



HAL
open science

Facteurs distinctifs entre leptospirose et dengue à la prise en charge initiale hospitalière en contexte endémo-épidémique

David Hirschinger

► **To cite this version:**

David Hirschinger. Facteurs distinctifs entre leptospirose et dengue à la prise en charge initiale hospitalière en contexte endémo-épidémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02863769

HAL Id: dumas-02863769

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02863769>

Submitted on 10 Jun 2020

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
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020

Thèse n°3029

Thèse pour l'obtention de
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 17 avril 2020

Par **David HIRSCHINGER**

Né le 21 novembre 1989 à Haguenau

Facteurs distinctifs entre leptospirose et dengue à la prise en charge initiale hospitalière en contexte endémo-épidémique.

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY

RAPPORTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE,
Président

Madame la Professeur Catherine MARIMOUTOU,
Juge

Monsieur le Docteur Antoine BERTOLOTTI,
Juge

Monsieur le Docteur Rodolphe MANAQUIN,
Juge

Titre : Facteurs distinctifs entre leptospirose et dengue à la prise en charge initiale hospitalière en contexte endémo-épidémique.

Contexte : La leptospirose est une maladie potentiellement grave mais pouvant être aisément confondue à sa phase initiale avec une dengue. Il y a alors un risque de retard de diagnostic et de mise sous traitement antibiotique pouvant potentiellement favoriser l'évolution vers des formes graves.

Objectif : Identifier les facteurs associés au diagnostic de leptospirose à la prise en charge initiale en secteur hospitalier, comparativement aux cas de dengue.

Matériel et méthodes : Une étude cas-témoins multicentrique portant sur les hôpitaux de La Réunion, a été menée pendant l'épidémie de dengue 2018-2019. Les données clinico-biologiques de l'évaluation initiale hospitalière ont été comparées dans une analyse bivariée et une analyse multivariée.

Résultats : Un total de 100 cas de leptospirose (PCR ou sérologie positive) et 201 cas de dengue (PCR, sérologie ou test rapide positive) ont été inclus, avec respectivement un âge médian de 50 (IQR 35-60) vs 53 ans (30-73). Le sexe ratio M/F était de 10,1 pour le groupe leptospirose et 1,1 pour le groupe dengue ($p < 0,001$). En analyse multivariée, le paramètre le plus discriminant était la CRP. Une CRP > 50 mg/l permettait de distinguer une leptospirose avec un odds ratio ajusté sur l'âge et le sexe de 456 (IC95% : 99–2093 ; $p < 0,001$) une sensibilité de 94% (IC95% : 0,88-0,97), une spécificité de 95,5% (IC95% : 0,92-0,98).

Conclusion : La CRP constitue un test d'orientation fiable et rapide à obtenir, pour aider à distinguer les cas de leptospirose des cas de dengue en contexte endémo-épidémique.

Mots Clés : leptospirose ; dengue ; diagnostic ; protéine C-réactive ; Ile de La Réunion.

Title: Distinction between leptospirosis and dengue fever at hospital admittance: a case control study in an epidemic area

Background: Leptospirosis is a potentially serious disease but can be easily confused with dengue fever (DF). Hence, there is a risk of delayed diagnosis and delayed antibiotic treatment initiation which can potentially promote the progression to severe forms.

Objective: Identifying predictive factors for the diagnosis of leptospirosis compared to dengue fever.

Methods: Case-control study comparing confirmed leptospirosis to DF cases at hospital admittance using bivariate and multivariate analysis.

Results: One hundred leptospirosis and 201 DF cases were included. In multivariate analysis, the most discriminating parameter was CRP for which a threshold of 50 mg/L, had a sensitivity of 94% (95%CI: 0.88–0.97) and specificity of 95% (95%CI: 0.92–0.98). The positive and negative likelihood ratio was respectively 21 (95%CI: 11–40) and 0.06 (IC95:0.03–0.14).

Conclusion: CRP is a quick and reliable orientation test to help distinguish leptospirosis from dengue fever.

Keywords : leptospirosis; dengue fever; diagnosis; C-reactive protein; Reunion island

REMERCIEMENTS :

Au Président de jury, Mr le Professeur CAZANAVE :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail. Je vous remercie pour le temps que vous y aurez consacré. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Mr le Docteur Loïc RAFFRAY :

Vous avez accepté de me soutenir dans ce travail. Je vous adresse ma plus profonde gratitude pour votre disponibilité, vos conseils avisés et un soutien indéfectible. Je vous prie de recevoir ma plus profonde admiration.

A Monsieur le Docteur Patrick GERARDIN :

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour votre rapport. Merci pour le temps que vous avez consacré à la lecture et à la critique de ce travail. Je vous prie de croire en ma profonde et sincère reconnaissance.

A Madame la Professeur Catherine MARIMOUTOU :

Je vous adresse mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir ma profonde et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Antoine BERTOLOTTI :

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail, ainsi que pour le temps que cela vous aura demandé. Veuillez croire en l'expression de ma profonde et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Rodolphe MANAQUIN :

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A mes parents, Sheila et Jérôme, pour leur soutien inconditionnel durant ces longues études jusqu'à ces derniers mois.

A mon petit frère, Nicolas, pour m'avoir apporté ton soutien réconfortant durant ta visite à Noël.

Au reste de la grande famille, je ne peux hélas pas tous vous énumérer mais vous êtes tous d'un grand réconfort pour moi.

A Raphaëlle, mon amour, malgré l'épreuve de la distance, tu es restée le pilier de ma vie et je nous promets un avenir radieux ensemble.

A mes colocataires de Terre Rouge (Martin, Guillaume, Alix et Samir) : Merci de m'avoir supporté pendant ces rudes mois. Vous êtes géniaux.

A l'équipe d'infectiologie de St Pierre, mes co-internes (Digé, Pierre Luc et Cloé) et médecins (Patrice Poubeau, Aurélie Foucher, Yatrika Koumar, Cécile Saint-Pastou, Cécile Levin et Fanny Andry). Ce dernier stage m'a définitivement conforté dans mon choix de spécialité.

Aux différentes équipes hospitalières rencontrées durant mon internat, tout particulièrement l'équipe de Périgueux et Ludivine Rolland qui m'a offert le privilège de la rejoindre dans son équipe.

A mes amis de Strasbourg : Jean-Baptiste, Antoine, Matthieu, Bénédicte, Joris et Jordan et al. pour de très belles années d'études dans cette chère capitale alsacienne.

A Zelda, un petit rayon de soleil.

TABLE DES MATIERES :

GLOSSAIRE	1
I. INTRODUCTION	2
A. Introduction générale	2
B. LA LEPTOSPIROSE.....	3
1. Historique :	3
2. Caractéristiques bacteriologiques :	3
3. Epidémiologie mondiale et réunionnaise :	4
a) Epidémiologie mondiale :	4
b) Epidémiologie française :	4
c) Epidémiologie réunionnaise :	4
d) Sexe ratio homme/femme ;	5
4. Physiopathologie de la leptospirose :	5
5. Transmission.....	6
6. Méthodes diagnostiques biologiques	8
7. Symptomatologie	8
8. Evolution et pronostic :	9
9. Traitement :	10
10. Prévention et vaccination	10
C. LA DENGUE :	11
1. Historique	11
2. Caractéristiques virales :	11
3. Epidémiologie mondiale et réunionnaise :	11
a) Epidémiologie mondiale :	11
b) Epidémiologie réunionnaise :	13
4. Physiopathologie de la dengue sévère :	15
5. Transmission :	16
6. Méthodes diagnostiques biologiques :	16
7. Symptomatologie :	17
8. Evolution et pronostic :	17
9. Traitement :	17
10. Prévention et vaccination :	17
D. Le risque de confondre une leptospirose avec une dengue	19
1. Des cas inaperçus de leptospiroses durant les épidémies de dengue.....	19
2. Un risque d'augmentation de mortalité de la leptospirose durant les épidémies de dengue ?	19
3. Le risque de co-infection dengue et leptospirose.	21
4. Méthodes de diagnostiques biologiques directes, avantages et limites :	21

a)	La PCR :	22
b)	Test Immuno chromatographique	22
(1)	Dengue	22
(2)	Test de diagnostic rapide (TDR) pour la leptospirose.	22
c)	Limites de ces examens	23
5.	Cas clinique :	24
6.	Données clinico-biologiques de différenciation entre leptospirose et dengue.	24
II.	OBJECTIFS :	26
III.	PARTIE 2 : Article en anglais et resultat complémentaire.	27
A.	Article en anglais (Format brief report)	27
B.	Résultats supplémentaires : Generation des modeles multivariés	38
1.	Generation de differents modeles multivariés.	38
2.	Resultats des differents modeles et comparaison de performance.	38
IV.	PARTIE 3 : DISCUSSION	42
A.	Interprétation des résultats – confrontation a la littérature.....	42
1.	Analyse bivariée.....	42
a)	Sexe ratio	42
b)	Temps avant consultation	42
c)	Constantes a l’admission	42
d)	Differences cliniques et Biologiques.....	43
(1)	Atteinte renale	43
(2)	Troubles hydro-electrolytiques.....	43
(3)	Atteinte respiratoire	44
(4)	Atteinte hepato-digestive	45
(5)	Atteinte hematologique	45
(6)	Atteinte musculaire	47
e)	Criteres en faveur d’une dengue	47
(1)	Cephalées	47
(2)	Arthro-myalgies.....	47
(3)	Eruption cutanée	47
(4)	Troubles de la coagulation	47
f)	CRP	48
2.	Analyse multivariee	49
a)	Variables significatives	49
(1)	Bilirubine.....	49
(2)	Leucocytes – PNN	49
(3)	CRP	49

B.	Forces et limites de l'étude.....	50
1.	Forces	50
a)	Critères d'inclusion	50
2.	Limites.....	51
a)	Caractere restrospectif	51
b)	Le risque de co-infection	52
c)	Exclusivite entre leptospirose et dengue	52
C.	Mise en pratique et perpective.....	52
1.	Mise en pratique locale et mondiale.....	52
2.	Perspectives futures.....	53
a)	Inclusion des facteurs de risque	53
b)	Inclusion d'autres maladies fébriles	53
V.	CONCLUSION :	54
VI.	REFERENCES:	55
VII.	ANNEXE	64
VIII.	SERMENT D'HIPPOCRATE	68

Liste des figures :

Figure 1 : Taux d'incidence annuel de la leptospirose à La Réunion par commune de résidence, surveillance 2004-2015.	5
Figure 2 : Représentation schématique du cycle de la leptospirose.	7
Figure 3 : Distribution géographique des cas de dengue reportés mondialement, Janvier à Février 2020.	12
Figure 4 : Distribution des cas de dengue autochtones déclarés par semaine de début des signes (DDS), La Réunion, S01/2018– S44/2019 (n = 24 837).....	14
Figure 5 : Répartition géographique des cas de dengue, épidémie 2018.....	15
Figure 6 : Nombre de cas déclarés de leptospirose survenus à La Réunion par année et taux de déclaration de 2002 à 2019.	21
Figure 7 : Présentation des courbes ROC des différents modèles	41

Liste des tableaux :

Tableau 1: Présentation des différents modèles d'analyses multivariées.....	39
Tableau 2 : Présentation des performances des différents modèles (résultats en pourcentage %).	40

GLOSSAIRE :

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien.

ALAT : Alanine aminotransferase.

ASAT : Aspartame aminotransférase.

CPK : Créatine phosphokinase.

CRP : C-réactive protéine.

DENV : Virus de la dengue.

DHF : Dengue haemorrhagic fever.

DSS : Dengue shock syndrome.

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay.

GGT : Gamma glutamyl transferase.

HLA : Human leukocyte antigen.

IL : Interleukine.

LPS : Lipopolysaccharide.

MAT : Test d'agglutination microscopique.

NS1 : Non-structural protein 1.

OR : Odds ratio.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PAL : Phosphatases alcalines.

PCR : Polymerase chain reaction.

PNN : Polynucléaires neutrophils.

RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction.

TLR : Toll like receptor.

TNF : Tumor necrosis factor.

TROD : Test rapide d'orientation diagnostic.

VPP : Valeur prédictive positive.

VPN : Valeur prédictive négative.

I. INTRODUCTION

A. INTRODUCTION GENERALE

La dengue fait partie de la liste non exhaustif des pathologies tropicales négligées de l'OMS (1). La leptospirose est-elle-même aussi qualifiée de pathologie négligée par la communauté savante (2). Ces pathologies dites « négligées » sont ainsi qualifiées car elles touchent principalement les populations les plus pauvres de la planète qui ne disposent pas d'un pouvoir politique suffisant pour développer une lutte sanitaire efficace.

Ces deux maladies infectieuses sont prévalentes dans les zones tropicales et subtropicales où elles représentent un problème majeur de santé publique. Elles sont décrites comme deux pathologies émergentes (3,4).

Leur potentiel léthal est lié de façon commune à une complexe interaction entre l'hôte et le pathogène (5,6).

Du fait de leur présentation clinique similaire à la phase aigüe, de nombreuses études ont soulevé la question du risque de présence de cas de leptospirose non diagnostiqués lors des épidémies de dengue (7–10).

Un risque d'augmentation de la mortalité de la leptospirose est donc possible par retard diagnostic et mise sous traitement antibiotique retardée, favorisant potentiellement l'évolution vers des formes graves de leptospiroses (11–13).

A La Réunion, la leptospirose est endémique de longue date (14). La dengue, après une longue période inter-épidémique est à nouveau rentrée dans un mode endo-épidémique avec une première percée en 2018 suivie d'une épidémie majeure en 2019 (15). Une nouvelle épidémie est en cours en 2020 (16).

L'arrivée de nouvelles vagues épidémiques de dengue renforce la problématique du besoin d'outils d'identification rapide des cas de leptospirose durant ces épidémies sur l'île de La Réunion, mais aussi plus généralement aux pays confrontés à ces pathologies qui ne disposent bien souvent pas d'un plateau technique comportant les outils performants de diagnostic biologique.

Ceci est le principal objectif de ce travail.

Durant cette introduction, nous allons commencer par des généralités concernant la leptospirose et la dengue, représenter leur fardeau respectif épidémiologique mondial et local. Nous finirons par une revue des publications concernant cette problématique de confusion entre les deux maladies.

B. LA LEPTOSPIROSE

1. HISTORIQUE :

La première description de signes cliniques de la leptospirose est attribuée au médecin allemand Weil en 1886. Le terme de « maladie de Weil » sera conservé pour différencier ce qui sera plus tard reconnu comme la leptospirose des autres causes de jaunisse et actuellement elle désigne la forme la plus sévère ictérique avec défaillances viscérales notamment respiratoire avec hémoptysie.

Elle sera cependant désignée à l'époque sous de multiples nom plutôt qu'une unique maladie : « fièvre des marécages », « fièvre d'automne », « fièvre des rats » ou « jaunisse hémorragique », préfigurant le caractère protéiforme de la symptomatologie de la leptospirose (17). L'agent de la leptospirose sera découvert en 1907 par Stimson (18). Le nom de *Leptospira* fut proposé par Noguchi en 1917 du fait de la forme spiralée de la bactérie. Le test d'agglutination microscopique (MAT) sera développé durant la première guerre mondiale par les Français Martin et Petit à l'institut Pasteur (19).

Sur l'île de La Réunion, la première épidémie attribuée à la leptospirose fut décrite chez des engagés indiens en 1868 à la rivière du Mât.

2. CARATERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES :

La bactérie responsable de la leptospirose appartient au genre *Leptospira*. Elle provient de l'ordre des Spirochètes (Spirochaetales) au même titre que les genres *Treponema* et *Borrelia*.

Traditionnellement, le genre *Leptospira* a été divisé en espèces saprophytes (souches environnementales non pathogènes) et en espèces pathogènes (souches isolées de l'homme ou d'animaux).

De nouvelles espèces sont encore découvertes comme *Leptospira mayottensis* à Mayotte en 2014 (20).

La méthode de classification dite traditionnelle repose sur des méthodes sérologiques, dépendantes des caractéristiques antigéniques de surface et en particulier sur la base de la structure du lipopolysaccharide (LPS). Plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupes ont été décrits. Celle-ci n'est pas toujours lié à la classification génomique.

Ainsi des sérovars appartenant au même séro groupe sont dispersés au sein de plusieurs espèces génomiques, et une même espèce peut comporter de nombreux sérogroupes. Un transfert horizontal inter-espèce d'un gène codant pour la synthèse du LPS pourrait expliquer la présence d'un même sérovar au sein de plusieurs espèces génomiques (21). Même si il y a une discordance entre la correspondance de sérotype et de l'espèce génétiquement déterminée, la classification sérologique reste largement utilisée dans les études épidémiologiques car elle est généralement associée à une affinité des sérovars pour des réservoirs animaliers spécifiques (Canicola et chien, Icterohaemorrhagiae et rat, Ballum et souris, etc.) (22).

Le séro groupe le plus fréquemment impliqué en pathologie humaine est Icterohaemorrhagiae et c'est celui qu'on retrouve principalement à La Réunion (23).

3. EPIDEMIOLOGIE MONDIALE ET REUNIONNAISE :

A) EPIDEMIOLOGIE MONDIALE :

La leptospirose est présente de façon ubiquitaire dans le monde. Les études les plus récentes retrouvent une incidence annuelle de plus de 1 million de cas (IC95 % : 434 000–1 750 000) avec une mortalité estimée autour de 60 000 patients (IC95 % : 23 800–95 900) par an dans le monde, soit une mortalité trois fois supérieure à celle de la dengue. La réelle incidence de la maladie est considérée comme largement sous-estimée (24).

C'est une pathologie émergente, du fait de plusieurs facteurs ; la multiplication des catastrophes naturelles telles les inondations ou les cyclones, le réchauffement climatique, l'augmentation des conditions socio-sanitaires fragiles facilitant la multiplication des nuisibles comme les rats (24).

B) EPIDEMIOLOGIE FRANÇAISE :

En France métropolitaine, l'incidence était d'environ 0,5 cas pour 100 000 habitants (soit environ 300 cas notifiés tous les ans) jusqu'en 2013. Depuis 2014, cette incidence a doublé pour avoisiner un cas pour 100 000 habitants (25).

La leptospirose représente la 1^{re} cause d'infection aiguë mettant en jeu le pronostic vital chez les voyageurs français au retour d'Asie du Sud-Est, devant la fièvre typhoïde et le paludisme (26).

Elle est 10 à 50 fois plus fréquente dans les régions ultra périphériques d'outre-mer, faisant de la France le pays industrialisé ayant le taux d'incidence le plus élevé (23). Le nombre de cas survenant dans ces territoires est d'environ 700 par an avec des incidences disparates. Ainsi, à Wallis-et-Futuna, il a été observé le taux d'incidence annuel le plus élevé au monde avec 1000 cas pour 100 000 habitants (25).

