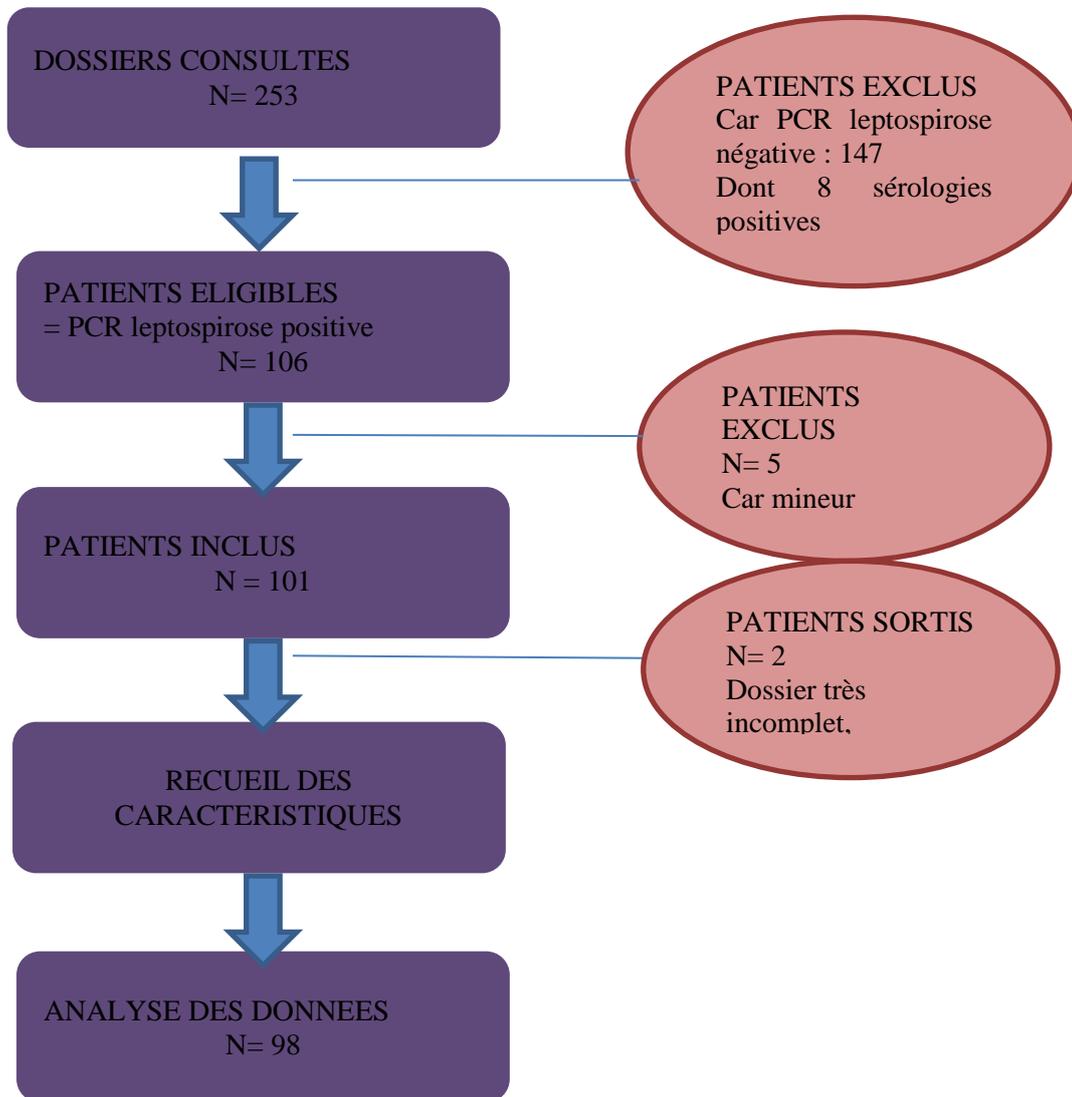


Figure 4 : Diagramme de Flux

253 dossiers médicaux des patients ont donc été pré analysés. 106 cas de leptospirose confirmés ont été identifiés. 98 cas de leptospirose confirmés par PCR ont été inclus dans l'étude.

5.2. Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude

Parmi les 98 patients inclus, la majorité était des hommes (93.9%). 54 patients (55 %) avaient entre 18 et 50 ans avec des extrêmes allant de 20 à 81 ans.

La majorité venait d'une classe sociale populaire (80.7%). 72% étaient actifs et 98% avait une couverture sociale. Sur le plan de l'accessibilité aux soins, la moitié habitait à moins de 3.5 km (soit moins de 7 minutes en voiture) de leur médecin traitant et la moitié était à moins de 16 kilomètres (soit moins de 21 minutes en voiture) de l'hôpital le plus proche (Tableau 1). Peu de patients étaient isolés socialement (6%).

Tableau 1: Caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'île de la Réunion, 2014-2015 (n = 98)

Facteurs	TOTAL <i>n (%) - Moy (ET)</i>
Total	98 (100)
Sexe n (%)	
Homme	92 (93,9)
Femme	6 (6,1)
Age (années) -Moy (ET)	
Moyenne	46,3 (14)
Tranche d'âge n (%)	
18-30 ans	18 (18,3)
30-40 ans	18 (18,3)
40-50 ans	18 (18,3)
> 50 ans	44 (44,9)
Isolement - n (%)	
Oui	6 (6,1)
Non	92 (93,9)
Profession n (%)	
Active	63 (72,4)
Retraité	7 (8)
Sans emploi/chômeur	17 (19,5)
Classe sociale n (%)	
Elevée	2 (2,4)
Moyenne	14 (16,9)
Populaire	67 (80,7)
Couverture sociale n (%)	
Sécu	60 (98,3)
Mutuelle/assurance	36 (61)
CMU	20 (35)
Accès aux soins Moy (ET)	
Distance par rapport au cabinet du médecin traitant (km)	5,7 (8,7)
Temps de trajet par rapport au cabinet du médecin traitant (min)	9 (9,2)
Distance par rapport à l'hôpital de prise en charge (km)	20,8 (15,2)
Temps de trajet par rapport à l'hôpital de prise en charge (min)	25,4 (15,3)

5.3. Caractéristiques clinico-biologiques et modalités de recours

Les comorbidités dominantes des patients de l'étude étaient l'intoxication alcoolo-tabagique : 29.6 % des patients avait un éthyisme chronique et 32.7 % était tabagique actif.

1/3 des patients ont été atteints par la leptospirose en dehors de la période épidémique.

Les signes cliniques les plus fréquents étaient la fièvre (90.8 %), l'asthénie (61.2%), les myalgies (80.6%) puis les troubles digestifs (47.9%) et l'ictère cutanéomuqueux (40.8%).

43% des patients présentaient une clinique initiale pauvre. (syndrome grippal isolé)

Au niveau biologique, l'hyperleucocytose > 15 G/L (40%), la thrombopénie < 50 000/mm³ (51.5%) et la bilirubinémie supérieure à 50 µmol/l (52.6%) étaient le plus souvent retrouvées. 1/3 des patients présentait une insuffisance rénale aigue.

95.8% des patients ont été diagnostiqués par la PCR sang. La PCR urine et le test ELISA étaient peu prescrits.

Plus de la moitié des patients ont présenté une leptospirose avec des critères de gravité (60.2%). 3 patients parmi les 98 patients de l'étude sont décédés (Tableau 2). Cependant l'évolution des patients était majoritairement favorable avec une guérison (85.7%). A noter que plus de 10 % des patients présentaient au décours des séquelles à type d'insuffisance rénale chronique nécessitant un suivi néphrologique au long cours.

En premier lieu, plus de la moitié des patients (55.7%) ont consulté leur médecin traitant lors de l'apparition des premiers symptômes (Tableau 3).

Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (n = 98)

Facteurs	TOTAL n (%) - moy (et)
Total	98 (100)
Comorbidités n (%)	
0 comorbidité	38 (38,7)
1 comorbidité	28 (28,5)
2 comorbidités et plus	32 (32,6)
Antécédents n (%)	
Age > 60 ans	18 (18,3)
Diabète	14 (14,3)
Alcool	29 (29,6)
Tabac	32 (32,7)
Cirrhose	2 (2)
Insuffisance rénale chronique	3 (3,1)
Cancer	3 (3,1)
Immunodépression	3 (3,1)
Clinique initiale pauvre n (%)	
OUI	40 (43,4)
NON	52 (56,5)
Signes cliniques au cours de la maladie n (%)	
Fièvre	89(90,8)
Asthénie	60 (61,2)
Myalgies	79 (80,6)
Troubles digestifs	47 (47,9)
Ictère	40 (40,8)
Toux	18 (18,3)
Dyspnée	27 (27,5)
Hémoptysie	16 (16,3)
Syndrome hémorragique	13 (13,7)
Auscultation pulmonaire anormale	30 (30,6)
Signes biologiques au cours de la maladie n (%)	
GB > 15 G/L	39 (40)
Plaquettes < 50 000/mm ³	50 (51,5)
Hémoglobine < 8g/dL	17 (17,53)
TP < 50 %	6 (6,7)
bili > 50 µmol/l	50 (52,6)
ALAT > 150 UI/L	34 (35)
CPK > 2500 UI/L	31 (37,8)
Créatininémie > 354 µmol/L	33 (34,3)
Moyens diagnostiques n (%)	
PCR sang	97 (98,9)
PCR urine	28 (28,5)
ELISA	48 (48,9)
Apparition des symptômes n (%)	
En semaine	63 (68,5)
Le week-end	29 (31,5)
Survenue des symptômes en saison épidémique (janvier – mai) n (%)	
Oui	65 (66,3)
Non	33 (33,7)
Evolution n (%)	
Guérison	84 (85,7)
Séquelles	11 (11,2)
Décès	3 (3,1)
Gravité de la leptospirose n (%)	
Oui	59 (60,2)
Non	39 (39,8)
Durée d'hospitalisation totale (jours) - Moy (ET)	
	10,2 (14,3)
Patients hospitalisés en réanimation ou Soins Continus (jours) - Moy (ET)	
	53 (54)
Durée d'hospitalisation en réanimation et/ou Soins Continus (jours) - Moy (ET)	
	6,4 (7,9)