C) EPIDEMIOLOGIE REUNIONNAISE :

A La Réunion, les premiers cas signalés et confirmés de leptospirose datent de 1953, l'incidence était alors estimée à 4 cas pour 100 000 habitants. Actuellement, l'incidence annuelle moyenne est de 6 cas pour 100 000 habitants, ce qui est six fois plus élevé qu'en France métropolitaine. En comparaison avec les autres îles du Sud-Ouest de l'Océan Indien, le fardeau de la leptospirose est plus élevé qu'à l'île Maurice (2,5 cas pour 100 000 habitants), mais inférieur à celui de Mayotte (54 cas pour 100 000 habitants) (14). Nous ne disposons pas de données fiables pour Madagascar.

L'épidémiologie de la leptospirose est différente d'une année à l'autre selon la saison des pluies, avec un risque de contamination plus important au cours des années de fortes pluies (comme en 2010, ou en 2014 après Bejisa). Elle varie également selon les communes, les plus touchées étant les zones humides et agricoles de l'Est (**Figure 1**).

D'après une étude reprenant l'épidémiologie de la leptospirose réunionnaise de 2004 à 2015, la plupart des cas apportés (93%) sont hospitalisés et 33% d'entre eux passent par un service de réanimation/soins continus. Il était souvent retrouvé un facteur de risque d'exposition à la leptospirose comme des activités de loisir ou agricoles professionnelles, ainsi que l'habitat rural (27).

Une fois la bactérie à l'intérieur de l'organisme, il existe une rapide distribution hématogène dans l'ensemble des tissus via des adhésines, mais avec quelques organes de prédilection que sont le foie, le rein, le poumon et le système neurologique (ce qui se traduira cliniquement).

Plusieurs aspects pourraient expliquer le développement rapide des bactéries : la bactérie extra cellulaire échappe à l'immunité innée par sa capacité à résister à l'action des cellules phagocytaires (33) et à la neutralisation de l'action du complément (34).

Une des hypothèses physiopathologiques est que la reconnaissance des LPS de surface du leptospire par l'immunité innée via le TLR produit une activation de la cascade pro-inflammatoire Th1 produisant une réaction cytokinique (IL6, TNF- α) dont l'intensité pourra être délétère, au-delà de la virulence intrinsèque de la bactérie. Cette réponse immunitaire exagérée pourrait être dépendante de facteurs génétiques, ainsi un variant HLA (HLA-DQ6) pourrait être associé à un risque accru de développer une leptospirose sévère par la production d'un super-antigène (35).

La virulence de la bactérie elle-même est caractérisée par sa capacité à interagir et perturber les jonctions intercellulaires et les membranes endothéliales entraînant une hyperperméabilité capillaire et expliquant en partie les lésions des organes (36).

Le rein est un des organes cibles de la leptospirose, peut-être du fait de son habitat naturel dans les tubules rénaux des réservoirs animaux. Les lésions rénales se concentrent au niveau de la bordure en brosse entraînant une dysfonction tubulaire proximale responsable d'une perte potassique associée à une insuffisance rénale non anurique par néphrite interstitielle (37).

L'autre organe cible phare est le foie : la destruction des jonctions intra-hépatocytaires conduit à un reflux de la bilirubine des canalicules biliaires vers les vaisseaux sinusoides hépatiques menant à une cholestase intra-hépatique et à l'ictère (38).

Par analogie à l'atteinte rénale et hépatique, l'atteinte pulmonaire ne serait pas directement due à la bactérie en elle-même mais par sa capacité à désunir les cellules de l'épithélium pulmonaire et perturber ses échanges ioniques menant à l'œdème pulmonaire (36).

5. TRANSMISSION

La leptospirose est avant tout une zoonose où l'homme est un hôte « accidentel ». Dans le monde animal, il est classique de départager les porteurs « sains » qui constituent le réservoir pour le pathogène comme les rats et les porteurs sensibles potentiellement infectés comme le chien et le bétail représentant alors des hôtes accidentels.

Il existe un large spectre de manifestations entre une colonisation asymptomatique et une infection aigüe dépendant de l'hôte et du type de leptospire.

Lors de la contamination des petits mammifères, après une diffusion hématogène, les leptospires se logent dans leurs tubules rénaux sans pour autant créer de dégâts tissulaires pour l'hôte. Il s'ensuit une excrétion des leptospires potentiellement pathogènes dans les urines qui contaminent alors l'environnement principalement hydrique (marécages, eaux stagnantes, rivières etc.). Les leptospires peuvent survivre pendant plusieurs semaines sous la forme d'agrégats (un climat chaud et humide leur offre de meilleures conditions de survie), en attendant de gagner un nouvel organisme (**Figure 2**) (19).

Le rat brun (*Rattus Norvegicus*) est décrit comme le principal réservoir de la leptospirose. En effet, c'est un animal synanthrope infestant les zones urbaines et périurbaines, extrêmement prolifique pouvant abriter et diffuser la leptospirose sans être lui-même affecté. La souris aussi est un animal ne présentant pas de leptospirose cliniquement parlante et ceci en fait un mauvais modèle d'étude en recherche. Une des explications physiopathologiques de la tolérance murine pourrait être la capacité de leur TLR4 à reconnaître le LPS du leptospire contrairement à celui des humains (39).

A La Réunion, le tangué *Tenrec ecaudatus* est un petit mammifère se rapprochant du hérisson. Il est souvent mis en cause comme abritant la leptospirose car c'est également un « hôte réservoir », bien que sa participation soit nulle par rapport aux rongeurs (40).

Le reste des réservoirs est constitué essentiellement d'autres mammifères comme le chien, le porc ou le bétail, mais à l'instar des humains, la leptospirose constitue un danger potentiellement létal pour ces animaux. Elle entraîne aussi une baisse de fécondité en causant des avortements. Ainsi, la leptospirose animale est responsable d'importantes pertes économiques (41). Même s'il semble secondaire par rapport aux rongeurs, cet autre réservoir est régulièrement mis en cause dans la dissémination et persistance du réservoir de *Leptospira*. Ainsi, à La Réunion, il a été montré une possible participation des chiens errants dans la persistance de la leptospirose (40).

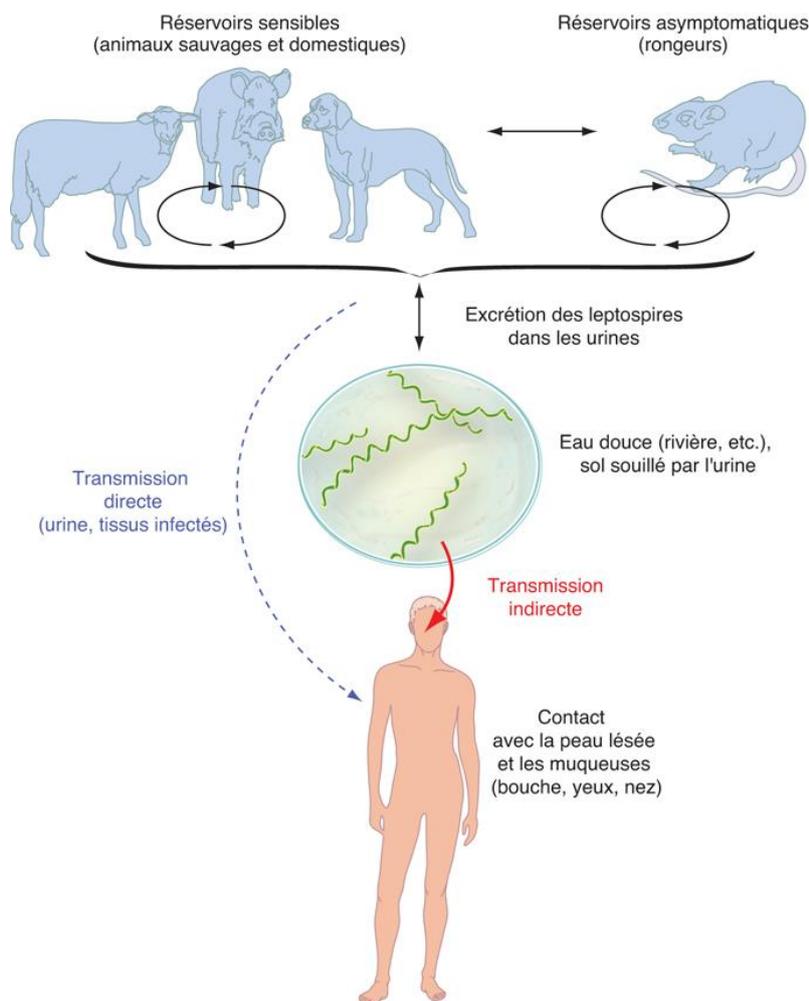


Figure 2 : Représentation schématique du cycle de la leptospirose. Source : P. Bourhy, L. Epelboin, M. Picardeau. *Leptospirose. EMC - Maladies infectieuses* 2019;1-14 [Article 8-039-Q-10].

6. METHODES DIAGNOSTIQUES BIOLOGIQUES

Bien qu'il soit possible de mettre en évidence les spirochètes par un examen direct au microscope à fond noir ou même de pouvoir obtenir une culture, ces techniques sont fastidieuses en routine et sont largement supplantées par les techniques sérologiques et de PCR (25).

La PCR est réalisable dans le sérum jusqu'au dixième jour après le début des symptômes et jusqu'à 48 heures après le début de l'antibiothérapie. Il est possible de réaliser une PCR urinaire qui a une performance proche de celle du sérum (42), mais selon une séquence chronologique différente : elle se positive vers le 7^{ème} jour après le début des symptômes et peut le rester jusqu'au 14^{ème} jour. Une PCR sur le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut être réalisée pour des formes méningées. La PCR ne permet pas de déterminer le sérotype (25).

La sérologie garde sa place dans le diagnostic, notamment lorsque le patient est vu plus tardivement en consultation, permettant d'établir un diagnostic rétrospectif. L'apparition d'IgM détectables par ELISA survient vers les 6-8^{ème} jours du début des symptômes. Le test d'agglutination microscopique (MAT) permet de déterminer le serovar mais il n'est réalisé que dans certains centres dont La Réunion jusqu'à peu. (25).

Enfin, des techniques de détection antigéniques rapides paraissent prometteuses, surtout en zone d'endémie dépourvue de laboratoire avec accès à la biologie moléculaire ou à la sérologie, bien que leur sensibilité et spécificité semblent inférieures aux techniques usuelles (43).

7. SYMPTOMATOLOGIE

Il existe une grande variabilité de la présentation clinique allant d'une simple asthénie fébrile bien tolérée, qui représente la très grande majorité des cas, jusqu'à la forme ictéro-hémorragique avec défaillances d'organes.

La période d'incubation est classiquement d'une dizaine de jours mais elle peut s'étendre de 3 à 30 jours. L'évolution est ensuite décrite de façon biphasique. La première phase « septicémique » débute de façon brutale par des symptômes aspécifiques de type pseudo-grippaux et se compose d'une forte fièvre accompagnée de céphalées et myalgies intenses durant environ une semaine. C'est durant cette phase que la leptospirose peut être aisément confondue avec un autre diagnostic, notamment la dengue mais aussi la grippe, le paludisme ou le chikungunya (19,25).

Survient ensuite une brève défervescence thermique avant une phase « immunologique » caractérisée par l'apparition d'anticorps et où la fièvre peut réapparaître transitoirement. Les défaillances d'organes apparaissent plutôt pendant cette période mais en pratique le patient peut se présenter d'emblée dans cette deuxième phase (21).

Les céphalées peuvent être intenses bitemporales ou retro-orbitaires avec signes méningés telle une photophobie. Les myalgies touchent typiquement les mollets et les lombes (6).

D'autres symptômes sont décrits notamment des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). L'ictère évoque classiquement un « syndrome de Weil » (25).

L'éruption cutanée est possible mais peu fréquente, elle oriente vers un diagnostic différentiel (25). Il est décrit une conjonctivite qui quand elle est associée à un ictère conjonctival oriente fortement vers une leptospirose (6). L'hémoptysie est un signe de gravité signifiant une hémorragie intra-alvéolaire (44).

Sur le plan biologique, il est décrit classiquement un syndrome inflammatoire biologique avec une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) associée à une élévation de la protéine C réactive (CRP). Un élément d'orientation est la thrombopénie plus ou moins profonde. S'y associe souvent une élévation des enzymes hépatiques et musculaires (19). L'atteinte rénale est caractérisée par une élévation de la créatinine et de l'urée plasmatiques (45) avec apparition de troubles hydro électrolytiques secondaire à une tubulopathie avec fuite rénale de sodium et de potassium se traduisant par une hypokaliémie et une hyponatrémie (37). Une hyperkaliémie peut se développer traduisant une atteinte rénale sévère.

8. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

On ne dispose que de peu d'études concernant l'évolution spontanée des différentes formes cliniques. Dans une revue de la littérature portant sur l'évolution des leptospiroses non traitées, on remarque que la mortalité est nulle dans les formes anictériques, alors qu'elle serait particulièrement élevée chez les patients âgés présentant une forme ictérique ou avec défaillance rénale, suggérant l'intérêt d'une antibiothérapie précoce pour cette population (46).

Cependant, la littérature reste contradictoire concernant le bénéfice du traitement antibiotique. En effet, deux études monocentriques de cohortes, l'une prospective et l'autre rétrospective, ne retrouvaient pas de lien entre l'antibiothérapie et la mortalité (47,48). Une méta-analyse portant sur 7 études étudiant le bénéfice de l'antibiothérapie lors de la leptospirose conclut à l'absence de lien significative entre l'utilisation d'une antibiothérapie sur la mortalité (49). Cependant, elle ne détaillait pas le délai entre le début des symptômes et la mise sous antibiothérapie.

A l'inverse, deux études prospectives monocentriques observaient une association entre retard de mise sous antibiotique et l'évolution vers des formes sévères de leptospiroses (50,51).

Dans une étude cas-témoin en Nouvelle Calédonie, un délai de plus de deux jours entre le début des symptômes et l'initiation de l'antibiothérapie faisait partie des facteurs de risque pour le développement d'une leptospirose sévère (52). Cela suggère que l'antibiothérapie doit être précoce dans l'évolution de la leptospirose pour être efficace.

Malgré ces contradictions et incertitudes, l'antibiothérapie est universellement recommandée dans le traitement de la leptospirose prouvée ou cliniquement suspectée, y compris dans les formes modérément sévères (21,45).

La mortalité de la leptospirose est très variable selon la littérature, dépendant principalement de la géographie, de facteurs individuels comme l'âge, du nombre et du type de défaillance d'organe et des ressources thérapeutiques. La mortalité est ainsi quasi nulle pour la forme anictérique et s'élève jusqu'à plus de 50% pour les formes avec défaillances d'organes multiples (7,46-48,53).

A La Réunion, la létalité est évaluée à 3%, malgré la densité et la qualité du système sanitaire, contre 0,7% à Mayotte par exemple. Cette situation est probablement due à la prédominance du séro groupe Icterohaemorrhagiae, responsable de formes graves (14).

Selon cette étude faite à La Réunion, malgré un pronostic sévère, la mise en place de mesures de réanimation permet une mortalité finalement moins élevée que d'autres infections bactériennes se présentant avec une même sévérité à l'admission en réanimation (54). La conclusion est identique dans cette étude rétrospective multicentrique récente portant sur des centres de réanimations métropolitaines (55).

D'après la littérature, les principaux facteurs prédictifs de mortalité sont : un âge élevé, une encéphalopathie, une atteinte rénale sévère par oligurie, hyperkaliémie ou une créatinémie $>265\mu\text{mol/l}$, une hypotension, une atteinte pulmonaire clinique ou radiographique (25,48,56). La forme la plus grave est probablement le syndrome hémorragique pulmonaire avec un pronostic dramatique : jusqu'à 70% de mortalité selon une étude brésilienne (57).

9. TRAITEMENT :

In vitro, les spirochètes sont sensibles à une grande variété d'antibiotiques (bétalactamines, tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones) (58).

En cas de leptospirose grave, il est recommandé d'utiliser des céphalosporines de 3ème génération principalement du fait du risque de méconnaître un diagnostic différentiel : infections hépatobiliaires, pneumonie, etc. En cas de forme non sévère, de la doxycycline ou de l'amoxicilline sont recommandés pour une durée de 7 jours selon l'OMS bien que des durées inférieures soient suggérées (25).

Bien que l'utilisation de corticostéroïdes paraisse séduisante dans les formes graves de la leptospirose dû au possible emballement immunitaire dans la physiopathologie, aucune preuve robuste à ce jour n'a démontré leurs bénéfices (59).

10. PREVENTION ET VACCINATION

La prévention repose d'une part sur des mesures collectives comme la dératisation et l'assainissement des eaux et d'autre part sur des mesures individuelles de protection contre la contamination par les urines d'animaux (port de gants et bottes pour les professions à risque, éviter les eaux stagnantes, etc.) (60).

Une vaccination est disponible dont l'indication est restreinte aux professionnels à risque. Ses limites sont principalement son action restreinte au séro groupe Icterohaemorrhagiae et sa faible immunogénicité rendant nécessaire un rappel tous les deux ans (25).

C. LA DENGUE :

1. HISTORIQUE

Les premières épidémies de dengue décrites datent du XVIII^{ème} siècle. Le terme de dengue proviendrait du langage africain swahili Ka dinga pepo, qui peut se traduire par « crampes douloureuses », mais également du mot espagnol dengüero se rapportant à l'attitude guindée des patients du fait du syndrome algique. L'implication des moustiques du genre *Aedes* dans la transmission à l'homme est démontrée par Bancroft en 1906 (61).

Au milieu du XX^{ème} siècle, une forme sévère de la dengue sera décrite sous l'appellation de dengue hémorragique (dengue haemorrhagic fever – DHF) dont l'évolution sera fatale dans 10% des cas par survenue d'un choc hypovolémique (dengue shock syndrome – DSS). Dans les années 1970, la DHF représentait ainsi une cause majeure de décès infantile dans le Sud-Est Asiatique (61).

2. CARACTERISTIQUES VIRALES :

Le virus de la dengue (DENV) appartient au genre *Flavivirus* de la famille des *flaviviridae*, avec 4 groupes génotypiques et sérotypiques différents bien qu'étroitement apparentés : DEN-1, DEN-2, DEN-3 et DEN-4. C'est un virus enveloppé composé d'un ARN génomique simple brin qui encode 3 protéines structurales (capside (C), premembrane (PrM) et enveloppe (E)) et 7 protéines non structurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B et NS5) (5).

3. EPIDEMIOLOGIE MONDIALE ET REUNIONNAISE :

A) EPIDEMIOLOGIE MONDIALE :

La dengue est la plus fréquente des arboviroses et son incidence a énormément progressé ces dernières décennies (4).