Tableau 3 : Modalités de recours et de prise en charge des patients atteints de leptospirose et hospitalisés sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (n = 98)

Facteurs	TOTAL	
	Total n = 98	n (%) - méd (Q1 ;Q3)
Premier recours n (%)	n = 97	
Médecin traitant (MT)		54 (55,7)
Hôpital		26 (26,8)
Automédication		15 (15,5)
Autre médecin		2 (2,1)
Diagnostic suspecté par le MT n (%)	n = 24	
Leptospirose		6 (25)
Autres pathologies		18 (75)
Moyens de transports pour aller à l'hôpital n (%)	n = 42	
Transport personnel		30 (71,4)
Transports médicalisés (SMUR, ambulance, pompiers)		12 (28,6)
Les différents délais - méd (Q1 ;Q3)		
Délai patient (entre l'apparition des symptômes et le recours aux soins primaires) (jours)		2 (1 ;4)
Délai système de soins (entre la 1e consultation et l'initiation du traitement) (jours)		0 (0 ; 2)
Délai total (entre les premiers symptômes et la mise en route du traitement) (jours)		4 (2 ; 5)
méd	Médiane	
Q1	1e quartile	
Q3	3e quartile	

5.4. Distribution des différents délais

5.4.1. Délai patient

Il correspond au temps écoulé entre l'apparition des symptômes et la première consultation avec un professionnel de santé.

Le délai médian était de 2 jours avec un 1^{er} quartile de 1 jour et un 3^e quartile de 4 jours.

Les extrêmes étaient un minimum de 0 jour et un maximum de 14 jours.

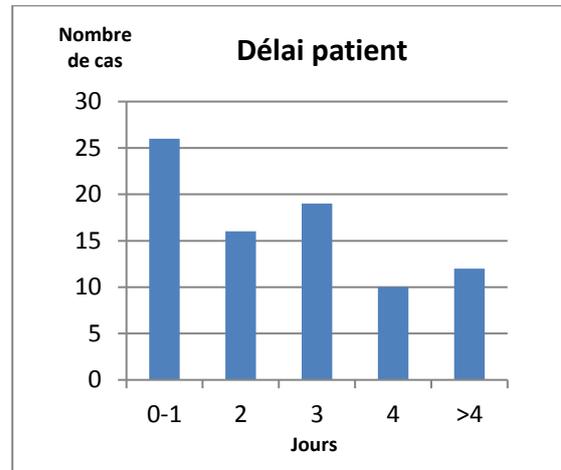


Figure 5 : Distribution du délai patient (n = 83)

5.4.2. Délai système de soins

Il est défini par le temps écoulé entre la première consultation avec un professionnel de santé et l'initiation du traitement.

Le délai médian attribuable au système de soins était de 1 jour avec un 1^{er} quartile de 0 jour et un 3^e quartile de 2 jours.

Les extrêmes étaient un minimum de 0 jours et un maximum de 9 jours.

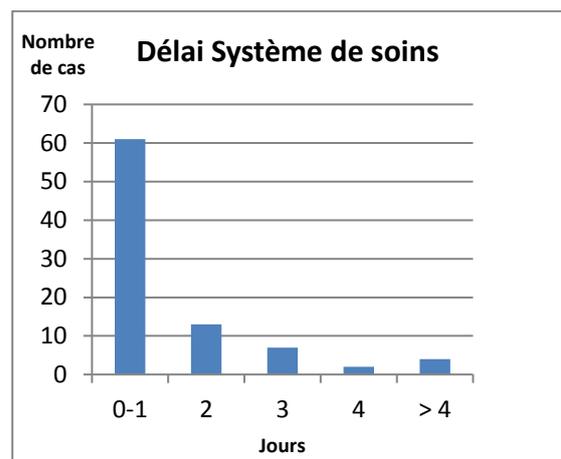


Figure 6 : Distribution du délai système de soins (n = 87)

5.4.3. Délai total

Il correspond à l'addition du délai patient et du délai système de soins. C'est le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement.

Le délai médian était de 4 jours avec un 1^e quartile de 2 jours et un 3^e quartile de 5 jours.

Le délai total le plus long était de 14 jours.

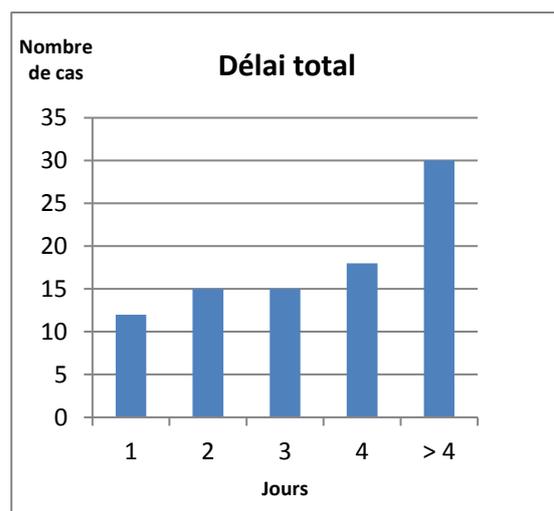


Figure 7 : Distribution du délai total (n=90)

5.5. Facteurs associés aux différents délais

Des analyses bi-variées par régression logistique ont été réalisées pour déterminer les associations entre les différents délais, divisés selon leur médiane, et leurs facteurs sociodémographiques.

5.5.1. Délai patient (Tableau 4)

83 dossiers étaient analysables, avec une médiane pour ce délai de 2 jours : Nous avons donc réalisé les analyses en 2 groupes selon cette valeur seuil. Il n'a pas été retrouvé de variable significativement associée au délai patient : Les patients de plus de 50 ans, l'isolement, l'absence d'activité professionnelle, l'automédication, l'apparition des symptômes le week-end n'étaient pas des facteurs retardant la 1^e consultation du patient.

Les patients issus de classes populaires avaient une tendance non significative, avec 3 fois plus de risque, de consulter plus tardivement (délai > 2 jours) leur médecin traitant que les patients issus de classe moyenne ou élevée.

Tableau 4 : Facteurs associés à un délai supérieur à 2 jours entre l'apparition des symptômes et la 1e consultation chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 (régression logistique univariée pour n = 83)

Facteurs	Total n = 98	Délai		OR (IC 95 %)	p-value
		< médiane (2 jours) n (%) n = 42 (%)	> médiane (2 jours) n (%) n = 41 (%)		
Age (années)	n = 83				0,49
18-30 ans		9 (53)	8 (47)	1 (Ref)	
30-40 ans		9 (64)	5 (36)	0,6 [0,14-2,6]	
40-50 ans		9 (56)	7 (44)	0,8 [0,22-3,4]	
> 50 ans		15(42)	21 (58)	1,5 [0,49-5,02]	
Isolement	n = 83				
Oui		2 (66)	1 (33)	0,5 [0,44-5,73]	0,57
Non		40 (50)	40 (50)	1 (Ref)	
Profession	n = 76				0,81
Active		29 (54)	24 (45)	1 (Ref)	
Retraité		3 (42)	4 (57)	1,6 [0,32-7,91]	
Sans emploi/chômeur		8 (50)	8 (50)	1,2 [0,39-3,70]	
Classe sociale	n = 72				
Moyenne/ Elevée		12 (75)	4 (25)	1 (Ref)	
Populaire		27 (48)	29 (51)	3,2 [0,92-11,2]	0,06
Distance par rapport au lieu de la 1e consultation	n = 58				
Moins de 5,3 km		16 (57,1)	12 (42,8)	1 (Ref)	
Plus de 5,3 km		16 (53,3)	14 (46,6)	1,17 [0,41-3,29]	0,77
Temps par rapport au lieu de la 1e consultation	n = 58				
Moins de 9 minutes		17 (62,9)	10 (37,1)	1 (Ref)	
Plus de 9 minutes		15 (48,4)	16 (51,6)	1,81 [0,63-5,19]	0,27
Apparition des symptômes	n = 82				
En semaine		30 (54)	25 (45)	1 (Ref)	
Le week-end		11 (40,7)	16 (59)	1,75 [0,68-4,43]	0,24
Automédication	n = 83				
Oui		6 (40)	9 (60)	1,68 [0,54-5,26]	0,36
Non		36 (52)	32 (47)	1 (Ref)	
Gravité de la leptospirose	n = 83				
Oui		23 (47)	26 (53)	1,43 [0,52-3,44]	0,42
Non		19 (56)	15 (44)	1 (Ref)	

5.5.2. Délai système de soins (Tableau 5).

Les patients dont l'apparition des symptômes était en dehors de la période épidémique avaient un délai entre la 1^e consultation et l'initiation du traitement significativement plus long (> 1 jour) ($p = 0.03$).

Les patients ayant consulté en 1^{er} lieu aux urgences avaient un délai d'initiation du traitement de < 1 jour ($p = 0.02$). Par contre ceux qui avaient consulté de manière itérative (plus de 3 fois) avaient eu un délai entre la 1^e consultation et l'initiation du traitement de plus de 1 jour ($p = 0.05$).

L'absence de transport personnel, la difficulté d'accès aux soins n'étaient pas à l'origine du retard de l'initiation du traitement après la 1^e consultation.

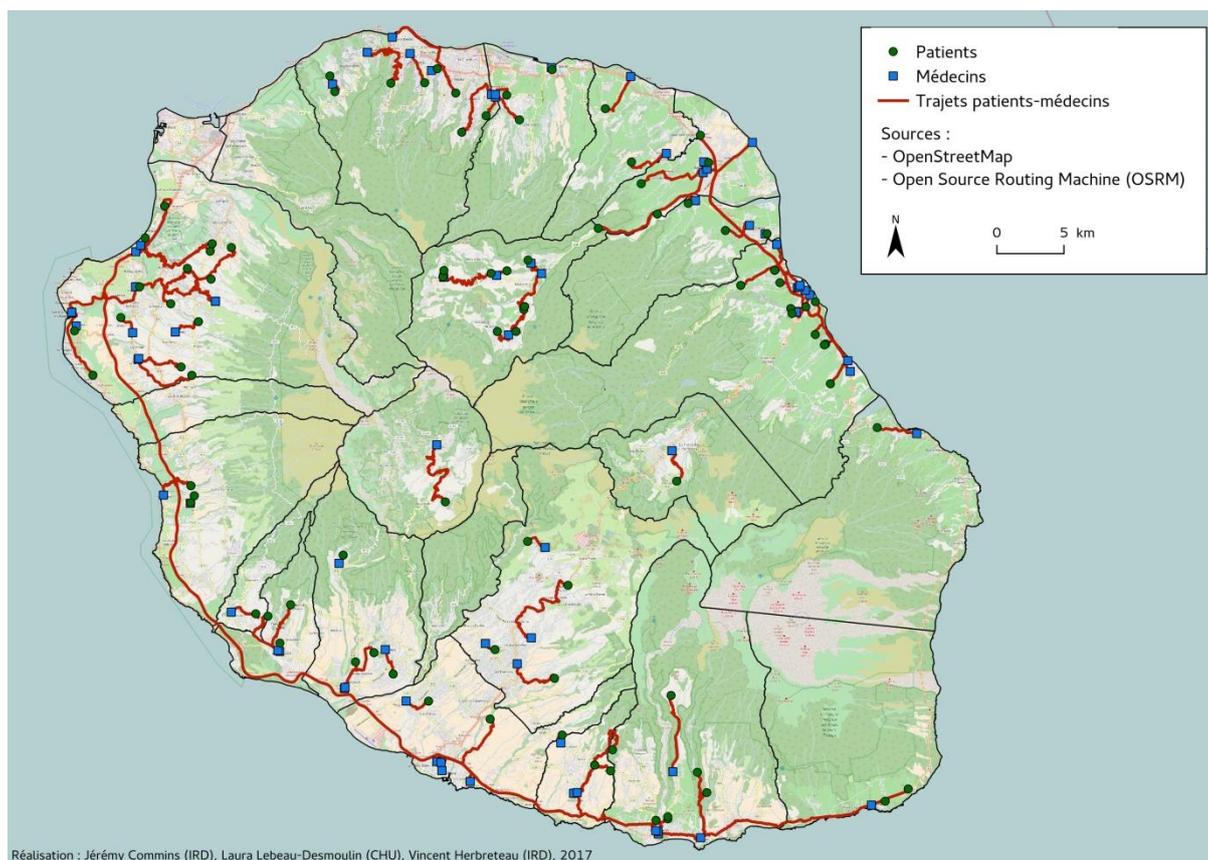


Figure 8 : Carte représentant les trajets en voiture des cas de leptospirose pour se rendre chez leur médecin traitant.

Sur cette carte l'on peut observer deux éléments intéressants :

- La localisation du domicile des patients : les patients atteints de leptospirose semblent habiter préférentiellement sur la côte ouest dans les plaines de l'île où se situent les terrains agricoles, et dans la zone Est de l'île, région où les plus fortes pluviométries de l'île sont enregistrées (53). Quelques cas sont retrouvés dans les cirques.
- La majorité des cabinets des médecins traitants sont facilement accessibles aux patients.

Tableau 5 : Facteurs associés au délai entre la première consultation et l'initiation du traitement supérieur à 1 jour chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015, régression logistique univariée (n = 87)

Facteurs	Total n = 87	Délai		OR (IC 95 %)	p
		< médiane de 1 Jour n = 61 (%)	> médiane de 1 Jour n = 26 (%)		
Type de 1e consultation	n = 87				0,02
Médecin de ville		27 (57,4)	20 (42,6)	8,51 [1,79-40,3]	
Automédication		11 (73,3)	4 (26,7)	4,18 [0,66-26,4]	
Urgences		23 (92)	2 (8)	1 (Ref)	
Moyens de transports pour aller à l'hôpital	n = 38				
Transports personnel		21 (80)	5 (19)	0,33 [0,07-1,50]	0,15
Transports médicalisés (SMUR, ambulance, pompiers)		7 (58)	5 (42)	1 (Ref)	
Apparition des symptômes durant la période épidémique	n = 87				
Oui		48 (76,2)	15 (23,8)	1 (Ref)	
Non		13 (54,2)	11 (42,8)	2,7 [1,006-7,3]	0,04
Apparition des symptômes	n = 82				
En semaine		39 (71)	16 (29)	1 (Ref)	
Le week-end		19 (70)	8 (30)	1,02 [0,37-2,81]	0,95
Nombre de consultation avec l'initiation du traitement	n = 77				
1 à 2 consultations		48 (71,6)	19 (28,3)	1 (Ref)	
> 3 consultations		4 (40)	6 (60)	3,78 [0,96-14,9]	0,05
Distance par rapport à l'hôpital	n = 75				
Moins de 16 km		28 (76)	9 (24)	1 (Ref)	
Plus de 16 km		26 (68)	12 (31,5)	1,43 [0,52-3,96]	0,48
Temps par rapport à l'hôpital	n = 75				
Moins de 21 min		27 (73)	10 (27)	1 (Ref)	
Plus de 21 min		27 (71)	11 (29)	1,1 [0,40-3,01]	0,85
Symptômes initiaux pauvres	n = 83				
Oui		26 (74,3)	9 (25,7)	0,69 [0,26-1,82]	0,45
Non		32 (66,7)	16 (33,3)	1 (Ref)	
Gravité de la leptospirose	n = 87				
Oui		37 (72)	14 (27)	0,75 [0,30-1,91]	0,55
Non		24 (67)	12 (33,3)	1 (Ref)	

5.5.3. Délai total (Tableau 6)

Il est retrouvé à nouveau une différence significative pour les patients dont l'apparition des symptômes était en dehors de la période épidémique : ces patients avaient un délai entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement significativement plus long, plus de 4 jours ($p = 0.03$).

Les facteurs socio-économiques et l'accès aux soins n'ont pas été retrouvé comme déterminants du délai thérapeutique.

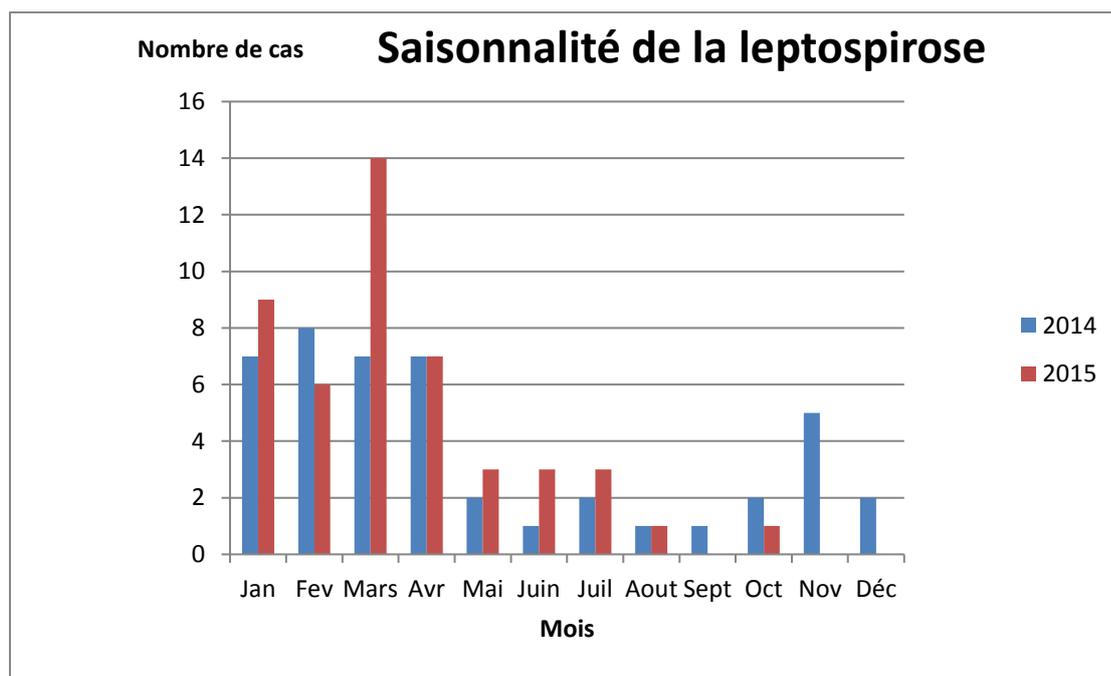


Figure 9 : Représentation du nombre de cas de leptospirose en 2014-2015 en fonction des différents mois de l'année.