Ainsi, selon une analyse datant de 2016 reprenant les données d'une étude du Global Burden of Disease de 2013, l'incidence serait passé de 8,3 millions de cas (IC95% 3,3-17.2 millions) en 1990 à 58,4 millions (IC95% 26,6 – 121,9 millions) en 2013. L'estimation de la mortalité était à un peu plus de 9000 morts par an entre 1990 et 2013 ce qui semble peu par comparaison avec la mortalité de la leptospirose (60 000 par an). L'accent est mis sur la morbidité qui est importante avec une estimation de 556 000 (IC 95% 486 000-1 415 000) années d'espérance de vie corrigée de l'incapacité (62). Une autre étude estime que 3,9 milliards de personnes, dans 128 pays, sont exposées au virus de la dengue (63) soit pas loin de la moitié de la population mondiale. L'Asie regroupait le $\frac{3}{4}$ des cas, suivi de l'Amérique du sud puis de l'Afrique (4).

L'Amérique du Nord est connue de longue date comme victime de petits foyers épidémiques (64). Concernant l'Europe, les premiers cas rapportés d'une transmission locale datent de 1927-1928 en Grèce (65). En 2012, une première épidémie est survenue sur l'archipel de Madère (Portugal) provoquant plus de 2000 cas. La dengue est la principale cause de fièvre au retour des voyageurs du sud-est asiatique (66). Ces cas importés sont responsables de survenu de cas secondaire autochtones (67). En France, ces cas autochtones sont régulièrement rapportés principalement dans le sud de la France (68). Cependant, les derniers rapports indiquent finalement un faible risque d'épidémie en France métropolitaine ou en Europe (67,69).

L'année 2019 est marquée par une avancée mondiale de la dengue : en Amérique central et du sud, elle a été exceptionnellement importante avec plus de 2,91 millions de cas. Le record est ainsi battu depuis la création des premiers registres qui datent de 1980 (70). Un registre récent du European Centre for Disease Prevention and Control retrouve ainsi une forte incidence de la dengue en Amérique du sud comparativement aux autres zones d'endémies de la dengue comme l'Asie (**Figure 3**).

La forte augmentation du fardeau épidémiologique de la dengue est expliquée par plusieurs facteurs. Tout d'abord une forte croissance démographique des pays concernés dans les zones tropicales et subtropicales, concentrée sur des points d'urbanisation à forte densité de population très propice à une propagation du virus et n'ayant bien souvent pas les moyens économiques d'une politique sanitaire efficace. La deuxième raison vient de la multiplication des échanges et transports internationaux permettant un passage des différents sérotypes d'une région à une autre. Enfin tout comme la leptospirose, la responsabilité du changement climatique est évoquée du fait de ses conséquences en termes de catastrophes naturelles (cyclones, inondations) et d'acclimations des moustiques *Aedes*. (5,71).

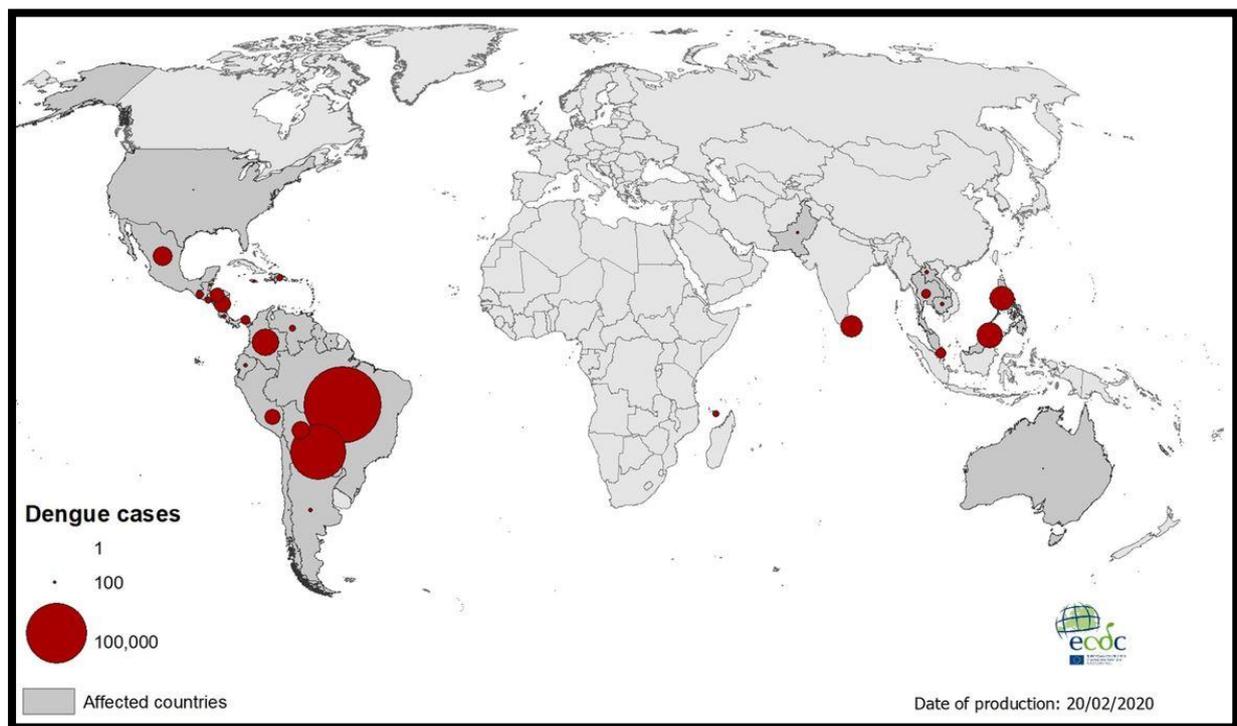


Figure 3 : Distribution géographique des cas de dengue reportés mondialement, Janvier à Février 2020.

Source : European Centre for Disease Prevention and Control
<https://www.ecdc.europa.eu/en/dengue-monthly>

B) EPIDEMIOLOGIE REUNIONNAISE :

La dengue a dernièrement refait surface sur un mode endo-épidémique sur l'île, après une longue période de relative quiescence inter-épidémique.

La première épidémie de dengue décrite à la Réunion date de 1977-1978, elle aurait touché environ 30 % de la population et le sérotype DEN-2 a été suspecté (72). En 2004, une deuxième épidémie de plus faible intensité a touché l'île (228 cas cliniques dont 52% de cas confirmés). Le sérotype DEN-1 et le vecteur *Aedes albopictus* ont été respectivement responsables de l'infection et de la transmission.

Depuis cette date, l'île de La Réunion était considérée comme étant en situation inter-épidémique avec le rapport de cas autochtones sporadiques.

Une accentuation des cas a été notifiée en 2012 avec 20 cas confirmés en 4 mois contre 7 entre 2005 et 2011 (73) et cette situation s'est maintenue jusqu'en 2015 (3-31 cas par an).

Une circulation modérée s'est déclarée durant l'été 2015/2016 entre novembre 2015 et août 2016, 240 cas de dengues ont été identifiés avec un pic durant avril/mai. Pendant cet épisode, 3 sérotypes ont été identifiés : 69 DENV-1, 17 DENV-2 et 10 DENV-3 en lien avec les cas d'importation et les cas étaient plutôt repartis dans l'ouest et le sud de l'île.

En 2017, une transmission à bas bruit s'est maintenue avec au total 106 cas dont 9 importations. La majorité de ces cas étaient en rapport avec le sérotype DENV-2, à noter un cas d'importation par DENV-4. La répartition géographique s'est alors modifiée avec une présence plus marquée sur la zone plus densément peuplée de l'Ouest, le Sud étant également touché dans une moindre mesure, le Nord et l'Est ne l'étant quasiment pas.

Après une faible mais persistante transmission virale durant l'hiver austral de 2017, une flambée épidémique s'est produite en 2018 avec une augmentation exponentielle de février jusqu'au pic épidémique en mai avec 495 cas en seulement une semaine, avant de diminuer avec l'arrivée de l'hiver austral à partir de juillet.

A la fin de l'année 2018, 6 781 cas avaient été relevés dont 11 importations. L'ensemble des sérotypages réalisés pour les cas autochtones ne retrouvait que la présence de DENV-2 tandis que ceux réalisés chez les cas importés retrouvaient également la présence de DENV-1 et DENV-3. La répartition géographique était initialement similaire à l'année précédente mais avec une proportion bien plus importante touchant finalement une multitude de localités sur l'île même si le gros de l'épidémie s'est produit dans l'Ouest. Une grande hétérogénéité était présente avec des foyers épidémiques dans certains quartiers mais laissant d'autres indemnes, maintenant ainsi une partie de la population réunionnaise naïve immunologiquement parlant, permettant des conditions favorables à un nouveau cycle épidémique. Une étude de séroprévalence faite sur des donneurs de sang en 2008 montrait effectivement une faible couverture immunitaire de l'ordre de 3% chez les réunionnais (74).

La poussée épidémique de 2018 a permis à nouveau une multiplication persistante durant l'hiver austral de 2018 conduisant un nouveau cycle épidémique amplifié en 2019 (15). Ainsi, dans le rapport épidémiologique du 07 janvier 2020 du bulletin régional de santé publique : « Depuis le début de l'année 2019, le total de cas rapportés de dengue s'est établi à 18 206 cas autochtones avec à nouveau un pic en avril/mai. Le nombre de passages aux urgences au motif d'une consultation dengue est estimé à 1 947. Six cent dix-neuf hospitalisations de plus de 24 heures ont été rapportées. Sur 419 hospitalisations où la variable

dengue sévère était notifiée, 76 ont présenté une dengue sévère soit 18%. Quatorze décès ont été considérés consécutifs à la dengue contre six en 2018. » Les sérotypes retrouvés étaient à nouveau essentiellement DENV-2 (environ 98%), le restant étant constitué de DENV-1 (donnée non publiée).

Dans le passé, le même mode de transmission ininterrompu a bas niveau conduisant à une recrudescence de l'épidémie l'année suivante avait été objectivé pour le Chikungunya en 2005, avec en à la fin d'épidémie de 2006 un taux d'attaque touchant 35% de la population (75).

Actuellement, une nouvelle épidémie se produit pour l'année 2020, avec une prépondérance de DEN-1 avec en plus un foyer de DEN-3 situé dans le Nord-Est (16), faisant craindre une multiplication de cas de dengue sévère puisqu'une infection secondaire à une première dengue est propice au développement d'une forme sévère de dengue.

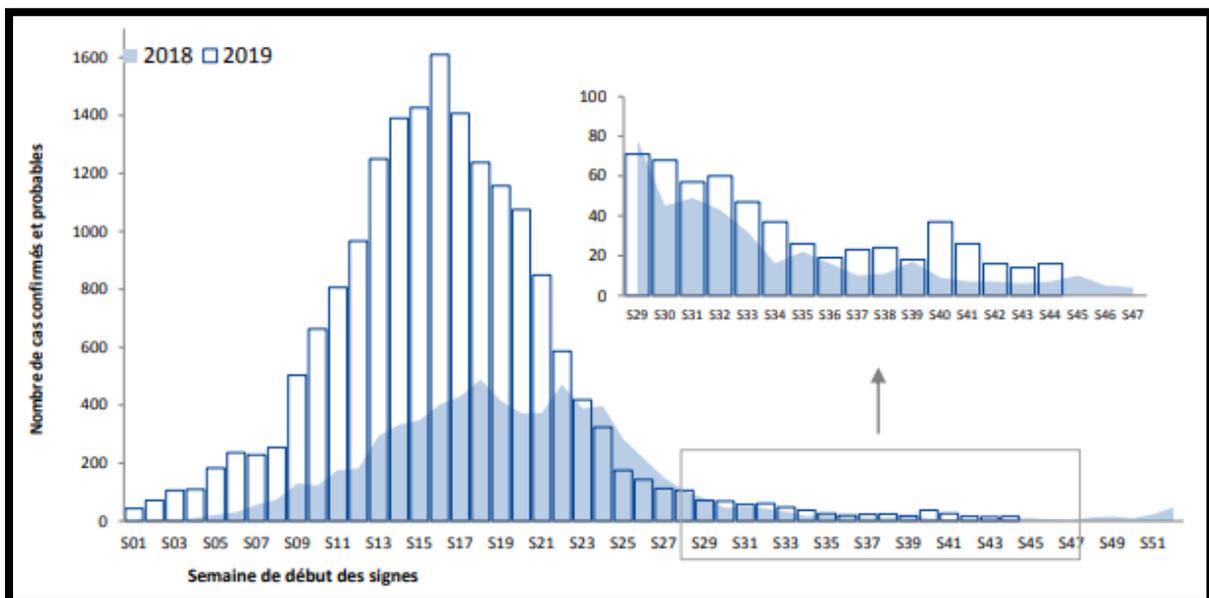


Figure 4 : Distribution des cas de dengue autochtones déclarés par semaine de début des signes (DDS), La Réunion, S01/2018– S44/2019 (n = 24 837)

Source : point épidémiologique 03/11/2019, Cire Océan Indien, Santé Publique France.

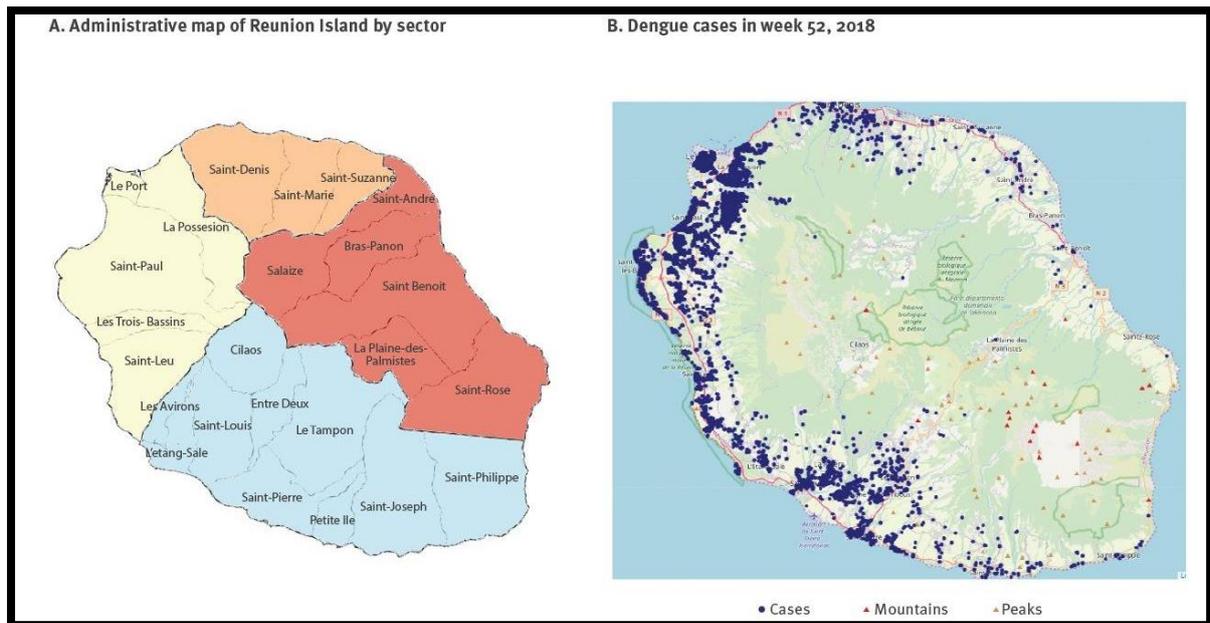


Figure 5 : Répartition géographique des cas de dengue, épidémie 2018.

Source : Vincent M, Larrieu S, Vilain P, Etienne A, Solet J-L, François C, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. Euro Surveill 21 nov 2019 ;24(47).

4. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA DENGUE SEVERE :

Les virus DEN-1 à 4 étant antigéniquement proches mais différents, l'infection à l'un des sérotypes provoque une immunisation à vie au sérotype concerné (immunité spécifique) mais n'offre qu'une protection partielle et temporaire aux autres sérotypes (immunité croisée).

Selon les études, cette immunité croisée va de 3 mois à 2 ans (76–78). L'infection primaire à l'un des sérotypes augmente le risque de développer une dengue de forme sévère lors d'une seconde infection par un sérotype différent (79). Le mécanisme physiopathologique sous-jacent mis en avant est l'ADE (antibody-dépendant enhancement) ou facilitation dépendante des anticorps (5). Les anticorps provenant de l'immunité croisée sont dits « non neutralisant » car fixent leur cible sans la neutraliser. Ils permettent au virus hétérologue d'entrer plus facilement dans les cellules immunitaires phagocytaires par leur fraction Fc, accroissant ainsi le potentiel de multiplication virale et d'échappement à l'immunité innée (80). La charge virale ainsi produite induit une réponse pro-inflammatoire (81), conduisant à une atteinte de la barrière capillo-vasculaire ce qui peut aboutir à une fuite plasmatique et un choc hypovolémique (82).

Cette réaction semble liée de façon étroite au taux d'anticorps, le risque étant inversement proportionnel aux taux d'anticorps (83). Ainsi, plus on se situe à distance de la première infection, plus on risque de développer une dengue symptomatique sévère (77,78,83).

D'autres facteurs de virulence sont représentés par la capacité de mutation génétique virale (84), la capacité de la protéine NS1 à favoriser la multiplication virale (85) ou même des facteurs génétiques liés à l'hôte (86).

5. TRANSMISSION :

La transmission du virus à l'être humain se fait lors de la piqûre des moustiques femelles infectés. L'être humain infecté, symptomatique ou non, entretient le cycle viral, source de contamination des moustiques. La transmission peut se faire jusqu'à 48 heures avant l'apparition des symptômes et jusqu'à 2 jours après la résolution de la phase symptomatique (87,88). Les patients asymptomatiques maintiennent une persistance virale qui peut alors passer inaperçue, ainsi la multiplication de cas de formes inapparentes peut précéder l'apparition d'une épidémie définie par la multiplication de cas symptomatiques (89). C'est un des mécanismes qui a été suggéré menant à la réémergence de la dengue à La Réunion (73).

D'autres modes de transmission non vectorielle sont possibles, comme la transmission verticale materno-fœtale (90), ou par voie sexuelle dont le premier cas a été publié récemment (91).

Les deux espèces de moustiques le plus souvent mises en causes dans la transmission de la dengue sont *Aedes aegypti* et *Aedes albopictus*

Aedes aegypti est le principal vecteur mondial de la dengue. Il vit en milieu urbain, se reproduisant grâce aux gîtes larvaires artificiels produits par l'homme. Il se caractérise par une activité diurne avec un pic d'activité le matin et avant le crépuscule contrairement à l'anophèle vecteur du paludisme (92). La femelle est capable d'infecter plusieurs personnes en un repas (93).

Aedes albopictus est le vecteur secondaire mondial de la dengue. Etant capable de s'acclimater en zone plus tempérée que son cousin *Aedes aegypti*, il a colonisé l'Amérique du nord et plus de 25 pays européens, en grande partie à cause du commerce de marchandise. En effet, il se caractérise par de grandes facultés d'adaptation, pouvant tolérer des températures négatives en hibernant et s'abritant dans des microclimats (94).