Tableau 6 : Facteurs associés au délai entre les premiers symptômes et l'initiation du traitement chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'Ile de la Réunion, 2014-2015 régressions logistiques univarié (n = 98)

Facteurs	Total n = 98	Délai		OR (IC 95 %)	p
		< médiane 4 jours n = 59	> médiane 4 Jours n = 31		
Age (années)	n = 90				0,31
18-30 ans		9 (50)	9 (50)	1 (Ref)	
30-40 ans		12 (80)	3 (20)	0,25 [0,05-1,19]	
40-50 ans		11 (61,1)	7 (38,9)	0,63 [0,16-2,3]	
> 50 ans		27 (69,3)	12 (30,7)	0,44 [0,14 - 1,4]	
Isolement	n = 90				
Oui		5 (83,3)	1 (16,7)	0,36 [0,04-3,2]	0,36
Non		54 (64,3)	30 (35,7)	1 (Ref)	
Profession	n = 83				0,69
Active		40 (66,7)	20 (33,3)	1 (Ref)	
Retraité		5 (83,3)	1 (16,7)	0,40 [0,04 -3,65]	
Sans emploi/chômeur		11 (64,7)	6 (35,3)	1,09 [0,35-3,37]	
Classe sociale	n = 79				
Moyenne/ Elevée		13 (86,7)	2 (13,3)	1 (Ref)	
Populaire		40 (62,5)	24 (37,5)	3,89 [0,80-18,7]	0,08
Moyens de transports pour aller à l'hôpital	n = 41				
Transports personnel		22 (73,3)	8 (26,7)	0,63 [0,14-2,77]	0,54
Transports médicalisés (SMUR, ambulance, pompiers)		7 (63,7)	4 (36,3)	1 (Ref)	
Distance par rapport à l'hôpital	n = 78				
Moins de 16 km		23 (62,2)	14 (37,8)	1 (Ref)	
Plus de 16 km		30 (73,2)	11 (26,8)	0,60 [0,23-157]	0,3
Temps par rapport à l'hôpital	n = 78				
Moins de 21 min		24 (64,9)	13 (35,1)	1 (Ref)	
Plus de 21 min		29 (70,7)	12 (29,3)	0,76 [0,29-1,98]	0,57

Tableau 6 (partie 2)

Facteurs	Total n = 98	Délai		OR (IC 95 %)	p
		< médiane 4 jours n = 59	> médiane 4 Jours n = 31		
<i>Apparition des symptômes durant la période épidémique</i>	n = 90				
Oui		47 (72,3)	18 (27,7)	1 (Ref)	
Non		12 (48)	13 (52)	2,8 [1,08-7,3]	0,03
<i>Apparition des symptômes</i>	n = 90				
En semaine		40 (65,5)	21 (34,4)	1 (Ref)	
Le week-end		19 (65,5)	10 (34,5)	1,003 [0,39-2,54]	0,99
<i>Automédication</i>	n = 83				
Oui		6 (40)	9 (60)	1,33 [0,42-4,1]	0,62
Non		36 (52,9)	32 (47,1)	1 (Ref)	
<i>Type de 1e consultation</i>	n = 89				0,63
Médecin de ville		33 (64,7)	18 (35,3)	1,54 [0,51-4,61]	
Automédication		9 (60)	6 (40)	1,88 [0,47-7,58]	
Urgences		17 (73,9)	6 (26,1)	1 (Ref)	
<i>Nombre de consultation avec l'initiation du traitement</i>	n = 81				
1 à 2 consultations		48 (69,6)	21 (30,4)	1 (Ref)	
> 3 consultations		6 (50)	6 (50)	2,28 [0,6-7,9]	0,19
<i>Symptômes initiaux pauvres</i>	n = 84				
OUI		26 (74,3)	9 (25,7)	0,46 [0,17-1,18]	0,1
NON		28 (57,1)	21 (42,9)	1 (Ref)	
<i>Gravité de la leptospirose</i>	n = 90				
OUI		35 (66)	18 (34)	0,94 [0,39-2,29]	0,9
NON		24 (64,9)	13 (35,1)	1 (Ref)	

5.5.4. Corrélation entre les différents délais et les cas de leptospirose grave (Tableau 7)

Notre étude n'a pas retrouvé lien significatif entre les différents délais et les cas de leptospirose grave.

De même, les caractéristiques socio-économiques et démographiques ne sont pas liées à la gravité de la leptospirose.

5.5.5. Les facteurs pronostiques retrouvés dans l'étude (Tableau 7)

L'âge de > 60 ans, le tabagisme actif, l'éthylisme chronique n'apparaissent pas comme facteur de gravité.

Par contre l'asthénie a été retrouvée comme étant significativement liée à la gravité de la leptospirose (OR 2,29 [1,03-5,54] ; $p = 0.04$).

Tableau 7 : Facteurs associés aux cas de leptospirose grave chez les patients hospitalisés pour leptospirose sur l'île de la Réunion, 2014-2015, régression logistique univariée (n = 98)

Facteurs	Total patient n = 98	Leptospirose		OR (IC 95 %)	p
		Grave n = 59	Non grave n = 39		
Sexe	n = 98				
Femme		3 (5,0)	3 (5,0)	1 (Ref)	
Homme		56 (60,8)	36 (40)	1,5 [0,29-8,1]	0,6
Comorbidité	n = 98				
Age > 60 ans		13 (72,2)	34 (42,5)	1,91 [0,62-5,90]	0,25
Diabète		10 (71,4)	4 (28,6)	1,78 [0,51-6,15]	0,35
Alcool		19 (65,5)	10 (34,5)	1,37 [0,55-3,39]	0,48
Tabac		22 (68,7)	10 (31,3)	1,72 [0,70-4,20]	0,23
Cirrhose		1 (5,0)	1 (5,0)	0,62 [0,04-10,79]	0,76
Insuffisance rénale chronique		2 (66,6)	1 (33,3)	1,33 [0,11-15,2]	0,81
Cancer		2 (66,6)	1 (33,3)	1,33 [0,11-15,2]	0,81
Immunodépression		2 (66,6)	1 (33,3)	1,33 [0,11-15,25]	0,81
Automédication	n = 98				
oui		7 (46,7)	8 (53,3)	0,55 [0,17-1,57]	0,24
non		52 (62,6)	31 (37,3)	1 (Ref)	
Signes cliniques au cours de la maladie	n = 98				
Fièvre		51 (57,3)	38 (42,7)	0,16 [0,02-1,39]	0,09
Asthénie		41 (68,3)	19 (31,7)	2,29 [1,03-5,54]	0,04
Myalgies		50 (63,3)	29 (36,7)	1,91 [0,7-5,2]	0,2
Troubles digestifs		29 (61,7)	18 (38,3)	1,12 [0,50-2,53]	0,77
Ictère		37 (92,5)	3 (7,5)	20 [5,53-73,35]	< 0,001
Toux		11 (61,1)	7 (38,9)	1,04 [0,36-2,98]	0,93
Dyspnée		19 (70,3)	8 (29,7)	1,84 [0,71-4,75]	0,2
Hémoptysie		10 (62,5)	6 (15,3)	1,12 [0,37-3,38]	0,83
Auscultation pulmonaire anormale		22 (73,3)	8 (26,7)	2,30 [0,90-5,89]	0,08

Tableau 7 (partie 2)

Facteurs	Total patient n = 98	Leptospirose		OR (IC 95 %)	p
		Grave n = 59	Non grave n = 39		
Apparition des symptômes durant la période épidémique	n = 98				
<i>oui</i>		36 (55,4)	29 (44,6)	1 (Ref)	0,17
<i>non</i>		23 (69,7)	10 (30,3)	1,85 [0,76-4,50]	
Apparition des symptômes	n = 92				
En semaine		34 (53,9)	29 (43,1)	1 (Ref)	
Le week-end		20 (68,9)	9 (31,1)	1,89 [0,74-4,80]	0,17
Nombre de consultation avant l'initiation du traitement	n = 87				
1 à 2 consultations		46 (61,3)	29 (38,7)	1 (Ref)	
> 3 consultations		6 (50)	6 (50)	0,63 [0,18-2,14]	0,45
Distance par rapport au cabinet du médecin traitant	n = 86				
Moins de 3,5 km		26 (60,5)	17 (39,5)	1 (Ref)	
Plus de 3,5 km		27 (62,8)	16 (37,2)	1,1 [0,46-2,63]	0,82
Temps de trajet par rapport au cabinet du médecin traitant	n = 86				
Moins de 7 minutes		29 (67,4)	14 (32,6)	1 (Ref)	
Plus de 7 minutes		24 (55,8)	19 (44,2)	0,6 [0,25-1,46]	0,26
Distance par rapport à l'hôpital	n = 86				
Moins de 16 km		25 (58,2)	18 (41,8)	1 (Ref)	
Plus de 16 km		28 (65,2)	15 (34,8)	1,34 [0,52-3,21]	0,5
Temps par rapport à l'hôpital	n = 86				
Moins de 21 min		26 (60,5)	17 (39,5)	1 (Ref)	0,82
Plus de 21 min		27 (62,8)	16 (37,2)	1,10 [0,46-2,63]	
Distance par rapport au lieu de la 1^e consultation	n = 70				
Moins de 5,3 km		21 (60)	14 (40)	1 (Ref)	
Plus de 5,3 km		24 (68,6)	11 (31,4)	1,45 [0,54-3,88]	0,45
Temps par rapport au lieu de la 1^{ère} consultation	n = 70				
Moins de 9 minutes		19 (54,3)	13 (45,7)	1 (Ref)	
Plus de 9 minutes		26 (74,3)	9 (25,7)	2,43 [0,88-6,66]	0,08
Symptômes initiaux pauvres	n = 92				
Oui		32 (61,5)	20 (38,5)	0,84 [0,36-1,95]	0,69
Non		23 (57,5)	17 (42,5)	1 (Ref)	
Délai patient	n = 83				
Moins de 2 jours		23 (54,7)	19 (45,2)	1,43 [0,6-3,4]	0,43
Plus de 2 jours		26 (63,4)	15 (36,6)	1 (Ref)	
Délai système de soins	n = 87				
Moins de 1 jour		37 (60,6)	24 (39,4)	0,75 [0,3-1,9]	0,55
Plus de 1 jour		14 (53,8)	12 (49,2)	1 (Ref)	
Délai total	n = 90				
Moins de 4 jours		35 (66)	24 (64,8)	0,94 [0,39-2,29]	0,9
Plus de 4 jours		18 (34)	13 (35,2)	1 (Ref)	

6) DISCUSSION

6.1. Synthèse des résultats

Notre étude présente les facteurs socio-économiques, démographiques et médicaux influençant les différents délais de prise en charge de la leptospirose, depuis le début de l'apparition des symptômes jusqu'à l'initiation du traitement.

Concernant notre critère de jugement principal, c'est-à-dire le délai thérapeutique (de l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement), nos analyses ont montré qu'il existait une différence significative pour les patients dont l'apparition des symptômes était en dehors de la période épidémique avec un délai total plus de 4 jours ($p = 0.03$). Ce facteur est aussi associé significativement au délai de système de soins ($p = 0.04$).

Par ailleurs, Les patients qui ont consulté en 1^e lieu aux urgences avait un délai d'initiation du traitement de < 1 jours ($p = 0.02$).