A La Réunion, les deux espèces ont longtemps cohabité mais depuis les années 1950, *Aedes Albopictus* est prépondérante tout comme dans les autres îles de l'océan indien (95). Une des explications pour cette répartition serait la disparition des gîtes larvaires artificiels pour *Aedes Aegypti* (96,97).

6. METHODES DIAGNOSTIQUES BIOLOGIQUES :

Elles sont représentées par les méthodes directes de détection virale et méthodes indirectes sérologiques, chacune plus ou moins appropriée selon le moment de la prise en charge vis-à-vis du début des symptômes. Il est néanmoins recommandé de pratiquer les deux méthodes lors de la première semaine de prise en charge (93).

Les méthodes de détection virologiques sont représentées par la biologie moléculaire et immuno-chromatographique. Concernant la biologie moléculaire, la RT-PCR (reverse transcriptase polymérase chain reaction) est capable d'identifier le génome viral dans le sang durant la première semaine d'infection. Elle est très sensible et a l'avantage de permettre un diagnostic génotypique entre les différents sérotypes de dengue, principalement à des visées épidémiologiques (5).

Le test rapide d'orientation diagnostique (TROD) avec méthode immuno-chromatographique permet une détection précoce de la protéine NS1. Il peut être combiné à une détection IgM et IgG. Cependant bien que très pratique, il existe un manque de sensibilité

et des risques de réactions croisées, notamment avec les autres virus *flaviridae* comme le Zika (98,99).

Les méthodes sérologiques permettent un diagnostic par détection des IgM après la première semaine d'évolution jusqu'à un pic entre 2 et 4 semaines après le début des symptômes (5).

7. SYMPTOMATOLOGIE :

L'expression clinique est très variable individuellement, la vaste majorité des individus infectés étant asymptomatiques. Lorsqu'elle est symptomatique, la dengue peut être particulièrement handicapante, se manifestant par des symptômes pseudo-grippaux. Une dengue est ainsi suspectée devant une forte fièvre (40°C), accompagnée d'au moins deux des symptômes suivants : céphalées sévères, douleurs retro-orbitaires, myalgies, douleurs polyarticulaires, nausées, vomissement(s), adénopathie(s) ou éruption cutanée (93). Ces symptômes durent en général 2 à 7 jours suivant une période d'incubation de 4 à 10 jours après la piqûre d'un moustique infecté (5).

La complication redoutée est la survenue d'une dengue dite sévère, anciennement appelée dengue hémorragique, qui est définie maintenant par deux tableaux distincts : un syndrome hémorragique ou une défaillance d'organe avec choc hypovolémique. Une défaillance d'organe peut se développer ainsi que des complications de type hémorragiques. Les signes d'alerte surviennent entre 3 à 7 jours après les premiers symptômes, conjointement à la défervescence thermique, nécessitant ainsi une surveillance par réévaluation régulière. On observe alors des douleurs abdominales intenses, des vomissements persistants, une polypnée, des manifestations hémorragiques telles des gingivorragies ou hématomèse, des troubles neurologiques à type d'hypovigilance, agitation ou confusion. Le décès peut alors survenir en 24 à 48 heures suivant ces signes nécessitant une prise en charge médicale en urgence (93).

8. EVOLUTION ET PRONOSTIC :

L'évolution spontanée de la dengue est favorable dans la très grande majorité des cas. Le pronostic vital et fonctionnel peut être engagé lors du développement d'une forme de dengue sévère, d'où la mise en place d'une surveillance des signes d'alertes recommandée par l'OMS (93). Néanmoins, même en cas de dengue sévère, une prise en charge médicale compétente avec mise en place de mesures d'hydratation parentérale par solutés isotoniques permettrait de maintenir un taux de mortalité à moins de 1% (100).

9. TRAITEMENT :

Bien que de nombreuses molécules furent testées dans des essais randomisés prospectifs en double aveugle, aucune n'a fait preuve d'une efficacité sur le contrôle de la virémie et des formes sévères (5,101). La prise en charge est symptomatique essentiellement, par hydratation orale ou parentérale. Les antipyrétiques peuvent être utilisés afin de contrôler la fièvre mal tolérée et les douleurs mais les AINS et l'aspirine sont contre-indiqués du fait d'un surrisque hémorragique (5).

10. PREVENTION ET VACCINATION :

La principale mesure reste la lutte anti-vectorielle. Elle repose sur des mesures de campagne d'informations au public sur les mesures de protection vis-à-vis des moustiques

(moustiquaire, vêtements répulsifs, insecticides) et lutte contre les gîtes larvaires. La détection d'un cas permet de traiter l'habitat et éviter ainsi des foyers épidémiques (93).

Depuis 2016, il existe un premier vaccin contre la dengue. Cependant la performance du vaccin en termes d'immunisation est loin d'être bonne. Une des raisons à ce manque de performance serait la capacité du virus à modifier sa surface antigénique selon la température (102). Il est déconseillé de vacciner une personne naïve d'une dengue du fait du risque de développer une dengue sévère lors d'une seconde infection. La vaccination est ainsi recommandée seulement en cas de documentation d'une infection passée (5).

L'OMS recommande ainsi d'envisager une vaccination qu'en cas de forte morbidité secondaire à la dengue, dans les zones de séroprévalence à de plus de 80% (93).

Ainsi la vaccination n'est à ce jour pas recommandée à La Réunion (103).

D. LE RISQUE DE CONFONDRE UNE LEPTOSPIROSE AVEC UNE DENGUE

1. DES CAS INAPERÇUS DE LEPTOSPIROSES DURANT LES EPIDEMIES DE DENGUE

La leptospirose fait partie des « Dengue-Fever like illnesses » : la présentation clinique initiale habituelle est très similaire à la dengue pouvant se limiter par des céphalées fébriles intenses avec myalgies (104).

De plus, l'incidence des deux maladies augmente en cas de fortes pluies à la saison chaude (7). Pour La Réunion, une augmentation des cas de leptospirose survient de décembre à mai avec un décalage d'un mois après de fortes pluies (90), le pic épidémique de dengue survenant lui en avril-mai (73).

Ainsi, lors des épidémies de dengue, des cas de leptospirose sont régulièrement diagnostiqués à tort comme des dengues, objectivés par plusieurs études (7–10).

Par exemple dans une étude rétrospective sur l'île d'Hawaï, portant sur 1206 patients se présentant durant une année comportant une épidémie de dengue au motif d'un syndrome fébrile et testés négatifs pour la dengue, 54 (4,5% ; IC95% : 3,3%-5,7%) présentaient des IgM positives pour la leptospirose. Le nombre de cas de leptospirose durant cette épidémie représentait le double de l'incidence habituelle, ce qui traduisait d'après les auteurs un très large sous diagnostic de la leptospirose (9).

2. UN RISQUE D'AUGMENTATION DE MORTALITE DE LA LEPTOSPIROSE DURANT LES EPIDEMIES DE DENGUE ?

Le risque est alors de méconnaître une leptospirose et de ne pas mettre en place d'antibiothérapie. Bien que ce risque puisse être nuancé par une attitude locale plus attentive à la biologie d'entrée. Ainsi, dans une étude récente guyanaise portant sur la leptospirose, même si le diagnostic de leptospirose n'était effectivement évoqué que dans 20% dans cas lors de leur prise en charge aux urgences, plus de 80% des patients avaient reçu une antibiothérapie efficace pour la leptospirose, probablement à cause d'une CRP élevée (105).

Bien que les études soient contradictoires en termes de bénéfice de l'antibiothérapie, il a été suggéré que la mortalité par leptospirose était augmentée lors des épidémies de dengue par confusion entre les deux diagnostics entraînant un retard à la mise sous antibiothérapie.

Dans une étude brésilienne à Salvador de Bahia, il a été décrit une épidémie conjointe de leptospirose et de dengue survenue en 1996. Parmi les patients confirmés pour une leptospirose, 42% avait un diagnostic initial de dengue. Les auteurs émettent l'hypothèse alors d'une possible participation de l'épidémie de dengue dans la survenue de cas de leptospirose sévère dont la mortalité était particulièrement élevée à 15% malgré des soins de réanimations (7).

Durant une épidémie de dengue sur l'île de Barbade en 1995, la mortalité par leptospirose avait doublé cette année-là, suggérant un lien entre les deux (12).

Dans une étude portoricaine, un test port-mortem était réalisé pour la leptospirose sur 12 cas de décès supposés liés à la dengue : 10 cas soit 83% étaient positifs pour la leptospirose (13).

Cette hypothèse de confusion entre arbovirose et leptospirose avait été évoquée comme la raison d'une possible augmentation de la mortalité liée à la leptospirose durant l'épidémie de Chikungunya en 2006 (mortalité à 10% au lieu de 1 à 3% habituellement) (106).

Alors y a-t-il eu une augmentation de la mortalité de la leptospirose lors des épidémies de dengues à La Réunion ?

L'année 2018, année de réémergence épidémique de la dengue à La Réunion, a été singulière pour la leptospirose avec 104 cas de leptospirose autochtones soit une augmentation de 80% par rapport à l'année 2017. Historiquement, le nombre de cas annuels moyens recensés entre 2010 et 2017 à la Réunion est de 61 cas, avec un minimum de 41 cas (en 2015) et un maximum de 98 cas (en 2010) (107).

La majorité des cas pour l'année 2018 sont survenus entre janvier et mai et était répartie dans l'Ouest et le Sud de l'île, soit similaire à la répartition et la périodicité des cas de dengue durant l'épidémie de la même année (15,107).

Près de 80% des cas de leptospiroses durant l'année 2018 ont été hospitalisés, et parmi eux 40% ont séjourné en réanimation. Dans la plupart des cas l'évolution était favorable et il n'y a eu qu'un seul décès. Par comparaison, la moyenne des cas hospitalisés et de ceux en réanimation durant la surveillance épidémiologique de la leptospirose entre 2004 et 2015 était respectivement de 93% de cas et 33% et il survenait en moyenne 2 à 3 décès par an (27).

Il est difficile de conclure sur la réelle influence de l'épidémie de dengue de 2018 sur la mortalité de la leptospirose mais cette dernière n'a pas augmenté cette année-là.

On remarque une augmentation de l'incidence de la leptospirose conjointement à la réémergence de la dengue puisque les cas de leptospiroses ont fortement augmenté cette année-là par rapport aux années précédentes, mais on peut difficilement conclure à un lien direct. Mais indirectement, l'augmentation d'incidence de la leptospirose en 2018 peut être expliquée en partie par l'augmentation de la recherche de leptospirose dans l'investigation des syndrome « dengue-like » secondaires à l'épidémie et la réalisation d'une PCR multiplex comprenant notamment la recherche conjointe dengue/leptospirose (biais de détection). Une autre explication possible était, indépendamment à l'épidémie de dengue, une pluviométrie conséquente particulièrement dans l'Ouest et le Sud de l'île (+56% par rapport à 2017) en partie liée à la tempête tropicale Fakir (107).

L'année 2019, où l'épidémie de dengue était en proportion plus importante que l'année précédente, on remarque que l'incidence de la leptospirose était aussi inhabituellement importante en comparaison aux années précédentes (**Figure 6**). Renforçant l'idée de l'augmentation de la détection de la leptospirose par l'utilisation importante de la PCR multiplex.

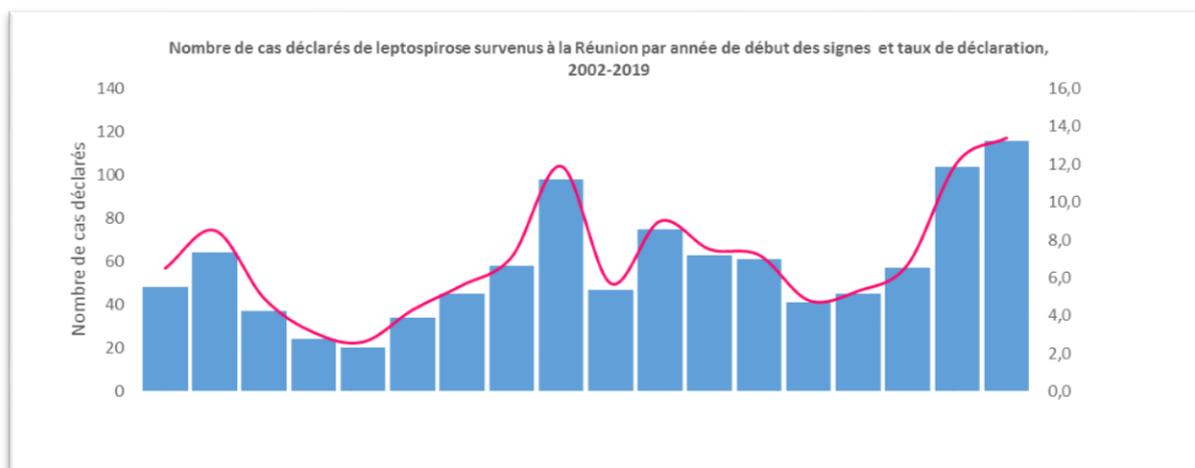


Figure 6 : Nombre de cas déclarés de leptospirose survenus à La Réunion par année et taux de déclaration de 2002 à 2019.

Source : Santé Public France.

3. LE RISQUE DE CO-INFECTION DENGUE ET LEPTOSPIROSE.

La possibilité d'une co-infection entre la dengue et la leptospirose rend la situation plus complexe. La littérature montre une prévalence de la co-infection extrêmement variable allant de 1,3% jusqu'à 17,5% (10,108).

Dans une étude récente réalisée dans le Sud de l'Inde, les patients se présentant pour un syndrome fébrile étaient testés par sérologie sur une année pour la dengue et la leptospirose. Sur un total de 193 échantillons avec IgM positives leptospirose et 350 échantillons IgM positives pour la dengue, 33 soit 3,4% présentaient une co-infection. Même si le résultat n'était pas statistiquement significatif, les co-infections avaient tendance à survenir lors de la saison des pluies. Les auteurs ne rapportent pas d'augmentation de la mortalité due à une co-infection (moins de 3%) (109). La littérature à ce sujet est discordante mais elle ne semble pas rapporter d'augmentation de la mortalité par les co-infections. Ainsi dans une autre étude décrivant les caractéristiques clinico-biologique et démographique des co-infections, seulement 3 décès sur 19 étaient dus à une co-infection (110). Il faut garder en mémoire qu'il y a surtout un surrisque de co-infection bactérienne durant une dengue qui aggrave alors son pronostic (111). La physiopathologie exacte de cette co-infection reste incertaine mais plusieurs hypothèses sont soulevées comme l'immunodéficience induite, la neutropénie sévère ou une translocation bactérienne digestive (111,112).

4. METHODES DE DIAGNOSTIQUES BIOLOGIQUES DIRECTES, AVANTAGES ET LIMITES :

Les co-infections entre la dengue et la leptospirose étant relativement rares, la manière la plus simple pour différencier les cas de leptospirose durant une épidémie de dengue reste donc les méthodes directes de diagnostic biologique représentées principalement par la PCR et le TROD, la sérologie étant réservée pour les stades plus tardifs ou pour des études séro-épidémiologiques. Devant une suspicion de dengue, la confirmation biologique de la dengue sans leptospirose élimine la leptospirose et inversement.

Cet avantage est accentué par l'utilisation d'une PCR multiplex comprenant la recherche combinée de dengue et de leptospirose (voire d'autres agents infectieux). Ainsi devant la présentation aiguë d'un syndrome « dengue-like », si le diagnostic ne s'avérait pas être une dengue mais une leptospirose, cette dernière était tout de même identifiée.

A) LA PCR :

Les techniques de PCR sont recommandées dans la prise en charge diagnostique initiale à la fois pour la dengue et la leptospirose.

Pour la leptospirose, la PCR dite en temps réel possède une sensibilité variant de 52% jusqu'à 99.5% et d'une spécificité de 79% jusqu'à 96.4% (113,114), dépendant de la qualité de la technique. Elle est recommandée jusqu'à 9 jours des premiers symptômes (115).

Pour la dengue, d'après les données de la littérature la sensibilité de la RT-PCR (toutes techniques confondues) varie de 92,5 à 100 % par rapport à la détection du génome viral. La spécificité est de 100 % (116). Elle est recommandée jusqu'au 7^{ème} jour du début des symptômes (complétée d'une sérologie IgM entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour).

Récemment, il a été mis au point des techniques de PCR en temps réel multiplex ciblant plusieurs agents infectieux et pouvant les détecter simultanément. A La Réunion, une PCR multiplex combinant dengue et leptospirose était disponible durant l'épidémie de dengue 2018. L'utilisation de cette PCR combinée a été mise en avant comme une potentielle explication à l'augmentation des cas recensés de leptospiroses en 2018 et 2019 (107).

B) TEST IMMUNO CHROMATOGRAPHIQUE

(1) DENGUE

L'utilisation des TROD détectant l'antigène NS1 et les IgM a révolutionné la prise en charge diagnostique de la dengue en pratique courante (5). Cependant, la sensibilité et la spécificité reste moins performante que les test ELISA, surtout en cas d'infection secondaire (98). Le test NS1 a une bonne valeur prédictive positive (VPP) 98% mais une moins bonne valeur prédictive négative (VPN) 75% par manque de sensibilité liée aux faux négatifs. Ceci est compensé par la détection combinée d'IgM (VPN 95%) (117). Les réactions croisées avec d'autres flaviviroses sont possibles (99).

A La Réunion, un diagnostic par TROD (détection du NS1, IgM et IgG) pouvait être utilisé en première intention pour confirmer une dengue en période épidémique du fait de la forte prévalence d'infection primaire, renforçant les performances du test, mais aussi dans le but de soulager les services de biologie moléculaire (116). Avec la multiplication des formes secondaires, il est possible que la RT-PCR soit préconisée à nouveau en première intention.

(2) TEST DE DIAGNOSTIC RAPIDE (TDR) POUR LA LEPTOSPIROSE.

Il existe une multitude de kits de détection d'anticorps IgM de leptospire utilisant des méthodes d'immunochromatographie. Les objectifs et qualités de ces méthodes de diagnostic (précision, rapidité et facilité d'exécution et de lecture, prix abordable, stabilité) les rendent particulièrement adaptées aux zones tropicales ne disposant pas de plateau technique avec forte endémicité de la leptospirose.

Cependant elles remplissent rarement toute ces conditions et leur sensibilité/spécificité est très variable selon les études, et actuellement moindre que les tests de référence (118,119). Les TDR pour la leptospirose ne sont ainsi pas recommandés d'utilisation en France (HAS 2011).

Dans une étude sri-lankaise, la performance diagnostique d'un TDR versus PCR et/ou MAT a été évaluée en les incluant dans les critères de Faine's modifiés de 2012 définis par l'OMS pour le diagnostic de la leptospirose et qui associent un critère clinique, épidémiologique et biologique. Dans le cas où le TDR est associé à des critères cliniques et épidémiologiques, il avait une sensibilité identique (89%) aux mêmes critères associés à la PCR et/ou MAT, cependant la spécificité était légèrement moins bonne (58%) (120).