Il n'a pas été trouvé de facteurs socioéconomiques ou démographiques associés au délai thérapeutique et plus particulièrement au délai patient (entre l'apparition des symptômes et la 1^e consultation).

6.2. Point fort de l'étude

6.2.1. Une population comparable...

6.2.1.1. ...A la population atteinte de leptospirose dans les autres DOM TOM

La population de l'étude était majoritairement des hommes de moins de 50 ans, issu d'un milieu populaire avec 19% sans emploi. L'éthylotabagisme était la comorbidité prédominante. Sur le plan clinico-biologique, les patients présentaient une symptomatologie polymorphe : le syndrome grippal, les douleurs abdominales et l'ictère cutanéomuqueux étaient les signes les plus fréquents.

Nous avons regardé si notre population était représentative de celle retrouvée dans les autres DOM-TOM.

En Guadeloupe, (55) une étude rétrospective étudiant les caractéristiques épidémiologiques et clinico-biologiques de 43 patients recensés en 1985 et 1989 retrouve une population à prédominance masculine, avec des adultes jeunes (< 40 ans), chômeurs, vivant en zone semi rural.

Après le syndrome grippal, les signes clinico-biologiques prédominants étaient l'insuffisance rénale (près de la moitié des patients) et les douleurs abdominales. Les formes graves représentaient $\frac{1}{4}$ des patients contre plus de 60% dans notre étude. Cette différence s'explique par le choix différent des critères de gravité. Cette étude avait utilisé les critères de Bazin pour classer les leptospiroses sévères.

Ces critères comprennent les signes suivants :

- Les troubles de la conscience
- Une hémorragie digestive
- Une anurie
- Une insuffisance rénale aigue avec une créatininémie à $> 500\mu\text{mol/L}$
- Une $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$

Les taux de mortalité étaient similaires (3.1% dans notre étude contre 2.8%)

La durée d'hospitalisation était de 29 jours contre 10 jours dans notre étude. Cette durée d'hospitalisation, plus longue que dans notre étude, n'est pas transposable à notre contexte. En effet il y a plus de 30 ans, lors de l'étude guadeloupéenne, la durée moyenne des hospitalisations était significativement plus longue que de nos jours.

Dans une étude plus récente réalisée en Nouvelle Calédonie, entre 2008 et 2011 (24), les patients atteints de leptospirose étaient majoritairement des hommes (62.5%) de moins de 50 ans (42.2 +/- 17.1). La majorité était d'origine Mélanésienne (88.6%) et 88.5% vivaient en zone rurale. Nous pouvons donc dire que notre population était comparable de la population atteinte de la leptospirose dans les autres DOM-TOM.

6.2.1.2 ...A la population atteinte de leptospirose dans les autres pays tropicaux

Après analyse de la bibliographie, nous avons retrouvé que notre population était représentative de la population atteinte par la leptospirose dans d'autres pays tropicaux tels que le Brésil (56), (57) la Thaïlande (58) et l'Inde (59).

Les facteurs de gravité pour lesquels une différence significative a été démontrée dans la littérature étaient :

- L'âge de plus de 50 ans (27)
- L'éthylisme chronique (27) ; (36)
- Le tabagisme actif (24)
- La douleur abdominale (27) ; (36)
- La dyspnée (27) ; (29) ; (54) ; (30)
- L'auscultation pulmonaire anormale : (36) ; (28)
- L'ictère (27) ; (24) ; (36) ; (28)
- L'hyperleucocytose $> 12\ 500/\text{mm}^3$ (30)
- L'insuffisance rénale aigue (54) ; (28)
- L'oligurie (60) ; (29) ; (54) ; (24) ; (36) ; (28) ; (30)
- Une thrombopénie $< 50\ 000/\text{mm}^3$ (36) ; (28) ; (23)
- Une bilirubinémie $> 49 \mu\text{mol/l}$; (28)
- ALAT $> 150 \text{ UI/l}$ (23)
- CPK $> 2500 \text{ UI/L}$ (23)

Nos analyses montrent des résultats similaires concernant l'ictère. Il n'a pas été retrouvés de différence significatives concernant les comorbidités (âge, éthyliste chronique, tabagisme actif) ni concernant les autres signes cliniques tels que la douleur abdominale, la dyspnée, l'auscultation pulmonaire anormale.

Une étude sur les facteurs pronostiques réalisée en 2006 sur 147 patients à la Réunion (23) montrait des résultats significatifs concernant l'âge (patients de plus de 46 ans). Nos résultats sur cette donnée étaient non significatifs.

Sur notre échantillon de 98 patients, nous avons mis en évidence que l'asthénie était liée à la gravité de la leptospirose. Ce facteur n'a pas été recherché dans les autres études pronostiques.

La nouveauté de notre étude porte aussi sur l'analyse de facteurs socio-économiques, démographiques et leur impact sur la gravité. Aucun de ces facteurs n'était associé à la gravité de la leptospirose.

6.2.2. Résultats significatifs

6.2.2.1. La saisonnalité de la leptospirose influence le délai thérapeutique

Le délai thérapeutique des patients contractant la maladie en dehors de la période d'épidémie était significativement plus élevé (2,5fois) que celui des patients contractant la maladie durant la période d'épidémie (été austral).

Ce facteur était aussi associé significativement au délai de système de soins ($p=0.04$).

Les patients ayant eu un délai supérieur à un jour entre la première consultation et l'initiation du traitement étaient ceux dont les symptômes sont apparus en dehors de la période épidémique, avec une différence significative entre les 2 groupes.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients et les professionnels de santé sont moins sensibilisés à traquer la leptospirose en dehors de l'été austral (Janvier à Mai) en raison de sa fréquence moindre.

Les travaux de Desvars (53) ont montré que la leptospirose à la Réunion a une distribution des cas corrélée à la saisonnalité. Au plus le temps est chaud et humide, au plus le nombre de cas de leptospirose est important. Cependant, même en dehors de l'été austral, il existe des cas de leptospirose.

6.2.2.2. Le choix de la première consultation en ville augmente le délai système de soins.

Le délai système de soins était plus élevé chez les patients ayant consulté en premier lieu en ville (médecin traitant du patient ou autre médecin généraliste) que chez les patients ayant consulté aux urgences ($p=0.02$)

Ce résultat s'explique par la difficulté de réaliser le diagnostic en ville et l'absence de moyens adéquats puisque la PCR leptospirose ne peut pas être réalisée dans un laboratoire en ville. Les prélèvements sont automatiquement transmis au CHU. Les résultats sont donc plus longs à obtenir que pour les patients se rendant directement aux urgences.

D'autre part les patients qui consultent précocement leur médecin traitant peuvent avoir une clinique initiale pauvre et aspécifique, rendant d'autant plus difficile le diagnostic. Cette difficulté est également représentée à l'hôpital par le diagramme de flux : 253 patients ont été codés par les médecins hospitalier « LEPTOSPIROSE » alors que seuls 106 patients ont finalement eu une PCR leptospirose et/ou une sérologie positives.

6.2.3. Une étude originale

Le point fort principal de notre étude est son originalité. Aucune étude n'avait été réalisée jusqu'à présent sur la détermination des facteurs socioéconomiques et démographiques impliqués dans le délai thérapeutique de la leptospirose.

6.3. Limites de l'étude

6.3.1. Absence de significativité pour les facteurs socio-économiques liée à un effectif faible.

Cette étude présente comme limite principale un effectif probablement trop faible avec un manque de puissance pour mettre en évidence la significativité de certains facteurs (socio-économiques, démographiques).

Concernant les patients ayant eu un délai patient long (> 2 jours), il existait pour les patients issus de classes populaires une tendance non significative à consulter plus tardivement leur médecin traitant que les patients issus de classe moyenne ou élevée ($p = 0.06$).

L'âge n'était pas un facteur influençant le retard de la 1^e consultation. Les personnes de plus 50 ans n'avaient pas plus de risque de consulter tardivement que les patients de 18 à 50 ans.

De même, les patients isolés, et les patients n'ayant pas d'activité professionnelle n'étaient pas plus à risque d'avoir une 1^e consultation tardive que les patients entourés ou que les patients actifs. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes.

Les patients ayant recours à l'automédication ne consultaient pas plus tardivement que les autres patients. Les patients dont les symptômes sont apparus le week-end n'étaient pas pour autant ceux qui consultaient plus tardivement. Ceci peut s'expliquer par le fait que les patients dont les symptômes apparaissaient le week-end consultaient dans des structures médicales ouvertes le samedi et le dimanche (ex : maison de santé de l'ouest, SOS médecin).

Nous avons comparé nos résultats à des études similaires réalisées sur le paludisme, puisqu'aucune autre étude n'a été réalisée sur cette thématique pour la leptospirose. En mars 2016, une étude a été réalisée en Guinée équatoriale chez 428 familles (61). Le but était de déterminer les facteurs retardant la 1^{ère} consultation chez des enfants de moins de 15 ans ayant contracté le paludisme.

Les facteurs significatifs étaient : le niveau socio-économique bas des parents et le recours à l'automédication, principalement au paracétamol. La difficulté d'accès aux soins (domicile à plus de 3 km du dispensaire le plus proche) a aussi été retrouvée comme étant un facteur retardant la première consultation, mais avec une différence non significative.

Une étude similaire a été réalisée dans le Sud Est du Nigeria en Avril 2014 sur un échantillon encore plus important de 738 mères interrogées (62) : L'âge, la parité, le statut socioéconomique familial bas, le niveau d'éducation des mères et l'administration du mauvais traitement au domicile ont contribué à retarder la première consultation.

Ceci nous montre que les facteurs socio-économiques des patients influencent le délai de consultation. La non significativité de nos résultats peut s'expliquer par la taille de notre échantillon, potentiellement trop petit pour mettre en évidence une corrélation entre le délai et les variables testées. D'autres parts, la méthode de cette étude était différente de la nôtre : les données ont été recueillies via un questionnaire distribué aux familles se rendant en dispensaire. Il faut bien sûr noter que les populations africaines de ces 2 études sont issues de pays sous-développés, accentuant les inégalités sociales.

6.3.2. Absence de significativité concernant les facteurs démographiques

L'absence de lien entre l'accès aux soins et le délai total nous a surpris.

Bien que la Réunion possède une offre de santé de premiers recours similaire à la métropole, le temps pour consulter un médecin généraliste est trois fois plus élevé qu'en métropole. (63)

On peut mettre en avant le paysage montagneux de l'île, et la grande difficulté de se déplacer sans véhicule motorisé (voiture, bus), la population issue de la classe sociale populaire ne possédant pas toujours de voiture à disposition.

Nous n'avons pas pu recueillir dans notre étude si les patients possédaient une voiture, cette donnée n'étant pas présente dans le dossier médical. Nous avons à disposition le moyen de transport avec lequel le patient s'était rendu à l'hôpital (propre moyen versus ambulance, pompiers, SMUR) sans que les résultats ne soient pas significatifs. Cette non significativité est à relativiser en raison du nombre important de données manquantes (n= 41 ; soit 57 données manquantes sur 98).

6.3.3. Les Biais de l'étude

6.3.3.1. Biais d'information du recueil rétrospectif

La 2^e limite majeure de notre étude est le biais d'information connu du recueil rétrospectif. Nous avons un nombre important de données manquantes concernant certaines variables, provoquant une sous-estimation de l'association entre le critère de jugement principal et ces variables.

Ce manque de données était lié à plusieurs problématiques, principalement inhérentes au caractère rétrospectif de l'étude :

- Le nombre de patients concernés par la variable était peu important. Par exemple, nous avons voulu rechercher si les patients ayant un délai plus élevé appartenaient à une minorité ethnique. Cette donnée n'a pu être analysée car du trop faible effectif de patients appartenant aux minorités.
- Le facteur était présent dans notre population mais nous avons eu beaucoup de difficultés à le recueillir. C'est le cas du moyen de transport du patient pour se rendre à l'hôpital. Il n'était renseigné que sur l'observation d'entrée des urgences remplie par l'infirmière d'organisation et d'accueil (IOA). Seules les observations des IOA de l'hôpital du CHU Félix Guyon avaient bien recueilli cette donnée. Dans les autres hôpitaux, cette variable n'était pas ou peu recueillie.

La notion d'automédication ou non a été sous-estimée car n'apparaissait pas systématiquement dans les observations. L'information était souvent retrouvée dans le courrier rédigé par le médecin traitant, pas toujours disponible dans les dossiers médicaux.

La possession d'une couverture sociale à jour (sécu ; CMU) n'était pas une donnée présente dans le dossier médical. Il a fallu faire appel au directeur du bureau des admissions de chaque hôpital. Nous n'avons pu obtenir cette information concernant les patients hospitalisés à l'hôpital de Saint Pierre.

6.3.3.2. Biais de classement

Notre étude étant rétrospective, elle présentait un biais de classement différentiel lié au recueil des informations.

Par exemple, la classification des patients comme ayant une insuffisance rénale aigüe selon les critères de RIFLE a été difficile. Selon la classification de RIFLE, les patients insuffisants rénaux aigus sont définis par au moins un critère parmi :

- Une augmentation de la créatininémie à plus de 3 fois la normale
- Une diminution du débit de filtration glomérulaire à plus de 75 % de la normale
- Une créatininémie $> 353.6 \mu\text{mol/L}$
- Une oligurie à moins de 300 ml/kg/h sur 24h ou une anurie de plus de 12h.

Nous n'avons pu utiliser comme critère la variation de la créatininémie ou du débit de filtration glomérulaire à l'état stable du patient, antérieur à la contraction de la leptospirose, car ce paramètre était rarement disponible dans les dossiers médicaux.

Nous avons donc seulement pu définir comme insuffisants rénaux ceux ayant une créatininémie $> 353.6 \mu\text{mol/L}$ et/ou la présence d'une oligo-anurie. Ainsi il est fortement probable que des patients qui

auraient pu être définis comme insuffisants rénaux aigus par la classification de RIFLE n'aient pas été classés en tant que tels dans notre recueil.

De même, des patients atteints de leptospirose n'ont pu être inclus dans l'étude. Il s'agit des patients confirmés par des sérologies de type ELISA positive mais avec des PCR leptospirose (sang ou urine) négative. Nous avons choisi de définir un cas de leptospirose confirmé par une PCR sang ou urine positive et non par un test MAT positif comme le voudrait les recommandations de l'OMS dans le but d'obtenir une population uniforme et certaine.

6.3.3.3 Biais de sélection

Il faut souligner aussi la présence d'un biais de sélection évident lié au fait que tous nos patients inclus sont des patients hospitalisés. Les patients ayant contracté des formes bénignes de leptospirose sont donc exclus de notre étude.

6.4. Résultats à discuter

6.4.1. Les patients ayant des délais plus longs, font ils partie des leptospiroses graves ?

Nos résultats montrent que le délai thérapeutique (> 4 jours) n'est pas un facteur associé aux cas de leptospirose graves. Il en est de même si l'on scinde le délai thérapeutique et que l'on regarde le délai entre l'apparition des symptômes et la 1^e consultation ou le délai entre la 1^e consultation et l'initiation du traitement.

On s'attendait à retrouver le délai comme étant un facteur de gravité. Un délai thérapeutique de plus de 2 jours avait été retrouvé comme étant associé à la gravité dans l'étude réalisée en Nouvelle Calédonie. ($p = 0.0013$) et un délai thérapeutique de plus de 10 jours dans l'étude réalisée en Guadeloupe ($p = 0.01$). Dans ces 2 études, les patients étaient considérés comme sévères s'ils avaient au moins un des critères suivants :

- Une insuffisance rénale aigue avec recours à la dialyse
- La nécessité d'une ventilation mécanique
- Le décès

L'étude de Nouvelle Calédonie avait en plus comme autres facteurs de sévérité :

- Le recours à une transfusion
- La survenue d'une hémorragie intra alvéolaire
- Un état de choc avec nécessité d'utilisation de drogues vaso-actives.

Nos critères étaient plus étendus, ceci pouvant expliquer cette différence. De plus ces études comportaient respectivement 176 et 102 patients, la nôtre n'ayant que 98 patients. Toutefois, une étude récente a réussi à corréler ce délai avec la gravité avec seulement 16 patients (35).

Par contre d'autres études ont montré que le délai n'était pas associé à la mortalité, mais elles exploraient le délai d'admission à l'hôpital, et non spécifiquement le délai thérapeutique. Ainsi, ce

délai n'était pas associé à la mortalité de la leptospirose s'il était supérieur à plus de 5 jours ($p = 0.013$) dans une étude Martiniquaise (55) et s'il était supérieur à plus de 4 jours dans une étude thaïlandaise (29).

6.4.2. L'accès à l'hôpital n'influence pas sur le délai du système de soins.

Les patients se trouvant à plus de 16 km de l'hôpital le plus proche (soit environ plus de 21 minutes) n'avaient pas plus de retard à l'initiation du traitement que ceux habitant plus près de l'hôpital.

Nous n'avons pas trouvé d'études comparables sur le délai lié au système de soins concernant une pathologie infectieuse aigue.

Néanmoins, nous citons cette étude danoise réalisée en 2011 (64) sur les facteurs patients et soignant liés au retard diagnostic des cancers afin d'apporter des pistes de réflexion sur les facteurs associés au délai du système de soins.

334 médecins généralistes et leurs 1525 patients nouvellement diagnostiqués comme atteints d'un cancer ont été soumis à un questionnaire recherchant le déterminant des délais patient et système de soins retardant la prise en charge des cancers.

Aucun facteur lié au médecin généraliste (l'ancienneté, l'organisation pratique, le nombre de consultation par jour, le niveau d'épuisement, la formation continue) n'était associé au retard de prise en charge. Il n'existe pas de différence significative quant au délai patient entre les hommes et les femmes médecins. De même concernant le délai lié au système de soins, il n'était pas plus long chez les femmes. Les patients ayant consulté des médecins généralistes qui les suivaient depuis peu de temps avaient un délai lié au système de soins plus important.

Nous n'avons pas recherché pour notre travail les facteurs liés au médecin généraliste.

Cela pourrait faire le sujet d'une autre étude où les médecins généralistes ayant vu en 1^e consultation les patients atteints de leptospirose serait interrogés par un investigateur à partir d'un questionnaire standardisé.

6.5. Implication en santé publique : intérêt du test de dépistage rapide en cabinet de médecine générale.

Le lepto-dipstick est un test de dépistage rapide de la leptospirose sur bandelette. Des antigènes de *Leptospira biflexa* sont fixés sur la bandelette sur lesquels peuvent se lier les anticorps anti-leptospires IgM présents dans le sang des patients atteints. Cette fixation provoque une coloration de la bandelette. Ce test à l'avantage de pouvoir donner un résultat rapide. (65)

En revanche, sa sensibilité (25%) et sa spécificité (85%) sont bien plus basses que le test ELISA réalisé au laboratoire et son coût reste élevé (66).

Un lepto-dipstick positif doit être systématiquement confirmé par une sérologie ELISA.

Nous nous sommes interrogés sur son intérêt d'utilisation en cabinet de médecine générale, puisqu'il présente l'avantage de pouvoir être utilisé au coup par coup et d'avoir une réponse rapide. Ainsi le délai thérapeutique serait écourté.

Hors nous avons vu dans notre étude qu'un délai thérapeutique long ne semblait pas aggraver le pronostic de la leptospirose.

Le lepto-dipstick n'a donc pas grand intérêt à être utilisé en médecine de ville et ce d'autant que les recommandations de l'HAS vont en ce sens (67). Ceci est d'autant plus vrai que nous nous situons dans un territoire où la leptospirose reste d'incidence relativement basse (<10 pour 100 000/an) avec un faible nombre de cas suspects potentiels par médecin généraliste.

7) CONCLUSION

La leptospirose est un problème de santé publique à l'île de la Réunion. Notre étude a montré que le délai thérapeutique peut être retardé en cas d'apparition des symptômes en dehors de la période épidémique. Il faut donc penser à la leptospirose toute l'année à la Réunion, y compris en dehors de la saison des pluies.