C) LIMITES DE CES EXAMENS

Bien que très performantes, les méthodes diagnostiques directes présentent plusieurs limites. Concernant la PCR, la principale limite dans la plupart des pays où les deux pathologies ont une forte prévalence est son accessibilité relative à son coût et sa technicité (93,120), mettant en lumière le besoin d'outils cliniques et biologiques plus simples d'accès (121).

A La Réunion, qui dispose d'une large accessibilité aux examens de laboratoire et de biologie moléculaire, il existe une autre limite : celle du temps de rendu du résultat. En effet, même si techniquement la procédure de PCR ne prend que quelques heures, le temps entre le prélèvement du patient et le rendu du résultat au clinicien sera dans la pratique beaucoup plus long, en moyenne 48 à 72 heures. Cela est dû aux temps de travail programmés et dédiés à la procédure, à son niveau de technicité, ce qui est difficilement extensible ou flexible.

La situation est plus critique en période épidémique où le nombre de demandes d'examens à réaliser augmente de façon exponentielle et ne peut plus être absorbé par le laboratoire. De plus, depuis le 01 février 2020, le laboratoire de biologie moléculaire de l'hôpital Sud où se concentrait la plupart des cas de dengues, a été fermé pour être centralisé au Nord, rajoutant au temps de technique le temps de transport d'un site à un autre. Ainsi, si le but est d'identifier le plus précocement possible les leptospiroses afin de leur instaurer rapidement une antibiothérapie, la PCR semble inadaptée.

Pour pallier ces défauts du recours à la PCR, l'utilisation des TROD dengue combinant la détection du NS1, des IgG et IgM a été massivement pratiquée durant l'épidémie de 2019. Néanmoins, leurs performances en termes de sensibilité mais aussi de spécificité ne sont pas parfaites, surtout concernant la détection des IgM (le NS1 est plus spécifique mais moins sensible) (117). Ainsi pour un TROD positif en IgM et négatif en NS1, il y a un risque non négligeable d'étiqueter dengue une leptospirose et en conséquence de ne pas mettre ni l'antibiothérapie ni la surveillance adéquates. Ce risque est augmenté en cas d'infection secondaire (98).

5. CAS CLINIQUE :

Cas clinique illustrant la difficulté à distinguer leptospirose et dengue :

Consultation de Mr R. 55ans le 05/05/2019 aux urgences de St-Denis pour syndrome pseudo-grippal évoluant depuis le 02/05.

A l'arrivée, l'examen clinique est normal mis à part une fièvre à 38,2°C avec tachycardie régulière à 120 bpm. La biologie retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (PNN) à 11,6G/l, une microcytose à 79 fl, une hypokaliémie à 3,2 mmol/l, une hyper bilirubinémie à 43 µmol/l. Le reste du bilan biologique était normal notamment la fonction rénale et il n'y avait pas de thrombopénie, la CRP n'avait pas été dosée.

Malgré les anomalies biologiques suscitées, il est conclu à une probable dengue, la PCR dengue est réalisé et le patient retourne à domicile avec un traitement symptomatique.

Le 08/05, il est réadmis en extrême urgence pour un tableau sepsis sévère avec hypotension et atteinte pulmonaire avec hémoptysie.

Le patient sera pris en charge en réanimation du 08 au 18 mars pour un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). L'évolution sera finalement favorable.

La PCR dengue était négative et la PCR leptospirose sang faite à son entrée en réanimation était positive.

6. DONNEES CLINICO-BIOLOGIQUES DE DIFFERENCIATION ENTRE LEPTOSPIROSE ET DENGUE.

Partant des constatations citées en introduction et illustrées par l'exemple ci-dessus, on voit qu'il apparaît nécessaire de mettre en évidence des critères de différenciation forts, disponibles rapidement pour permettre au clinicien d'identifier les cas de leptospirose durant les épidémies de dengue. Ceci afin de mettre en place une antibiothérapie précoce dans le but de diminuer le risque d'évolution vers une forme de leptospirose sévère.

Plusieurs études se sont attachées à trouver des signes cliniques ou biologiques discriminants.

Une étude prospective de 2 ans monocentrique en Asie comparer des critères clinico-biologiques entre 200 dengues et 73 leptospiroses. Celle-ci retrouvait que l'oligurie, l'ictère, les myalgies, l'anémie, la thrombocytopenie, l'élévation de la VS, l'insuffisance rénale, l'hypoalbuminémie et étonnamment la leucopénie étaient plus associés à la leptospirose comparativement à la dengue. La mortalité était de 18% pour la leptospirose contre 1% pour la dengue (122).

Dans une étude prospective en population pédiatrique en Thaïlande sur deux sites, 812 enfants présentant une fièvre aiguë avec suspicion de dengue furent recrutés de 1994 à 1999. Trois cent cinquante enfants eurent une dengue confirmée (par PCR ou par sérologie). Parmi 462 patients catégorisés comme « autre fièvre », un screening par dosage sérologique de la leptospirose fut réalisé chez 442 d'entre eux. Dix-huit cas de leptospirose (14 confirmés, 4 probables) furent regroupés provenant majoritairement du centre en situation rurale. Après comparaison, aucun des signes cliniques ne fut significativement discriminant entre les deux maladies en phase aiguë ce qui traduit bien une présentation clinique initiale similaire. D'un

point de vue biologique, l'augmentation des PNN était le paramètre le plus associé à la leptospirose. Ce paramètre était associé au dosage de l'albumine et des transaminases pour proposer un score prédictif pour le diagnostic de la leptospirose (123).

Dans une étude observationnelle sur les causes et caractéristiques des consultations pour fièvre survenue après des inondations à Mumbai (Inde) en 2005, les caractéristiques cliniques associées à la leptospirose par rapport à la dengue étaient : le contact avec l'eau, myalgies et conjonctivite. Les vertiges, douleur abdominales, éruption cutanée et manifestations hémorragiques étaient plus associés à la dengue (124).

Dans une étude Jamaïcaine, la leptospirose était associée aux éléments distinctifs suivants : arthralgies, hépatite, ictère, splénomégalie et hématurie (10).

Dans une étude rétrospective sur l'île d'Hawaï, trois signes cliniques étaient significativement moins présents chez 54 cas de leptospirose comparés à 122 cas de dengue durant l'épidémie de 2001-2002 de dengue : éruption, frissons et pétéchie (9).

Dans une étude portoricaine, où un groupe de leptospiroses était constitué à partir de patients négatifs pour la dengue, les caractéristiques clinico-biologiques étaient ensuite comparées à un groupe contrôle de dengue afin d'identifier des facteurs prédictifs en faveur d'une leptospirose. L'ictère, une élévation de l'urée plasmatique, l'hyperbilirubinémie, l'anémie et une hyperleucocytose étaient significativement associés à la leptospirose. Le sexe masculin, le contact avec l'eau, l'habitat rural et la possession de chevaux étaient des facteurs de risque indépendants de leptospirose (13).

Enfin, dans une étude rétrospective cas-témoin guyanaise récente menée par Le Turnier et al. les caractéristiques clinico-biologiques à l'admission étaient étudiées dans un groupe de leptospirose (sérologie ou PCR positive) et un groupe témoin de dengue (NS1 positive). Au total, 77 leptospiroses étaient comparées à 216 dengues après appariement sur l'âge. Après analyse bivariée, les facteurs associés à la leptospirose étaient le sexe masculin, la toux, l'anémie, l'élévation de la CRP, la leucocytose, l'élévation de la créatinine, de la bilirubine et des CPK. L'exanthème, le purpura, les myalgies, les céphalées et la neutropénie étaient associés à la dengue. Après analyse multivariée, l'hyperleucocytose, l'hyperbilirubinémie et l'augmentation de la CRP étaient associés à la leptospirose. Un dosage seul de la CRP au-dessus de 50 mg/l était un bon marqueur discriminant en faveur d'une leptospirose avec une sensibilité et spécificité respectivement à 88,9% et 95,2% (125).

II. OBJECTIFS :

Au regard de la littérature il apparaît que différencier une leptospirose d'une dengue peut-être un défi mais que les facteurs identifiés pour distinguer leptospirose et dengue varient d'une étude à l'autre. Aucun facteur ne semble être retrouvé de manière constante dans ces études, et donc pouvoir être utilisé de manière fiable pour extrapolation à d'autres régions. Néanmoins certains facteurs n'ont pas été recueillis dans les études citées, tel le dosage de la CRP qui semblait être particulièrement intéressant dans l'étude guyanaise rapportée ci-dessus.

La discordance entre ces études pourrait être expliquée par des différences spécifiques à la présentation des maladies étudiées en fonction des régions. En effet on peut soulever l'hypothèse que les cas de leptospirose ont une présentation clinico-biologique variable selon les souches pathogènes impliquées, celles-ci différant d'une région à l'autre. Il peut aussi être évoqué des différences en lien avec les populations touchées qui sont différentes (génétique, comorbidités, etc.). Ces éléments nous ont incité à réaliser une étude en contexte réunionnais.

Étant donné les limites de certains examens de confirmation biologique, en particulier de délai de rendu de résultat, il nous paraissait utile d'étudier les facteurs discriminant leptospirose et dengue dans le contexte épidémiologique spécifique de la Réunion, notamment le contexte épidémique évoluant depuis 2018.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs clinico-biologiques permettant de différencier la leptospirose de la dengue à l'admission en milieu hospitalier (service des urgences ou service d'hospitalisation) sur l'île de La Réunion.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs les plus discriminants et éventuellement de développer un modèle prédictif avec la combinaison de plusieurs facteurs simples à recueillir.

III. PARTIE 2 : ARTICLE EN ANGLAIS ET RESULTAT COMPLEMENTAIRE.

L'annexe 1 de l'article a été présenté à la fin de la thèse afin de faciliter la lecture.

A. ARTICLE EN ANGLAIS (FORMAT BRIEF REPORT)

Title: Redefine the C Reactive Protein as a major criterion to discriminate leptospirosis from dengue fever: a case-control study in an endemo-epidemic area.

Authors:

To be developed at the final stage.

Affiliations:

To be developed at the final stage.

Corresponding author: L. Raffray

Internal medicine department, CHU Réunion, Allée des Topazes 97400 Saint-Denis, Reunion
Island

Tel: +262 262 90 54 54

Mail: loic.raffray@chu-reunion.fr

Abstract:

Background: Identifying predictive factors associated with the diagnosis of leptospirosis compared to dengue fever (DF).

Methods: Case-control study comparing confirmed leptospirosis to DF cases at hospital admittance using bivariate and multivariate analysis.

Results: One hundred leptospirosis and 201 DF cases were included. In multivariate analysis, the most discriminating parameter was C-reactive protein (CRP) for which a threshold of 50 mg/L, had a sensitivity of 94% (95%CI: 94–97%) and specificity of 95% (95%CI: 92–98%). The positive and negative likelihood ratio was respectively 21 (95%CI: 11–40) and 0.06 (IC95:0.03–0.14).

Conclusion: CRP is a quick and reliable orientation test to help distinguish leptospirosis from dengue fever.

Keywords: leptospirosis; dengue fever; diagnosis; C-reactive protein; Reunion Island

Background:

Leptospirosis is a bacterial zoonosis that is spread throughout the world but affects predominantly the warm and humid countries because of the climatic and socio-demographic conditions that are more favorable to its propagation. It is boosted by climate change and it has high morbi-mortality (1,2).

Similarly, dengue fever (DF) is alarmingly spreading throughout the world as a consequence of the proliferation of *Aedes* mosquito vectors. Its spread is favored by several conditions: uncontrolled urbanization, demographic evolution, multiplication of transportation and

climate change (3,4). Epidemics of DF will probably be more frequent in the future, as it has been the case in Reunion Island, where a major outbreak occurred recently (5).

During these epidemics, many concerns have been raised about the risk of confusion between leptospirosis and DF, as the clinico-biological presentation during the acute phase may be similar (6-9).

This confusion can be detrimental in the way that delayed antibiotic treatment due to misdiagnosis could lead to increased mortality in leptospirosis (10,11).

Diagnosis with PCR is very efficient but costly while serological testing is cheaper but less sensitive. Moreover, molecular tests are not always available, and results can be delayed, thus potentially postponing the time from medical consultation to treatment initiation.

Therefore, it is important to propose to the clinicians easy, rapid and useful tools to distinguish between the two diseases (7,8).

A previous study conducted in French Guinea by Le Turnier and colleagues highlighted the usefulness of CRP in differentiating acute leptospirosis and dengue fever in an endemo-epidemic setting (7). Thus, it would be important to know whether a new study in a different setting would corroborate this finding.

Our objective was to identify upon initial presentation at the hospital, the clinical and biological factors associated with leptospirosis allowing the discrimination from DF in an area where the two diseases are present as endemic and epidemic states.

Patients and methods:

Study design and patient selection:

We conducted a case-control study: a group of leptospirosis patients was selected to be compared to a control group of DF patients.

Patients were recruited from the four main hospitals of the island from two sources: the microbiology laboratory (all PCR and serological tests are centralized in one hospital) and the digital medical record from public hospitals. Leptospirosis cases were identified between 01/01/2018 and 01/08/2019. A confirmed case was defined by either a positive PCR test on blood and/or urine sample, a serological blood testing positive for IgM or a positive microscopic agglutination test (MAT) with a threshold $\geq 1:400$ dilution.

The DF patients were recruited between 01/01/2019 and 01/08/2019, a timeframe that included the peak epidemic. Suspected DF cases were confirmed by either a positive PCR test on blood sample and/or positive rapid strip tests for NS1 antigen and/or IgM serology.

Data collection and definitions:

For all patients we collected demographic data as well as the date of symptoms onset and the date of first contact in the hospital (usually at the emergency room). Risk factors of exposure to leptospirosis were reported for leptospirosis cases only and included profession (farmer, outdoor worker), leisure (mountain or forest hiking, water contact by river or backwater) and skin lesion.

Clinical features on admission were reported for all patients, using medical chart reviews examination.

Biological features were reported using the blood sample performed on admission of the patient, at the same time as clinical features. All patients had a CRP done on admission.

Statistical methods:

Firstly, all variables in a bivariate analysis were described. Nonparametric continuous variables were described as medians and interquartile ranges and differences were tested using the Wilcoxon Mann Whitney test. Gaussian variables were described with means and standard deviations and differences were tested using the Student T test. Categorical variables were described as numbers and percentages. They were compared using Chi square test, as appropriate. The significance level was established after Bonferroni's correction. Secondly, a multivariate logistic regression model was performed. Crude and adjusted odds ratios (OR) were computed with their 95% confidence intervals (95%CI). Variables were selected by multiple components analysis on their first axis contribution. We selected the best variable according to ROC curves and AUC. Performance assessment (sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio) were carried out for best variables to predict leptospirosis from DF. All these analyses were carried out with R 3.6.1.

Ethics statement:

This study was performed in accordance with Helsinki's guidelines. As a retrospective study, leptospirosis patients' data were collected anonymously in a standardized case report form and according to French research rules (CNIL authorization 2206739). For 158

DF patients, data were collected during a prospective study (n°IDRCB 2010-A00282-37;NCT01099852) and 43 during retrospective study (MRXXXXXX).

Results:

One hundred patients diagnosed with leptospirosis were included as cases and 201 DF were taken as controls. The median age for the leptospirosis cases was 50 years (IQR: 34.8, 60;

range 12–84) and for DF 53 years (IQR: 30, 73; range 2–96). The sex ratio M:F was 10.1 for leptospirosis and 1.1 for DF (P value<0.001). Missing data were reported for each clinical and biological criterion (**Annex 1**).

In bivariate analysis, the clinical features that were significantly more frequent in leptospirosis were oliguria, cough, jaundice and hemoptysis. Those more frequent in DF were headache, joint pain and skin rash (**Table 1**).

On admission, blood features that were significantly more frequent in leptospirosis were neutrophilia, microcytosis, thrombocytopenia, hyperbilirubinemia, hyponatremia, hypokalemia, hypochloremia, elevated creatine phosphokinase (CK) and CRP. One blood feature more frequent in DF was neutropenia (**Table 1**).

The median plasmatic values for creatinine, urea and liver enzymes were significantly higher in leptospirosis patients compared to DF patients (**Table 1**).

After adjustment on age and sex, the multivariate analysis revealed that CRP > 50 mg/L was associated with the diagnosis of leptospirosis with an adjusted ORs of 456 (95%CI: 99–2093) (**Table 2**). For a cut-off value of CRP above 50 mg/L, a diagnosis of leptospirosis was present with a sensitivity of 94% (95%CI: 88%–97%) and specificity of 95% (95%CI: 92%–98%). The positive and negative likelihood ratio was respectively 21 (95%CI: 11–40) and 0.06 (95%CI: 0.03–0.14).

Adding other biological or clinical features did not increase the model performance compared to the CRP taken alone.

Table 1: clinical and biological characteristics on admission with statistically significant differences between leptospirosis and dengue fever patients (bivariate analysis)

Clinical and biological findings on admission	Leptospirosis	Dengue fever	P value
Male Gender	91(91%)	103 (51%)	p<0.001 ^a
Oliguria	24 (37%)	0 (0%)	p<0.001 ^a
Headache	43 (49%)	104 (71%)	p<0.001 ^a
Cough	18 (20%)	9 (5%)	p<0.001 ^a
Jaundice	36 (36%)	5 (3%)	p<0.001 ^a
Joint pain	35 (39%)	83 (73%)	p<0.001 ^a
Skin Rash	2 (2%)	25 (22%)	p<0.001 ^a
Hemoptysis	10 (10%)	0 (0%)	p<0.001 ^b
RBC microcytosis	21 (21%)	15 (7%)	p<0.001 ^a
Neutrophils > 7x10 ⁹ /L	64 (65%)	14 (7%)	p<0.001 ^a
Neutrophils <1.5 x10 ⁹ /L	1 (1%)	41 (21%)	p<0.001 ^a
Hyponatremia <135 mmol/L	69 (70%)	62 (31%)	p<0.001 ^a
Hypokalemia <3.5 mmol/L	39 (39%)	24 (13%)	p<0.001 ^a
Hypochloremia <98 mmol/L	73 (75%)	77 (38%)	p<0.001 ^a
CK >200 IU/L	66 (66%)	41 (20%)	p<0.001 ^a
CRP level > 50 mg/L	94 (94%)	9 (4%)	p<0.001 ^a
Platelets count, x10 ⁹ /L, median, (IQR)	93 (88-190)	142 (88-190)	p<0.001 ^d
Plasma creatinine, µmol/L, median (IQR)	151 (104–308.8)	85.5 (71–103)	p<0.001 ^c
Blood urea nitrogen, mmol/L, median (IQR)	9.7 (6.1–16.5)	4.9 (3.4–6.5)	p<0.001 ^c
AST level, IU/L, median (IQR)	66.5 (35.8–120.5)	37 (25–74)	p<0.001 ^c
ALT level, IU/L, median (IQR)	46 (28–99)	26 (17–51)	p<0.001 ^c
Total bilirubin, µmol/L, median (IQR)	31 (16–125.8)	7.7 (5.4–11)	p<0.001 ^c
CRP level, mg/L, median (IQR)	224.1 (139–307)	9.8 (3.4–19.4)	p<0.001 ^c
Hematocrite, %, median (IQR)	37.3 (34.4–41.6)	40.8 (37.2–44.4)	p<0.001 ^c

^a Chi-square test performed, ^b Fischer's exact test performed, ^c Mann Whitney performed ^d Ranksum test.