Nous avons aussi mis en évidence que le délai thérapeutique bien qu'allongé, n'était pas lié aux cas de leptospirose grave. Ainsi l'utilisation de test diagnostic rapide en cabinet de médecine générale présenterait peu d'intérêt.

8) ANNEXES

Annexe 1 : Tableaux des variables recueillies

Caractéristiques sociodémographiques	
Genre	Masculin / Féminin
Age	En année
Adresse du patient	Nom de rue/ code postal/ ville
Nom de l'hôpital d'accueil	
Nom de l'hôpital secondaire si transfert	
Adresse de l'hôpital	Nom de rue/ code postal/ ville
Nom du service	
Nom du médecin traitant	
Adresse du médecin traitant	Nom de rue/ code postal/ ville
Couverture sociale	Sécurité sociale/CMU/ Mutuelle
Isolement	OUI/NON
Appartenance à une minorité	OUI/NON
Métier du patient	
Moyens de transports	Propre moyen/ambulance, pompiers, SMUR
Type de Premier recours	
Automédication	OUI/NON
Pharmacie	OUI/NON
Médecin traitant	OUI/NON
Autre médecin généraliste	OUI/NON
Hôpital	OUI/NON
Comorbidités	
Age > 60 ans	OUI/NON
Diabète	OUI/NON
Ethylisme chronique	OUI/NON
Tabagisme actif	OUI/NON
Cirrhose	OUI/NON
Insuffisance rénale chronique	OUI/NON
Cancer	OUI/NON
Immunodépression	OUI/NON

Clinique	
Symptômes initiaux	
Symptômes apparus au cours de maladie	
Fièvre	OUI/NON
Asthénie	OUI/NON
Myalgie	OUI/NON
Troubles digestifs	OUI/NON
Ictère	OUI/NON
Toux	OUI/NON
Dyspnée	OUI/NON
Hémoptysie	OUI/NON
Auscultation pulmonaire anormale	OUI/NON
Syndrome hémorragique	OUI/NON
Hémorragie intra-alvéolaire	OUI/NON
Oligurie	OUI/NON
Délai	
Date d'apparition des premiers symptômes	JJ/MM/AAAA
Consultation du médecin traitant ?	OUI/NON
Si oui : Date de consultation chez le médecin traitant	JJ/MM/AAAA
Date de consultation aux urgences, si 1e consultation	JJ/MM/AAAA
Date d'admission à l'hôpital	JJ/MM/AAAA
Date de sortie de l'hospitalisation	JJ/MM/AAAA
Date de début du traitement	JJ/MM/AAAA
Diagnostic évoqué par le premier recours	leptospirose / autres pathologies
Examens diagnostiques réalisés	
PCR sang leptospirose	OUI/NON
Positivité de la PCR sang leptospirose	OUI/NON
PCR urine leptospirose	OUI/NON
Positivité de la PCR urine leptospirose	OUI/NON
Test ELISA	OUI/NON
Positivité du Test ELISA	OUI/NON
Valeurs biologiques extrêmes durant l'hospitalisation	
ALAT valeur Max	UI/L
Bilirubine libre valeur Max	µmol/L
TP valeur Minimal	%
Créatininémie Max avant dialyse (si dialyse)	µmol/L
Hémoglobine minimale	g/dL
Globule blanc valeur maximale	G/L
Plaquettes valeur minimales	mm ³
CPK valeur maximale	UI/L
CRP maximale	mg/dl
Procalcitonine maximale	

Examen paraclinique	
Infiltrat radiologique	OUI/NON
Recours à des stratégies thérapeutiques réanimatoire	
Recours à la transfusion	OUI/NON
Culot Globulaire Rouge (CGR)	OUI/NON
Culot Plaquettaire (CUP)	OUI/NON
Culot plasma (PFC)	OUI/NON
Hypotension	OUI/NON
Nécessité de remplissage vasculaire	OUI/NON
Recours à des amines vasoactives	OUI/NON
Etat de choc	OUI/NON
Nécessité d'oxygénothérapie	OUI/NON
Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA)	OUI/NON
Recours à une ventilation mécanique	OUI/NON
Recours à la Dialyse	OUI/NON
Nombre de jours de dialyse	Jours
Evolution	
Décès	OUI/NON
Guérison	OUI/NON
Séquelles	OUI/NON
Hospitalisation en Réanimation ou aux Soins Continus	OUI/NON
Nombre de jours d'hospitalisation en réanimation ou aux Soins Continus	Jours

9) **BIBLIOGRAPHIE**

1. Leptospirose institut pasteur [Internet]. Institut Pasteur. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/leptospirose>
2. Postic D, Baranton G. Leptospire. [Httpwwwempremiumcomdocelecubordeauxfrdatatraitesbioemb-47212](http://www.empremium.com/docelecubordeauxfrdatatraitesbioemb-47212) [Internet]. 16 mai 2007 [cité 22 oct 2015]; Disponible sur: <http://www.empremium.com.docelec.ubordeaux.fr/article/60997/resultatrecherche/7>
3. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique [Internet]. 2005 [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapportspublics/054000259.pdf>
4. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 4 janv 2001;14(2):296- 326.
5. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis.* déc 2003;3(12):757- 71.
6. Jaulhac B, de Martino S, Le Brun C. Chapitre 37 - Bactéries spiralées. In: *Bactériologie Médicale (2e édition largement revue et actualisée)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2011 [cité 30 janv 2017]. p. 475- 505. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294096686000378>
7. Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-u-Bordeauxfrdatatraitesmc08-56976](http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/688042/resultatrecherche/1) [Internet]. 31 janv 2012 [cité 22 oct 2015]; Disponible sur: <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/article/688042/resultatrecherche/1>
8. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect.* 1 avr 2011;17(4):494- 501.
9. Cell aggragation : a mechanism of pathogenic leptospira to survive in fresh water [Internet]. [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: <http://revistes.iec.cat/index.php/IM/article/viewFile/9442/9439>
10. Pagès F, Larrieu S, Simoes J, Lenabat P, Kurtkowiak B, Guernier V, et al. Investigation of a leptospirosis outbreak in triathlon participants, Réunion Island, 2013. *Epidemiol Infect.* févr 2016;144(3):661- 9.
11. Point épidémiologique leptospirose Réunion 2012 [Internet]. [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: http://www.ars.oceanindien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/Veille_et_securite_sanitaire/Gestion_de_crise_sanitaire/CIRE/Dossiers_thematiques/Leptospirose/13_2012_PE_Leptospirose_Run.pdf
12. Faine S. Virulence in *Leptospira*. I: Reactions of Guinea-pigs to Experimental Infection with *Leptospira icterohaemorrhagiae*. *Br J Exp Pathol.* févr 1957;38(1):1- 7.
13. Merien F, Truccolo J, Baranton G, Perolat P. Identification of a 36-kDa fibronectin-binding protein expressed by a virulent variant of *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae. *FEMS Microbiol Lett.* 1 avr 2000;185(1):17- 22.
14. Fraga TR, Isaac L, Barbosa AS. Complement Evasion by Pathogenic *Leptospira*. *Front Immunol* [Internet]. 2016 [cité 4 févr 2017];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2016.00623/abstract>

15. Haute Autorité de Santé (HAS). Rapport d'évaluation technologique : Diagnostic biologique de la leptospirose [Internet]. [cité 22 oct 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_rapport_devaluation_2011-08-05_12-35-31_268.pdf
16. Desvars A, Gigan J, Hoarau G, Gérardin P, Favier F, Michault A. Seroprevalence of Human Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) Assessed by Microscopic Agglutination Test on Paper Disc-Absorbed Whole Blood. *Am J Trop Med Hyg.* 12 janv 2011;85(6):1097- 9.
17. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory-Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. *Clin Infect Dis.* 12 janv 2001;33(11):1834- 41.
18. Musso D, Lascola B. Diagnostic biologique de la leptospirose. [Httpwwwem-Premiumcomdocelec-Bordeauxfrdatarevues1773035X0043044939](http://www.empremium.com/doi/full/10.1016/j.annepid.2013.02.004) [Internet]. 4 févr 2013 [cité 23 oct 2015]; Disponible sur: <http://www.empremium.com.docelec.ubordeaux.fr/article/785476/resultatrecherche/1>
19. De Silva NL, Niloofa M, Fernando N, Karunanayake L, Rodrigo C, De Silva HJ, et al. Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. *Int Arch Med.* 2014;7:31.
20. Dai B, Xiao J, Shen C. Identification of pathogenic leptospires by recombinant DNA probes. *Chin Med Sci J Chung-Kuo Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih.* déc 1994;9(4):209- 14.
21. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico [Internet]. [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001706X05001865>
22. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0003898.
23. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin J-P, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med.* 17 juill 2007;33(11):1959- 66.
24. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 10 janv 2013 [cité 17 juin 2015];7(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3542117/>
25. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, Albuquerque JOM, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2008;79(6):911- 4.
26. Mikulski M, Boisier P, Lacassin F, Soupé-Gilbert M-E, Mauron C, Bruyere-Ostells L, et al. Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 avr 2015;34(4):687- 95.
27. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chenebault JM, Cottin J, Fanello S, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect.* sept 2008;57(3):171- 8.
28. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* déc 2015;21(12):2221- 4.

29. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis.* mars 2002;6(1):52- 9.
30. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality. *Clin Infect Dis.* 9 janv 1997;25(3):720- 4.
31. Marotto PCF, Ko AI, Murta-Nascimento C, Seguro AC, Prado RR, Barbosa MC, et al. EARLY IDENTIFICATION OF LEPTOSPIROSIS-ASSOCIATED PULMONARY HEMORRHAGE SYNDROME BY USE OF A VALIDATED PREDICTION MODEL. *J Infect.* mars 2010;60(3):218- 23.
32. Dassanayake DL, Wimalaratna H, Nandadewa D, Nugaliyadda A, Ratnatunga CN, Agampodi SB. Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: An observational study. *BMC Infect Dis.* 13 janv 2012;12:4.
33. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65- 97.
34. Truccolo J, Serais O, Merien F, Perolat P. Following the course of human leptospirosis: evidence of a critical threshold for the vital prognosis using a quantitative PCR assay. *FEMS Microbiol Lett.* 13 nov 2001;204(2):317- 21.
35. Lindow JC, Wunder EA, Popper SJ, Min J, Mannam P, Srivastava A, et al. Cathelicidin Insufficiency in Patients with Fatal Leptospirosis. *PLoS Pathog* [Internet]. 3 nov 2016 [cité 25 févr 2017];12(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094754/>
36. Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis.* févr 2010;16(2):331- 4.
37. WHO | Leptospirosis [Internet]. WHO. [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/leptospirosis/en/>
38. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS. Studying Risk Factors Associated with Human Leptospirosis. *J Glob Infect Dis.* 2014;6(1):3- 9.
39. Guidugli F, Castro AA, Atallah AN. Antibiotics for treating leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001306.
40. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 5 déc 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008264.pub2/abstract>
41. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(6):e0003866.
42. Naing C, Reid SA, Aung K. Comparing antibiotic treatment for leptospirosis using network meta-analysis: a tutorial. *BMC Infect Dis.* 5 janv 2017;17(1):29.
43. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard COR, Callender J. Penicillin Therapy in Icteric Leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg.* 10 janv 1988;39(4):388- 90.

44. Daher EF, Silva GB, de Abreu KLS, Mota RMS, Batista DV, Rocha NA, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther.* 1 août 2012;37(4):420- 5.
45. Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, Bruce M, Bolin CA, Austin CC, et al. Outbreak of Leptospirosis among Triathlon Participants and Community Residents in Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis.* 15 juin 2002;34(12):1593- 9.
46. Les déterminants du délai de diagnostic de la tuberculose dans les pays aux ressources limitées - 1-s2.0-S0398762011004299-main.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2016]. Disponible sur: <http://ac.els-cdn.com/doi/abs/10.1016/j.ijid.2016.05.012>
47. Agence Régionale de Santé Océan Indien [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: http://www.ars.oceanindien.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/Internet/2016_Actualites/leptospirose/12_2016_PE_lepto_Reunion.pdf
48. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J.* 2 janv 2013;6(1):8- 14.
49. LES CATEGORIES SOCIOPROFESSIONNELLES (CSP) [Internet]. [cité 20 janv 2016]. Disponible sur: <http://aehsc.chez.com/csp.htm>
50. L'isolement social et le sentiment de solitude des aînés - précisions et pistes d'intervention [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ucp-asbl.be/analyses2012/201210.pdf>
51. «Médicaments sans ordonnance : les bons et les mauvais !» par le professeur J.-P. GIROUD - main.pdf [Internet]. [cité 27 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.em-premium.com/doi/abs/10.1016/j.ijid.2016.05.012>
52. Pharmacovigilance, risk and adverse effects of self-medication [Internet]. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <https://sci-hub.cc/10.1016/j.jtherap.2016.02.012>
53. Desvars A, Jégo S, Chiroleu F, Bourhy P, Cardinale E, Michault A. Seasonality of Human Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean) and Its Association with Meteorological Data. *PLoS ONE* [Internet]. 31 mai 2011 [cité 6 janv 2017];6(5). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3105052/>
54. Prabhu M, Valsalan R, Ks N, Ramachandran B. Prognostic markers and out comes in severe leptospirosis in a tertiary care hospital from south India. *Int J Infect Dis.* mars 2010;14, Supplement 1:e389.
55. Strobel M, de La Vareille B, Chevallier J, Coquard JL, Arnaud JP, Lacave J, et al. La leptospirose en Guadeloupe. Aspects cliniques, biologiques et épidémiologiques. *Médecine Mal Infect.* juin 1992;22(6-7):648- 51.
56. Soares TSM, Latorre M do RD de O, Laporta GZ, Buzzar MR. Spatial and seasonal analysis on leptospirosis in the municipality of São Paulo, Southeastern Brazil, 1998 to 2006. *Rev Saúde Pública.* avr 2010;44(2):283- 91.
57. Jesus MS de, Silva LA, Lima KM da S, Fernandes OCC. Cases distribution of leptospirosis in City of Manaus, State of Amazonas, Brazil, 2000-2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* déc 2012;45(6):713- 6.

58. Wuthiekanun V, Sirisukkarn N, Daengsupa P, Sakaraserane P, Sangkakam A, Chierakul W, et al. Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. *Emerg Infect Dis.* janv 2007;13(1):124- 6.
59. DebMandal M, Mandal S, Pal NK. Serologic evidence of human leptospirosis in and around Kolkata, India: a clinico-epidemiological study. *Asian Pac J Trop Med.* déc 2011;4(12):1001- 6.
60. Doudier B, Garcia S, Quennee V, Jarno P, Brouqui P. Prognostic factors associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* avr 2006;12(4):299- 300.
61. Romay-Barja M, Cano J, Ncogo P, Nseng G, Santana-Morales MA, Valladares B, et al. Determinants of delay in malaria care-seeking behaviour for children 15 years and under in Bata district, Equatorial Guinea. *Malar J.* 31 mars 2016;15:187.
62. Chukwuocha UM, Okpanma AC, Nwakwuo GC, Dozie INS. Determinants of delay in seeking malaria treatment for children under-five years in parts of South Eastern Nigeria. *J Community Health.* déc 2014;39(6):1171- 8.
63. Insee analyses accès aux soins à la Reunion [Internet]. [cité 6 déc 2016]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/version-html/2422206/re_ina_19.pdf
64. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. General practitioner characteristics and delay in cancer diagnosis. a population-based cohort study. *BMC Fam Pract.* 26 sept 2011;12:100.
65. La Leptospirose: Une Zoonose Sous Surveillance En Nouvelle-Calédonie Et Dans Le Pacifique - ScienceDirect [Internet]. [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com.docelec.u-bordeaux.fr/science/article/pii/S1773035X05800280>
66. Effler PV, Bogard AK, Domen HY, Katz AR, Higa HY, Sasaki DM. Evaluation of eight rapid screening tests for acute leptospirosis in Hawaii. *J Clin Microbiol.* avr 2002;40(4):1464- 9.
67. Diagnostic biologique de la leptospirose - Note de cadrage - diagnostic_biolgique_de_la_leptospirose_-_note_de_cadrage.pdf [Internet]. [cité 4 févr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biolgique_de_la_leptospirose_-_note_de_cadrage.pdf

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

IDENTIFICATION DES DETERMINANTS DU DELAI THERAPEUTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEPTOSPIROSE : ETUDE RETROSPECTIVE SUR 98 CAS A LA REUNION EN 2014-2015

RESUME

La leptospirose est un problème de santé publique à l'île de la Réunion. Des études ont montré que le délai thérapeutique de la leptospirose pouvait être un facteur lié à sa gravité.

Objectif : Le but de l'étude est d'identifier les déterminants du délai thérapeutique chez les patients atteints de leptospirose afin de raccourcir ce délai et de limiter les cas de leptospirose grave.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique menée à l'île de la Réunion dans 4 centres hospitaliers. 98 cas de leptospirose ont été inclus entre 2014 et 2015. Les caractéristiques socio-économiques, démographiques, et médicales ont été recueillies à partir des dossiers médicaux afin de savoir si elles influençaient le critère de jugement principal : la durée du délai thérapeutique. Ce délai était défini comme étant le temps écoulé entre l'apparition des symptômes et l'initiation du traitement antibiotique.

Résultats : Sur 98 patients inclus, 92 étaient des hommes, 6 étaient des femmes. L'âge moyen était de 46 ans. Le délai thérapeutique médian était de 4 jours (1^e interquartile de 2 jours ; 3^e interquartile de 5 jours). Aucune caractéristique socio-économique n'a été retrouvée comme étant liée à un délai thérapeutique plus long. Les patients dont le début des symptômes survenait en dehors de la période épidémique avaient un risque majoré d'avoir un délai thérapeutique allongé (OR 2,8 [1,08-7,3] ; p = 0.04). Par contre, le délai thérapeutique n'a pas été retrouvé comme étant un facteur lié à la gravité dans notre étude.

Conclusion : Le délai de prise en charge pour leptospirose n'est pas associé à la gravité de la maladie. De manière intéressante, ce délai est majoré en saison sèche. Le diagnostic de leptospirose doit être évoqué même en dehors de la saison des pluies (période épidémique).

MOTS CLES : Leptospirose – Délai thérapeutique – Déterminants – Réunion

ABSTRACT

Leptospirosis is a public health problem in the Reunion island. Studies have shown that the therapeutic delay of leptospirosis may be a factor related to its severity.

Objective: The purpose of the study is to identify the determinants of therapeutic delay in patients with leptospirosis in order to shorten the delay and limit severe leptospirosis.

Methods: This is a multicenter retrospective study carried out on the Reunion Island in 4 hospitals. 98 cases of leptospirosis were included between 2014 and 2015. Socio-economic, demographic, and medical characteristics were collected from medical records to determine whether they influenced the primary outcome measure: duration of therapeutic delay. This time was defined as the time elapsed between the onset of symptoms and initiation of antibiotic therapy.

Result: Of the 98 patients included, 92 were men, 6 were women. The average age was 46 years. The median therapeutic delay was 4 days (the interquartile of 2 days, the 3rd interquartile of 5 days). No socio-economic characteristics were found to be linked to a longer therapeutic delay. Patients whom onset of symptoms occurred outside the epidemic period were at increased risk of having an extended therapeutic delay (OR 2.8 [1.08-7.3], p = 0.04). Nevertheless, the therapeutic delay was not found to be a severity factor in our study.

Conclusion: The therapeutic delay for leptospirosis is not associated with the severity of the disease. Interestingly, this delay is increased in the dry season. The diagnosis of leptospirosis must be evoked even outside the rainy season (epidemic period).

KEYWORDS: Leptospirosis – Delayed diagnosis – Determinants – Reunion Island