For any qualitative variable: N (%), N: Number of case for which variable was present, %: Percentage of N out of total of case which the variable was known

Abbreviations: aPTT: activated partial thromboplastin time, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, CK: creatine phosphokinase CRP: C-reactive protein, IQR: interquartile range; RBC: red blood cell.

Table 2: Multivariate analysis comparing leptospirosis to dengue fever patients.

	Crude OR [95% CI]	Adjusted OR^a [95% CI]	P (Wald's test)
Male gender	10.8 [4.46–26.6]	3.14 [0.73–13.58]	0.125
Age	0.99 [0.98–1]	0.96 [0.93–1]	0.055
CRP > 50 mg/L	392.2 [111.3–1381]	455.8 [99.2–2093]	<0.001

^a multiple logistic regression

Abbreviations: CI: confidence interval; OR: Odds Ratio.

Discussion:

Accurate leptospirosis diagnosis during a DF outbreak is challenging because of the overlapping symptoms. This retrospective case-control study shows that the use of CRP taken alone with a cut-off value of 50 mg/L was an effective biomarker to distinguish leptospirosis from DF in our tropical setting.

This result corroborates the finding of the study conducted in French Guinea by Le Turnier and colleagues (7). This information may be helpful for clinicians facing this dilemma in a comparable epidemiological context.

On bivariate analysis, some clinical and demographical items had significant association to either leptospirosis or DF. For instance, male gender, cough or jaundice was associated to leptospirosis. While joint pain, headache and skin rash were more linked to DF. These clinical characteristics can be discriminating factors either for leptospirosis or DF and are usually described as clues for clinicians to distinguish one disease from the other (6,11). However, it was also frequently described that leptospirosis and DF have a similar clinical presentation

and therefore, biological features would be more helpful in order to differentiate between the two diseases (7,9,11).

In view of past studies, leukocyte count or more specifically neutrophil count is used as a critical element to discriminate leptospirosis from DF, noticeably because leptospirosis has a trend for neutrophilia and DF for neutropenia, as confirmed by our study and the literature (7,9,11,12). On the same range, elevated bilirubin level was also demonstrated to be linked to leptospirosis (7,11).

However, these two parameters (neutrophil count and bilirubinemia) did not match the performance of CRP for diagnosis accuracy of leptospirosis.

The activities at risk of potential leptospiral infection is a well-integrated item for leptospirosis diagnosis score when facing an acute febrile illness under the tropics (11,13). However, this data was largely unknown in DF patients and could not be analyzed. Moreover, exposure information is mostly declarative and depending on consciousness level.

The main weakness of our study is the retrospective approach that would have limited data collection accuracy. Our inclusion criteria used consensual biological confirmation for both leptospirosis and DF. The multicentric recruitment may have improved the representativity of our population study, although depending on epidemic pattern as the dengue fever epidemic mainly occurred in the South of the island.

High CRP seems to be a valuable biomarker in order to distinguish leptospirosis from DF. However, CRP is not a specific and therefore it cannot be excluded that patients may have a high CRP level from another condition like chronic illness. Furthermore, DF is at risk of

common bacterial or even leptospirosis co-infection that would cause an elevation of CRP (14). Overall, clinicians should keep in mind the need to rule out other febrile illnesses.

The commercial development of rapid strip tests for NS1 detection has revolutionized dengue diagnosis in providing a costless and convenient diagnostic tool. Nevertheless, its performance can be diminished during secondary dengue infection (12). For leptospirosis there are several rapid tests commercially available that detect IgM antibodies against *Leptospira*. However, the sensitivity and specificity of the different kits are highly variable and not sensitive enough (15). PCR-based methods can be fast and accurate, although they require a laboratory with specialized equipment that is rapidly overwhelmed in the epidemic context and therefore are not always an option in low-resource remote settings where dengue and leptospirosis are endemic (9,12).

For all these reasons and regardless of the limits mentioned above, CRP seems to be a rapid and cost-effective biomarker to discriminate leptospirosis from DF in tropical countries.

Conclusion:

Leptospirosis can be difficult to diagnose and distinguish from dengue fever, especially during epidemic periods. Because delayed antibiotics initiation may be detrimental during leptospirosis, clinicians need a rapid and accurate diagnosis. CRP value may be helpful to decide whether to initiate antibiotics while waiting for the result of specific biological tests.

References:

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(9):e0003898.
2. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg.* oct 2010;104(10):631-8.
3. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 25 avr 2013;496(7446):504-7.
4. Struchiner CJ, Rocklöv J, Wilder-Smith A, Massad E. Increasing Dengue Incidence in Singapore over the Past 40 Years: Population Growth, Climate and Mobility. *PLOS ONE.* 2015;10(8):e0136286.
5. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, Etienne A, Solet J-L, François C, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Euro Surveill.* 2019;24(47).
6. Ellis T, Imrie A, Katz AR, Effler PV. Underrecognition of Leptospirosis During a Dengue Fever Outbreak in Hawaii, 2001–2002. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2008;8(4):541-7.
7. Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Demar M, et al. Usefulness of C-Reactive Protein in Differentiating Acute Leptospirosis and Dengue Fever in French Guiana. *Open Forum Infect Dis.* 1 sept 2019;6(9).
8. Mishra B, Singhal L, Sethi S, Ratho RK. Leptospirosis Coexistent with Dengue Fever: A Diagnostic Dilemma. *J Glob Infect Dis.* 2013;5(3):121-2.
9. Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, et al. A Comparative Study of Leptospirosis and Dengue in Thai Children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2007;1(3).
10. Flannery B, Pereira MM, Velloso L de F, Carvalho C de C, De Codes LG, Orrico G de S, et al. Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am J Trop Med Hyg.* nov 2001;65(5):657-63.
11. Bruce MG, Sanders EJ, Leake J a. D, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop.* oct 2005;96(1):36-46.
12. Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis.* 1 mars 2017;215(suppl_2):S89-95.
13. Temeiam N, Jareinpituk S, Phinyo P, Patumanond J, Srisawat N. Development and Validation of a simple score for diagnosis of Leptospirosis at outpatient departments. *PLoS Negl Trop Dis.* janv 2020;14(1):e0007977.
14. Trunfio M, Savoldi A, Viganò O, d'Arminio Monforte A. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. *Infection.* févr 2017;45(1):1-10.
15. Alia SN, Joseph N, Philip N, Azhari NN, Garba B, Masri SN, et al. Diagnostic accuracy of rapid diagnostic tests for the early detection of leptospirosis. *J Infect Public Health.* avr 2019;12(2):263-9.

B. RESULTATS SUPPLEMENTAIRES : GENERATION DES MODELES MULTIVARIES

Cette partie concerne la méthode de conception de différents modèles logistiques multivariés ainsi que leurs résultats puis de leurs comparaisons. Ces informations n'ont pas été incluses dans l'article du fait d'un choix de format court (Brief report).

1. GENERATION DE DIFFERENTS MODELES MULTIVARIES.

Une analyse des correspondances multiples a été réalisée à partir des déterminants de diagnostic identifiés en analyse bivariée. Des courbes ROC ont permis de déterminer les seuils des déterminants quantitatifs associés à une meilleure sensibilité de diagnostic. Puis une régression logistique a été conduite pour établir le meilleur modèle prédictif.

Les Odds ratios (OR) et OR ajusté sur l'âge et le sexe (ORa) et leur intervalle de confiance à 95% ont été estimés à partir des coefficients de la régression.

Un modèle logistique multivariée a été ainsi testé pour la CRP >75mg/L et la bilirubine >75mg/L (Annexe 2 page 67).

Finalement, la CRP seule a été retenu à partir de l'analyse factorielle discriminante (AFD). A partir de cela, deux modèles ont a été testés, le premier à partir d'un seuil de CRP >75mg/L (Réunion n°1) et le second avec une CRP >50mg/L avec calcul des OR et ORa après ajustement sur l'âge et le sexe (Tableau 1).

Deux autres modèles logistiques multivariés ont été générés pour comparaison à partir des données retrouvées dans notre étude mais aussi des variables qui étaient retrouvées pertinentes dans deux études antérieures comparant les facteurs discriminatifs de leptospirose par rapport à la dengue : l'étude guyanaise de Le Turnier et al. (125) et l'étude thaïlandaise de Libraty et al. (123).

2. RESULTATS DES DIFFERENTS MODELES ET COMPARAISON DE PERFORMANCE.

L'ensemble des modèles et présentation de leurs performances est présenté dans les tableaux 1 et 2.

Une présentation des courbes ROC est visible sur le tableau 3 (non testée).

Tableau 1: Présentation des différents modèles d'analyses multivariées.

	OR brut (95% CI)	OR ajusté (95% CI)	p (wald's test)
MODELE GUYANAIS			
Sexe ratio M/F	10,9 (4,46-26,6)	1,54 (0,3-9)	0,635
Age	0,99 (0,98-1)	0,95 (0,1-1)	0,015
CRP ^β > 50mg/l, 50-551 vs 0-50	392 (111-1381)	991 (79-12500)	<0,001
Leucocyte ^β > 10×10 ⁹ /l, 0-27,5 vs 0-10	11,2 (5,7-25)	62 (5-774)	<0,001
Bilirubine ^β > 20μmol/l, 20-533 vs 0-20	21,7 (9,94-47,3)	8,4 (1,6-47)	0,001
MODELE THAILANDAIS			
Sexe ratio M/F	10,9 (4,5-26,5)	3,84 (0,96-15)	0,041
Age	0,99 (0,98-1)	0,97 (0,95-0,99)	0,015
PNN ^α ×10 ⁹ /l	2,1 (1,74-2,5)	2,32 (1,83-2,94)	<0,001
PAL ^α UI/l	1,01 (1-1,02)	1,01 (1-1,03)	0,016
ASAT ^β UI/l, < 30 ou > 80 vs 30-80	0,91 (0,53-1,6)	0,47 (0,16-1,36)	0,155
Plaquette ^β ×10 ⁹ /l 200-422 vs 0-200	0,3 (0,13-0,72)	0,09 (0,02-0,41)	<0,001
MODELE REUNION n°1			
Sexe ratio M/F	10,88 (4,5-26,6)	3,53 (0,72-17,3)	0,125
Age	0,99 (0,98-1)	0,97 (0,94-1)	0,055
CRP ^β > 75mg/l	553,8 (144-2122,4)	537,5 (120,2-2402)	<0,001
MODELE REUNION n°2			
Sexe ratio M/F	10,88 (4,5-26,6)	3,14 (0,73-13,6)	0,125
Age	0,99 (0,98-1)	0,96 (0,93-1)	0,041
CRP ^β > 50mg/l	392,18 (111-1381,4)	455,75 (99,2-2093)	<0,001

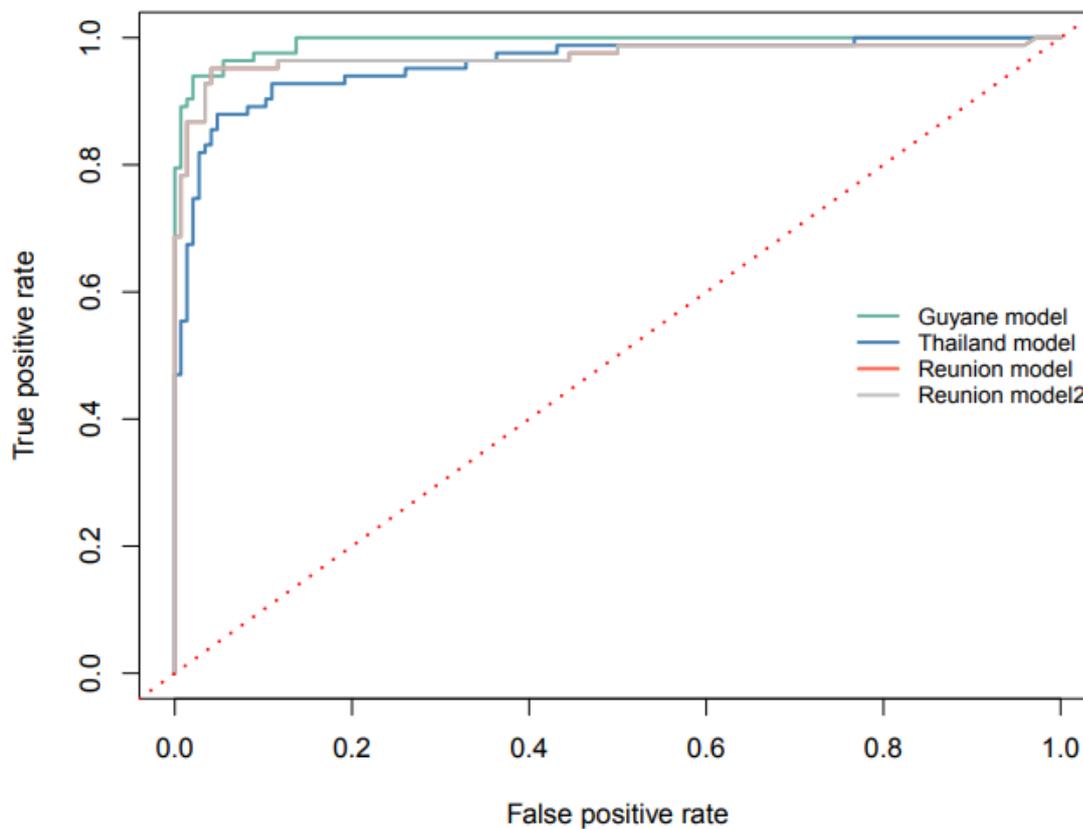
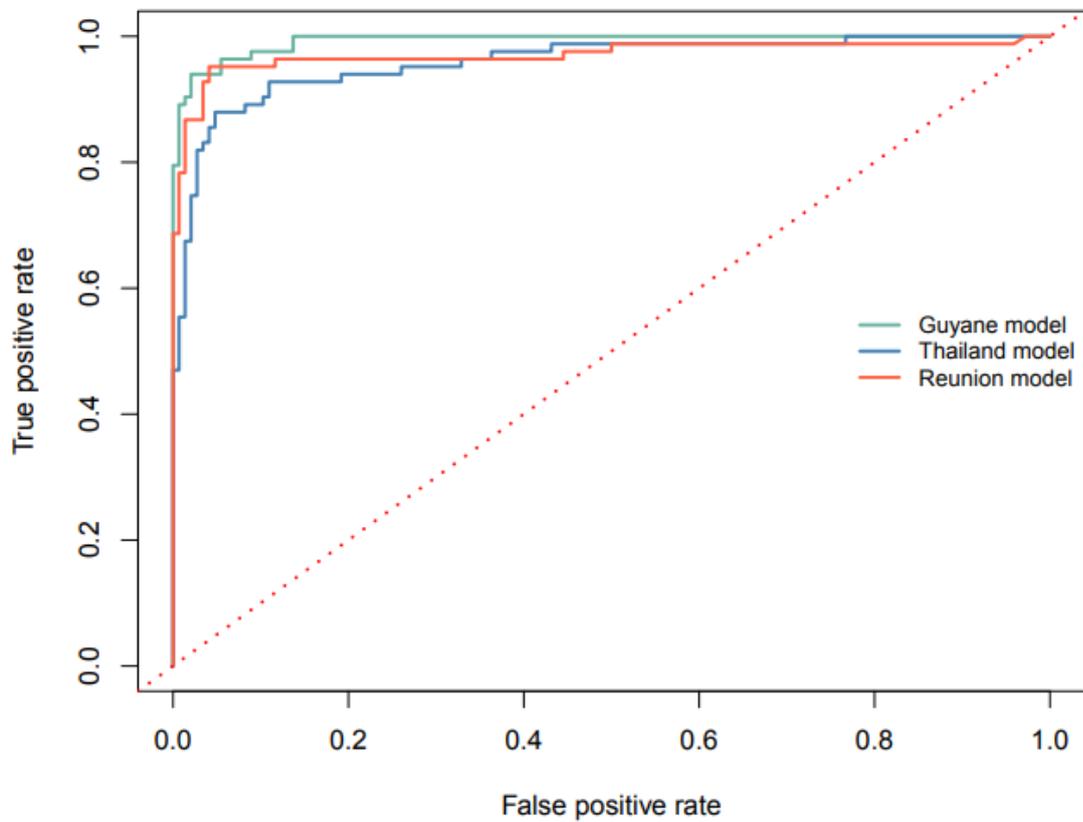
OR : Odds ratio. α = Variable continue, β = Valeur seuil.

Tableau 2 : Présentation des performances des différents modèles (résultats en pourcentage %)

	Guyane	Thaïlande	Réunion n°1	Réunion n°2
Exactitude	95	93	95	96
Kappa	89	84	90	91
Sensibilité	95	95	95	97
Spécificité	94	88	95	94
VVP	96	93	97	97
VPN	92	91	92	95
AUC	99	96	97	97

Exactitude : proportion de bonnes prédictions. Kappa : mesure l'accord entre les données observées et les données prédites. Si les prédictions sont toutes justes $K = 1$, si elles sont toutes fausses $K = 0$. VPP : Valeur prédictive positive. VPN : Valeur prédictive négative. AUC : aire sous la courbe ROC.

Figure 7 : Présentation des courbes ROC des différents modèles



True positive rate : Valeur prédictive positive – False positive rate : Valeur prédictive négative

IV. PARTIE 3 : DISCUSSION

A. INTERPRETATION DES RESULTATS – CONFRONTATION A LA LITTERATURE

1. ANALYSE BIVARIEE

A) SEXE RATIO

Il existe une importante différence de sexe ratio entre le groupe leptospirose qui n'est quasiment composé que d'hommes (91%) alors que le groupe dengue en est composé pour moitié (51%) ($p < 0,001$). Cette donnée est en accord avec la littérature qui retrouve une prépondérance d'hommes atteints de la leptospirose (28).

A nouveau, on peut se poser la question d'une possible susceptibilité des hommes à développer une leptospirose sévère. En effet, notre population ne représente que les formes hospitalières et donc les plus sévères. Dans l'étude de Pagès et al. sur l'épidémiologie de la leptospirose à La Réunion, on retrouvait une prépondérance moins marquée d'hommes dans les formes non hospitalières, bien que cette différence n'était pas significative (93% contre 85%) (27).

Pourtant, des études de séroprévalence retrouvent les mêmes proportions d'immunisation envers la leptospirose chez les hommes et les femmes (29,30). De plus, dans des pays comme le Vietnam où la leptospirose touche également en majorité les hommes, les femmes travaillent traditionnellement plus que les hommes dans les rizières et sont tout donc autant, voire plus exposées à la leptospirose (31).

On pourrait émettre l'hypothèse d'une égale exposition de la leptospirose des deux sexes mais une prépondérance de formes asymptomatiques non diagnostiquées chez les femmes et inversement une prépondérance de formes symptomatiques diagnostiqués chez les hommes. En effet, une étude retrouvait une leptospirémie plus élevée chez l'homme (31).

B) TEMPS AVANT CONSULTATION

Le temps entre le début des symptômes et le premier contact à l'hôpital était en moyenne de quatre jours pour le groupe leptospirose et seulement deux jours pour le groupe dengue ($p < 0,001$) (Annexe 1).

Cela pourrait potentiellement traduire une symptomatologie plus bruyante à la phase initiale pour une dengue par rapport à une leptospirose, ce qui entrainerait un délai de consultation aux urgences de l'hôpital plus court pour le groupe dengue.

C) CONSTANTES A L'ADMISSION

La seule différence significative retrouvée dans la prise des constantes à l'entrée était la fréquence cardiaque, les cas de leptospirose présentaient en moyenne plus de tachycardie que les dengues. La médiane était de 99 bpm [IC95% 85,8 – 10,2] contre 87 bpm [IC95% 76 – 98] ($p < 0,001$) (Annexe 1).

Il n'a pas été retrouvé de différence significative concernant la tension artérielle et la température corporelle à l'admission. Cette hausse de la fréquence cardiaque n'est donc pas dû à un état plus fébrile dans le groupe leptospirose, mais possiblement secondaire à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) en réponse à un état septique plus marqué dans le groupe leptospirose.

D) DIFFERENCES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(1) ATTEINTE RENALE

Plus d'1/3 des leptospiroses présentaient une oligurie à l'admission contre aucune dans le groupe dengue ($p < 0,001$).

Ce résultat peut être discuté par la condition rétrospective de l'étude qui ne garantit pas la robustesse de ce résultat. Cependant, cela est concordant avec la littérature qui retrouve plus d'atteinte rénale dans la leptospirose que dans la dengue (13,122).

D'un point de vue biologique, on retrouve une augmentation plus importante à la fois de la créatinine et de l'urée dans le groupe leptospirose comparativement au groupe dengue.

L'explication à cette différence est possiblement dû à une dysfonction rénale plus sévère dans la leptospirose par atteinte cytotoxique direct au niveau des tubules rénaux par la bactérie (une hypovolémie efficace peut alors se surajouter) (37). Durant une dengue, le mécanisme prépondérant de l'atteinte rénale est une hypovolémie efficace secondaire à un état de déshydratation par fuite capillaire et constitution d'un troisième secteur (5).

Bien que non comparée spécifiquement à la dengue, l'atteinte rénale fait partie des items dans la construction d'un score de probabilité diagnostique de la leptospirose dans des études récentes : créatinine à plus de 150 $\mu\text{mol/l}$ dans une étude sri lankaise (126), insuffisance rénale aiguë (critère non détaillé) dans une étude thaïlandaise (127).

(2) TROUBLES HYDRO-ELECTROLYTIQUES

Plusieurs différences significatives se retrouvaient dans le bilan hydroélectrolytique, qui était bien plus perturbé dans le groupe leptospirose, probablement secondaire à une tubulopathie.

(A) POTASSIUM

Alors que le groupe leptospirose présentait une altération de la fonction rénale plus sévère que dans le groupe dengue, l'hypokaliémie était plus marquée. L'hypokaliémie à moins de 3,5 mmol/l est ainsi présente chez 39% des leptospirose contre 13% pour les dengues ($p < 0,001$).

Ceci pourrait être lié à la fuite potassique au niveau des tubules rénaux causée par la leptospire (37).

(B) SODIUM

De la même façon, on note une proportion bien plus importante d'hyponatrémie définie par un taux de sodium à moins de 135 mmol/l dans le groupe leptospirose, 70% versus 31% soit plus du double ($p < 0,001$).

L'explication serait de la même façon une fuite du sodium au niveau des tubules rénaux (37).

A nouveau, on retrouve une hyponatrémie à moins de 135 mmol/l et hypokaliémie à moins de 3,5 mmol/l dans les critères diagnostiques de cette récente étude de cohorte thaïlandaise pour la leptospirose (127).

(C) CHLORE

L'hypochlorémie était plus fréquente dans le groupe leptospirose : l'hypochlorémie à moins de 98 mmol/l était présente chez 73% des leptospiroses contre 38% des dengues ($p < 0,001$).

L'hypochlorémie a été proposée comme critère diagnostique de leptospirose dans une récente étude rétrospective malaisienne monocentrique qui comparait les données clinico-biologiques entre leptospirose et autres maladies fébriles (128).

A noter que l'hypochlorémie était un risque indépendant de développement d'insuffisance rénale aiguë sévère d'après une autre étude (129).

(3) ATTEINTE RESPIRATOIRE

La toux était présente chez 20% dans le groupe leptospirose contre 5% dans le groupe dengue ($< 0,001$). Ce critère clinique en faveur de leptospirose est également retrouvé dans le travail réalisé en Guyane par Le Turnier et al.

Ce signe clinique, même s'il est à nuancer par le caractère rétrospectif de l'étude, pourrait traduire une atteinte pulmonaire préférentielle de la leptospirose par rapport à la dengue.

En regard du nombre de radiographies pulmonaires qui ont été réalisées à l'admission entre le groupe leptospirose et dengue, on remarque que 78% des cas de leptospirose ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire de face contre seulement 24% dans le groupe dengue ($p < 0,001$) (Annexe 1).

Les cas de leptospirose auraient probablement présenté plus de signes fonctionnels respiratoires pour motiver la prescription d'une radiographie thoracique de face aux urgences. Même si le résultat n'est pas significatif, la présence d'un syndrome alvéolo-interstitiel était présent pour 27% des radiographies thoraciques réalisées chez les cas de leptospirose contre 14% chez les patients présentant une dengue ($p = 0,176$). En revanche, on remarque que deux cas de dengue avaient une pleurésie versus zéro patient dans le groupe leptospirose (Annexe 1).

De la même façon, l'hémoptysie était présente chez 10% des leptospiroses contre aucun cas dans le groupe dengue ($< 0,001$). Le fait qu'un dixième des cas de leptospirose présente une hémoptysie dès l'entrée peut paraître important mais concordant avec la

littérature qui rapporte une prévalence de l'hémoptysie pour les formes non compliquées de 9 à 51% (7,21).

Cela pourrait traduire une proportion particulièrement importante d'atteinte pulmonaire de la leptospirose à La Réunion. Dans une étude réalisée à La Réunion chez 147 patients atteints de leptospirose, une atteinte pulmonaire incluant tout signe clinique fonctionnel pulmonaire et atteinte radiologique durant la prise en charge hospitalière, était rapportée jusqu'à 85% des cas (44).

Concernant les autres signes d'atteintes pulmonaires, il n'y avait pas de différence constatée pour la dyspnée, la douleur thoracique ou les expectorations (Annexe 1).

(4) ATTEINTE HEPATO-DIGESTIVE

(A) ICTERE

L'ictère se retrouve de façon prédominante dans les cas de leptospirose : 36% versus 2,8% (<0,001). Cela se traduit biologiquement avec une hyperbilirubinémie prépondérante dans le groupe leptospirose. Ictère et hyperbilirubinémie peuvent être utilisés comme critères diagnostiques de la leptospirose : l'hyperbilirubinémie à plus de 30 $\mu\text{mol/l}$ dans une étude sri lankaise (126) et l'ictère dans le groupe d'étude Thai Lepto (127).

(B) CYTOLYSE- CHOLESTASE HEPATIQUE

La cytolysé hépatique était plus importante dans le groupe leptospirose et elle prédominait sur les ASAT. Le syndrome biologique cholestasique défini par une augmentation des phosphatases alcalines et gamma-GT était également plus important dans le groupe leptospirose (Annexe 1). Il est intéressant de notifier que sept cas de leptospirose présentaient une augmentation de la bilirubine conjuguée seule sans augmentation des GGT-PAL.

Quant aux symptômes digestifs, aucune mise à part l'ictère n'était discriminatif. Les autres symptômes digestifs étaient retrouvés dans les mêmes proportions dans les deux pathologies.

(5) ATTEINTE HEMATOLOGIQUE

(A) LEUCOCYTES-PNN

Le taux de leucocytes médian était de 4.4G/l [3.5-8] dans le groupe dengue contre 10G/L [8.1-12.8] dans le groupe leptospirose ($p < 0.001$) (Annexe 1). Le taux de leucocyte est influencé majoritairement par les polynucléaires neutrophiles, en effet l'augmentation des polynucléaires neutrophiles est prépondérante dans le groupe leptospirose. A l'inverse, la neutropénie est prépondérante pour le groupe dengue.

L'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est également intégrée dans des scores diagnostiques de la leptospirose. Dans une étude thaïlandaise, un score diagnostique composite comprenant PNN, PAL, ASAT et taux de plaquettes était ainsi composé pour le diagnostic de leptospirose par rapport aux cas de dengue (123).

La neutropénie est elle-même bien décrite dans la littérature en cas de dengue sous la forme d'une lympho-neutropénie (130). A noter que la neutropénie dans la dengue n'aurait pas de lien dans les surinfections et n'entraînerait pas de surmortalité (112).

(B) LYMPHOCYTES

La lymphopénie est à la fois décrite dans la leptospirose comme dans la dengue (6,130). Cela se retrouve dans notre étude, puisque la majorité des leptospiroses comme des dengues sont lymphopéniques (Annexe 1). Le taux de lymphocytes ne peut donc pas être utilisé comme critère de différenciation.

(C) PLAQUETTES

La thrombopénie était plus profonde dans le groupe leptospirose que dans le groupe dengue. Une thrombopénie à moins de 150 G/l était présente dans 78% dans le groupe leptospirose versus 52% dans le groupe dengue ($p < 0,001$) (Annexe 1).

Ce résultat peut paraître surprenant sachant que lors d'une dengue, la thrombopénie peut être particulièrement profonde (130).

Ceci est probablement dû à une cinétique différente dans la survenue de la thrombopénie : dans la dengue elle est maximale entre J5-J7 après le début des symptômes (5), or le temps moyen de consultation dans le groupe dengue n'était que de 2 jours après le début des symptômes. La thrombopénie n'avait alors pas eu le temps de s'installer pour la majorité des patients. Dans la leptospirose, l'apparition de la thrombopénie est plus précoce (131).

(D) EOSINOPHILES

Dans une étude malaisienne, l'éosinopénie faisait partie des facteurs prédictifs dans la prise en charge diagnostique de la leptospirose (126). Ceci se retrouve dans notre étude puisqu'une éosinopénie à moins de 0,1Giga/l était retrouvée à 82% dans le groupe leptospirose (Annexe 1).

Cependant ce critère n'était pas discriminatif puisque l'éosinopénie était retrouvée exactement dans les mêmes proportions dans le groupe dengue. A notre connaissance, l'éosinopénie dans la dengue n'est pas décrite dans la littérature (132,133).

(E) MICROCYTOSE - HEMATOCRITE

Une microcytose était prépondérante dans le groupe leptospirose : 21% dans le groupe des leptospiroses contre 7,5% des dengues.

Il n'y avait cependant aucune différence significative entre le taux d'hémoglobine des deux groupes (Annexe 1). L'anémie à moins de 12 g/dl est pourtant l'un des critères diagnostiques de la leptospirose pour le groupe Thai-Lepto (127).

Le taux d'hématocrite médian était plus élevé dans le groupe dengue que dans le groupe leptospirose : 40,8% [IC95% 37,2 – 44,4] versus 37,3% [IC95% 34,4 – 41,6] ($p < 0,001$).

Dans une revue de la littérature, une élévation de l'hématocrite faisait partie des critères distinctifs dans un diagnostic de dengue devant une fièvre en milieu tropical (121).

(6) ATTEINTE MUSCULAIRE

L'élévation des CPK est bien plus élevée dans le groupe leptospirose que dans le groupe dengue. 66% dans le groupe leptospirose avait une élévation des CPK à plus de 200 UI/l contre seulement 20% dans le groupe dengue ($p < 0,001$).

Ceci est probablement dû à un mécanisme direct de rhabdomyolyse lors de la leptospirose (25), contrairement à l'infection virale de la dengue où la rhabdomyolyse est plutôt liée à la production d'interféron-alpha (134).

E) CRITERES EN FAVEUR D'UNE DENGUE

(1) CEPHALEES

Les patients atteints de dengue présentaient des céphalées de façon plus fréquente que les leptospiroses avec respectivement 71% versus 49% ($p < 0,001$). Le caractère rétro-orbitaire n'était pas spécifié, cependant les céphalées de type rétro-orbitaire, bien que supposées très spécifiques de la dengue, sont également décrites dans la leptospirose (6).

(2) ARTHRO-MYALGIES

La présence de douleurs articulaires était plus marquée dans le groupe dengue à 73% versus 39% dans le groupe leptospirose ($p < 0,001$).

La prévalence de myalgies était identique dans les deux groupes. Le caractère rétrospectif de l'étude et la traduction du syndrome algique par le terme « d'arthromyalgies » dans les comptes rendus médicaux a probablement participé à un manque de précision de la différence sémiologique entre les deux entités.

(3) ERUPTION CUTANEE

Une donnée clinique classiquement décrite comme fréquente dans la dengue contrairement à la leptospirose est l'éruption cutanée érythémateuse diffuse (9,124).

Cette donnée est retrouvée dans notre étude : une éruption cutanée était présente dans 22% des dengues contre seulement 2% des leptospiroses ($p < 0,001$).

Il s'agit donc d'une donnée clinique qui, quand elle est présente, oriente fortement vers une dengue.

(4) TROUBLES DE LA COAGULATION

Concernant les données biologiques, au-delà de la neutropénie que nous avons décrite comme orientant vers une dengue, une deuxième donnée retrouvée comme significative est l'allongement du TCA.

En effet, un allongement du ratio TCA témoin/patient à plus de 1,2 seconde était retrouvé pour 49% des patients présentant une dengue contre 20% des patients du groupe leptospirose ($p = 0,003$) (Annexe 1).

Bien que des troubles de la coagulation soient observés dans les deux pathologies, un allongement plus spécifique du TCA est décrit dans la dengue (135,136).

F) CRP

Il existait une forte association entre un syndrome inflammatoire biologique représenté par l'élévation de la CRP et la leptospirose : 99% du groupe leptospirose avait une CRP > 10 mg/l contre seulement 49% du groupe dengue ($p < 0,001$) (Annexe 1).

Si on prend le seuil de 50 mg/l, il existait encore 94% du groupe leptospirose qui était au-delà de ce chiffre contre seulement 4% du groupe dengue ($p < 0,001$).

Si on s'intéresse aux quelques cas de leptospirose qui avaient une CRP en dessous de 50 mg/l : un patient s'était présenté 11 jours après le début des symptômes et après un traitement de 7 jours par Oflocet Flagyl qui avait été prescrit pour une suspicion d'angiocholite à Mayotte. Sa CRP était négative à l'arrivée au CHU de St-Denis (c'était le seul patient du groupe leptospirose présentant une CRP négative). Quatre autres cas se sont présentés entre 1 et 2 jours après le début des symptômes et avaient une CRP comprise entre 10 et 50 mg/l.

Ces patients étaient donc pris en charge soit trop précocement pour que la CRP s'élève au-dessus de 50mg/l, soit trop à distance du début des symptômes et après antibiothérapie ce qui a possiblement éteint le syndrome inflammatoire biologique concernant le premier cas.

Concernant les patients du groupe dengue ayant eu une CRP dosée à plus de 50mg.L : Un homme de 80ans a été pris en charge en soins continus pour une dengue (PCR positive en ville) avec une thrombopénie sévère (nadir à 20G/L) sans manifestations hémorragiques. La CRP avait été dosé à 110mg/L. Il n'avait pas d'atteinte rénale, légère hypokaliémie à 3.20mmol/L et une cytolyse hépatique sans hyper bilirubinémie. Une oxygénothérapie était nécessaire à 2L/minutes avec quelques opacités alvéolo-interstitielles bilatérales visibles à la radiographie thoracique. Une antibiothérapie était prescrite par amoxicilline-acide clavulanique pour une surinfection pulmonaire mais elle n'était pas formelle (pas de toux/crachats, antigénuries négatives). L'évolution sera favorable.

CRP à 55mg/l chez un patient âgé de 80ans admis aux urgences pour malaise avec lipothymie dans un contexte de dengue. Sortie à domicile avec traitement symptomatique. Pas d'argument pour une surinfection bactérienne.

CRP à 63mg/L chez un patient grabataire de 80ans hospitalisé 4 jours pour altération de l'état général fébrile. Dengue confirmée par PCR, pas de surinfection.

CRP à 75mg/L chez une patiente âgée de 72ans qui a été hospitalisée 5 jours pour une dengue (PCR positive). Prescription d'Augmentin pour une surinfection bronchique.

CRP à 93mg/L chez une patiente âgée de 87ans hospitalisée une quinzaine de jours pour fracture tassement vertébrale sur chute dans un contexte de dengue confirmée et compliquée d'un sepsis urinaire à *Proteus mirabilis* et *Enterococcus faecalis*.

CRP à 96mg/l chez un homme de 58ans sans antécédent particulier consultant aux urgences pour un syndrome grippal évoluant depuis 48 heures avec forte altération général. A l'arrivée tachycardie régulière à 120bpm, hémodynamique conservé, fièvre à plus de 40°C et frissons intenses, ainsi qu'une éruption cutanée. Lympho-neutropénie à la prise de sang. Pas d'atteinte hépatique ou rénale. La PCR multiplex dengue/leptospirose/chikungunya sera positive à la dengue et négative pour le reste. La sérologie dengue était négative aux IgM mais positive aux IgG. Il a été gardé en surveillance moins de 24heures en UHTCD puis retour à domicile. Pas de documentation infectieuse en faveur d'une surinfection.

Nous avons dans ces exemples de cas de dengues avec CRP élevées principalement des patients âgés, dont un grabataire avec quelques surinfections bactériennes mais également un cas de dengue secondaire, condition décrite comme pouvant être plus à risque de développer une dengue sévère qu'une dengue primaire.

2. ANALYSE MULTIVARIEE

A) VARIABLES SIGNIFICATIVES

(1) BILIRUBINE

L'hyperbilirubinémie est un critère biologique très discriminatif de la leptospirose par rapport à la dengue qui se retrouve de façon significative en analyse multivariée après ajustement sur l'âge et le sexe. En effet, sur un tout premier modèle réunionnais, l'hyperbilirubinémie à plus de 75 $\mu\text{mol/l}$ était associée à la leptospirose avec un OR ajusté de 36,3 [IC95% 3,02 – 437,4] ($p = 0,005$) (Résultat sur annexe 2).

Cependant, l'hyper bilirubinémie est surtout spécifique et utile pour infirmer un diagnostic de dengue mais elle n'est pas assez sensible pour un diagnostic de leptospirose. Elle avait également une grande dépendance avec l'âge et le sexe. Cette variable a de ce fait été abandonnée dans le modèle final.

L'hyper bilirubinémie avait également été retrouvée comme facteur prédictif indépendant après analyse multivariée dans l'étude guyanaise. Mais elle n'avait pas été retenue dans un modèle prédictif car n'apportant pas de bénéfice par rapport à la CRP seule (125).

(2) LEUCOCYTES – PNN

En analyse multivariée dans le modèle guyanais, l'hyperleucocytose à plus de 10 Giga/l était associée à la leptospirose avec un OR de 62 [IC95% 4,99 – 773,61] ($p < 0,001$). Le taux de PNN en variable continue était retrouvé comme significative dans le modèle thaïlandais (Tableau 1).

Cependant cette variable n'a pas été retenue dans notre modèle final car son ajout n'améliorait pas la performance diagnostique.

(3) CRP

La CRP se retrouvait comme la variable la plus intéressante pour discriminer une leptospirose d'une dengue. Dans la construction du modèle prédictif final, l'association d'autres variables (bilirubine ou leucocytes) ne permettait pas d'apporter de bénéfice à la CRP seule.

Initialement, l'ajout de la bilirubine $>75\mu\text{mol/l}$ permettait d'exclure toute possibilité d'avoir une dengue mais cette variable n'a pas été retenue étant donné que sa sensibilité était mauvaise.

Plusieurs valeurs seuils de CRP ont été testées pour évaluer le meilleur rapport sensibilité/spécificité.

Un premier seuil >75mg/l a d'abord été retenu : l'OR associé à la leptospirose après ajustement sur l'âge et le sexe était alors très élevé à 537 [IC95% 120,2-2403] ($p < 0,001$) (Annexe 2). A partir de ce seuil, la probabilité d'avoir une leptospirose, soit la valeur prédictive positive (VPP), était très bonne à 97%, en revanche si on se plaçait en dessous de cette valeur, la valeur prédictive négative (VPN) était à 91% soit un risque de « rater » une leptospirose 1 fois sur 10. Cette valeur seuil avait donc une très bonne spécificité (proche de 100%) mais un manque de sensibilité (94%).

Un nouveau seuil a donc été testé pour une CRP à plus de 50mg/l : l'OR après ajustement sur le sexe et l'âge restait très élevé à 456 [IC95% : 99-2093] ($p < 0,001$). A partir de ce seuil, la VPP de ce modèle était quasiment identique, proche de 97%, mais la VPN était meilleure à 95% (**Tableau 2**).

Le calcul des caractéristiques intrinsèques de la CRP sans prendre en compte l'âge et le sexe pour le diagnostic de leptospirose retrouvait à partir du seuil de 50mg/L une sensibilité de 94% [IC95% 87-97] et une spécificité 95% [IC95% 92-98], une VPP de 91% et une VPN de 97%.

Pour ce seuil à 50 mg/l, les rapports de vraisemblance positive et négative étaient très bons avec respectivement 21 [IC95% 11 –40] et 0,06 [IC95% 0,03–0.14].

Ce seuil de 50 mg/l se révéla être en fait le même que dans l'étude guyanaise dont la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 88,9% et 95,2% (125).

B. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE

1. FORCES

A) CRITERES D'INCLUSION

Les critères d'inclusion pour la constitution des deux groupes étaient à la fois sensibles et spécifiques utilisant une confirmation biologique consensuelle pour chaque cas. La majorité des patients étaient inclus via une PCR positive.

Pour le groupe leptospirose, 75% avait une PCR sang positive. Parmi les 26 leptospiroses restantes : 6 patients ont été diagnostiqués avec une PCR urinaire et 19 autres avec une sérologie positive pour les IgM. Dans le groupe dengue, 168 sur 201 patients avaient une PCR sang positive, soit 83.6%. Parmi les 33 dengues restantes : 21 ont été diagnostiquées grâce un TROD positif pour l'antigène NS1 (qui est plus spécifique que la détection IgM) et 12 autres par une sérologie IgM positive (Annexe 1).

Le fait que la majorité des patients étaient recrutés par une PCR sang permettait d'avoir une définition « inclusive » des critères d'inclusion et a permis la définition d'un maximum de co-infection (puisque une PCR multiplex était réalisée de façon systématique).

Les deux groupes étaient comparables dans le sens où ils étaient représentatifs d'une même population réunionnaise consultant aux urgences sur les différents sites hospitaliers de l'île durant la même période. Ainsi, le fait de n'avoir pas appareillé le groupe contrôle au groupe témoin permettait d'éviter de sélectionner les cas de dengue ce qui pouvait être à l'origine d'un échantillon non représentatif des cas survenant sur l'île. L'appariement réalisé

sur le sexe et l'âge dans le modèle final pour les variables indépendamment associés à la leptospirose permettait de limiter l'effet de confusion de ces facteurs.

Le fait qu'un dosage de la CRP à l'admission devait être systématiquement présent comme un critère d'inclusion permettait de n'obtenir aucune donnée manquante concernant ce paramètre. Bien qu'il puisse nous être reproché d'avoir choisi ce facteur d'inclusion étant donné l'objectif principal qui était de déterminer les facteurs clinico-biologiques discriminatifs en général. Ce critère est venu par le fait qu'on ne désirait pas manquer de puissance pour cette variable en regard du résultat précédent de l'étude guyanaise de Le Turnier et collègues. Ainsi nous cherchions à obtenir une validité externe à nos travaux, sans pour autant négliger la recherche d'autre facteur discriminatif. Le risque accepté était potentiellement d'influencer sur les autres variables par exclusion de certaine forme de leptospirose ou de dengue pour lequel cette variable n'avait pas été dosée. On peut imaginer par exemple que cela aurait pu être le cas pour les formes moins graves car le clinicien ne jugeait pas utile de la doser au vu du tableau.

De notre point de vu, ce risque semblait limité. Tout d'abord, les patients sans CRP dosée à l'admission provenaient principalement des urgences du CH Nord (CRP ne faisant partie du bilan d'admission) concernant surtout une dizaine de cas de leptospirose. Mise à part cette situation, le reste de l'échantillon avait une CRP dosée « a titre systématique » dans leur bilan d'admission.

De ce fait il n'a pas été nécessaire d'exclure des cas de dengues car elles provenaient du foyer épidémique du sud où la CRP était systématiquement dosée à l'entrée aux urgences. Au même titre les cas de leptospiroses du Sud, Ouest et Est avaient une CRP dosée à l'admission.

Ainsi il ne semble pas que la prescription du dosage de la CRP soit motivée par le choix du clinicien mais une fois plus à titre systématique. Cela pourrait limiter la non-représentativité de notre échantillon qu'aurait pu induire ce facteur par rapport à la population de notre thème d'étude c'est-à-dire la recherche conjointe d'autres facteurs discriminatifs.

2. LIMITES

A) CARACTERE RESTROSPECTIF

Le caractère rétrospectif représente la limite majeure de notre étude. Il entraîne un manque de données, ou biais d'information, surtout pour les paramètres cliniques.

En effet, il est difficile de savoir si le fait qu'un paramètre clinique ne soit pas mentionné dans un compte rendu médical signifie qu'il est absent ou alors qu'il n'a pas été recherché.

Dans notre étude, si le paramètre n'était pas mentionné dans le compte rendu médical, il était notifié comme une donnée absente car considéré comme non recherché. S'il apparaissait secondairement dans les jours suivants l'évolution du patient, il était considéré comme absent à l'admission du patient.

Néanmoins, malgré ce caractère rétrospectif et le biais d'information, beaucoup de variables étaient suffisamment présentes pour être analysées. Le tableau des variables manquantes est disponible en annexe 1.

B) LE RISQUE DE CO-INFECTION

La littérature rapporte un risque de co-infection entre dengue et leptospirose qui est très variable mais finalement semble très faible.

Compte tenu ce faible risque, la taille de l'échantillon paraît suffisante pour le limiter.

De plus, aucun cas de co-infection n'a été retrouvé durant la partie commune aux deux pathologies du recueil de données alors qu'un nombre conséquent de patients disposait d'une recherche combinée de dengue et de leptospirose avec la PCR multiplex.

C) EXCLUSIVITE ENTRE LEPTOSPIROSE ET DENGUE

Nous avons pu montrer une nouvelle fois qu'il existe un critère simple très discriminant que constitue un dosage de la CRP.

Cependant ce résultat ne fonctionne qu'en cas de comparaison exclusive entre la leptospirose et la dengue dans notre étude, ne prenant pas en considération les multiples autres causes de maladies fébriles notamment bactériennes.

Pour rappel, il existe un risque de surinfection bactérienne lors d'une dengue, risque auquel il faudra rester attentif lorsqu'il existe une forte élévation de la CRP, avant de conclure à une leptospirose. Cela limite considérablement l'adoption de la CRP comme unique marqueur discriminant.

Localement, un diagnostic différentiel d'un syndrome « dengue-like » est le typhus murin dont la bactérie causale est *Rickettsia typhi* qui peut donner une symptomatologie comparable à la dengue (syndrome pseudo-grippal - exanthème) mais avec une forte élévation de la CRP (137).

C. MISE EN PRATIQUE ET PERSPECTIVE

1. MISE EN PRATIQUE LOCALE ET MONDIALE

Finalement, il a été mis en évidence qu'un dosage peu coûteux, rapidement disponible défini par un test de CRP au seuil de 50mg/l pouvait identifier avec une très bonne sensibilité et spécificité (proche de 100%) les cas de leptospirose durant une épidémie de dengue.

Les résultats de PCR sont très fiables mais indisponibles sur le moment. Les résultats des TROD sont rapidement disponibles, mais manquent de spécificité avec un risque non négligeable de faux positif (principalement pour la détection d'IgM).

Ainsi nous pensons qu'un dosage de CRP devrait être pratiqué de façon systématique devant un syndrome « dengue-like » aux urgences.

Si la CRP est à supérieure à 50 mg/l, une antibiothérapie ciblant la leptospirose et couvrant les pathogènes rencontrés au niveau local pourrait être débutée.

La doxycycline est une antibiothérapie active à la fois sur la leptospirose et la rickettsiose. Un protocole pourrait être établi permettant une prescription probabiliste de doxycycline devant un syndrome « dengue-like » avec une CRP > 50mg/l en attendant les résultats de biologie moléculaire. Cette antibiothérapie mise en place précocement permettrait a priori de diminuer l'évolution vers des formes sévères.

Si on généralise ce résultat à une pratique mondiale dans des zones où la leptospirose et la dengue sont endémiques, la CRP constitue un bon outil d'aide au diagnostic dans des endroits où l'accessibilité à des examens de laboratoire est difficile. Une élévation de la CRP pourrait être détectée grâce à un kit de détection par méthodes immunochromatographiques utilisables en situation ambulatoire sur terrain tropical, afin de guider l'antibiothérapie (138).

2. PERSPECTIVES FUTURES

A) INCLUSION DES FACTEURS DE RISQUE

Une donnée intéressante qui n'a pas pu être analysée par le caractère rétrospectif est le recueil des facteurs de risque d'exposition à la leptospirose. En effet cette donnée était souvent disponible pour les cas de leptospirose mais rarement pour les cas de dengue. Généralement, une fois le diagnostic de leptospirose évoqué ou confirmé, les facteurs de risque d'exposition à la leptospirose étaient alors mentionnés, alors que lors d'une suspicion de dengue ces paramètres étaient rarement recherchés ou cités.

Ainsi si on s'intéresse aux facteurs de risque d'exposition à la leptospirose dans le groupe leptospirose, on remarque que 87 patients présentaient un facteur de risque d'exposition à leptospirose. La donnée était manquante pour cinq patients. Seulement 8 patients ne présentaient pas de facteur de risque d'exposition à la leptospirose après interrogatoire. Un facteur de risque exposition leptospirose est donc présent dans plus de 90% des cas de leptospirose où cette donnée était connue, confirmant l'importance de la recherche d'un facteur de risque d'exposition lors d'une suspicion de leptospirose (Annexe 1).

Cette donnée devrait être intégrée dans une étude prospective future car elle pourrait être fortement discriminante par un simple interrogatoire.

Inversement, la recherche de facteurs de risques d'exposition à la dengue pourrait être aussi intéressante. Certains facteurs de risques seraient peu discriminants pour les deux maladies comme un habitat propice à la fois aux gîtes larvaires de moustique et au développement de rats. Même si des épidémies de leptospirose peuvent survenir en ville par exemple suite des catastrophes naturelles (7), le fait d'habiter dans la campagne est associée à la leptospirose et inversement le fait d'habiter en ville est associé à la dengue. Dans cette étude prospective étudiant la leptospirose et la dengue chez des enfants en Thaïlande, les dix-huit cas de leptospirose provenaient majoritairement du centre en situation rurale (123).

Dans une étude portoricaine comparant dengue et leptospirose, l'habitat rural était un facteur de risque indépendant de leptospirose (13).

B) INCLUSION D'AUTRES MALADIES FEBRILES

La problématique est généralisable à l'identification des cas de leptospirose lors d'autre épidémies comme la grippe. En effet, par l'atteinte respiratoire prépondérante, une leptospirose peut être facilement confondue avec une grippe. Inversement d'autres infections bactériennes sont capables de mimer un syndrome « dengue-like » comme la rickettsiose.

De nouvelles études prospectives avec une plus large cohorte et incluant d'autres maladies fébriles sont nécessaires afin de conforter ces résultats.

V. CONCLUSION :

Une leptospirose peut être confondue avec une dengue du fait de leurs tableaux cliniques similaires. A La Réunion, ce risque semble être majoré en période d'épidémie de dengue car celle-ci correspond à une période d'augmentation de l'incidence de la leptospirose, suivant les fortes pluies de l'été australe.

Cela est potentiellement préjudiciable car cette confusion peut entraîner un retard de mise en place d'une antibiothérapie dans le cas d'une leptospirose, entraînant un risque d'évolution vers une forme sévère de celle-ci.

Les outils de confirmation biologique par PCR représentent des moyens fiables de diagnostics mais dont les résultats peuvent être différés par rapport au début de la prise en charge.

Le TROD dengue avec détection de la protéine NS1 et des IgM est rapide mais peut manquer de sensibilité et de spécificité, plus particulièrement en cas d'infection secondaire.

Cette étude cas-témoin met en lumière les avantages d'un dosage d'une CRP à l'admission en milieu hospitalier car son résultat est rapidement disponible, elle est peu onéreuse et son élévation est fortement associé à la leptospirose par rapport à la dengue.

Un seuil à partir de plus de 50mg/L était associé avec une excellente sensibilité et spécificité à la leptospirose par rapport à la dengue.

Malgré ses limites, ce dosage peut représenter un outil simple afin de guider la prescription d'une antibiothérapie en attendant les résultats de confirmation biologique.

VI. REFERENCES:

1. WHO | Neglected tropical diseases. Disponible sur http://www.who.int/neglected_diseases/en/
2. Picardeau M. Leptospirosis: Updating the Global Picture of an Emerging Neglected Disease. *PLoS Negl Trop Dis*. 24 sept 2015;9(9).
3. Soo ZMP, Khan NA, Siddiqui R. Leptospirosis: Increasing importance in developing countries. *Acta Trop*. 2020 Jan;201:105183.
4. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 25 avr 2013;496(7446):504-7.
5. Wilder-Smith A, Ooi E-E, Horstick O, Wills B. Dengue. *Lancet*. 26 2019;393(10169):350-63.
6. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97.
7. Ko AI, Galvão Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*. 4 sept 1999;354(9181):820-5.
8. LaRocque RC, Breiman RF, Ari MD, Morey RE, Janan FA, Hayes JM, et al. Leptospirosis during Dengue Outbreak, Bangladesh. *Emerg Infect Dis*. mai 2005;11(5):766-9.
9. Ellis T, Imrie A, Katz AR, Effler PV. Underrecognition of Leptospirosis During a Dengue Fever Outbreak in Hawaii, 2001–2002. *Vector Borne Zoonotic Dis*. août 2008;8(4):541-7.
10. Brown MG, Vickers IE, Salas RA, Smikle MF. Leptospirosis in suspected cases of dengue in Jamaica, 2002-2007. *Trop Doct*. avr 2010;40(2):92-4.
11. Flannery B, Pereira MM, Velloso L de F, Carvalho C de C, De Codes LG, Orrico G de S, et al. Referral pattern of leptospirosis cases during a large urban epidemic of dengue. *Am J Trop Med Hyg*. nov 2001;65(5):657-63.
12. Levett PN, Branch SL, Edwards CN. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg*. janv 2000;62(1):112-4.
13. Bruce MG, Sanders EJ, Leake J a. D, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, et al. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop*. oct 2005;96(1):36-46.
14. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq J-S, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee M-C, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island: Past and Current Burden. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2014;11(1):968-82.
15. Vincent M, Larrieu S, Vilain P, Etienne A, Solet J-L, François C, et al. From the threat to the large outbreak: dengue on Reunion Island, 2015 to 2018. *Euro Surveill*. 21 nov 2019 ;24(47).
16. Dengue à la Réunion. Poursuite de l'augmentation du nombre de cas hebdomadaire. Point de situation au 09 février 2020. *Santé Publique France*.
17. Tarantola A, Goarant C. Leptospirosis in French Historical Medical Literature: Weil's Disease or Kelsch's Disease? *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(6):1366-8.

18. Stimson AM. Note on an organism found in yellow-fever tissue. *Public Health Reports* (1896-1970). 1907;
19. Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. *EMC Maladies infectieuses*. 31 janv 2012;
20. Bourhy P, Collet L, Brisse S, Picardeau M. *Leptospira mayottensis* sp. nov., a pathogenic species of the genus *Leptospira* isolated from humans. *Int J Syst Evol Microbiol*. déc 2014;64(Pt 12):4061-7.
21. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. avr 2001;14(2):296-326.
22. Ko: *Leptospira*: the dawn of the molecular genetics. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Oct;7(10):736-47.
23. Bertherat E. Éditorial. La leptospirose: une maladie émergente ou un problème émergent ? *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(8-9):130.
24. 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.
25. Le Turnier P, Epelboin L. Update on leptospirosis. *Rev Med Interne*. mai 2019;40(5):306-12.
26. Jensenius M, Han PV, Schlagenhauf P, Schwartz E, Parola P, Castelli F, et al. Acute and potentially life-threatening tropical diseases in western travelers--a GeoSentinel multicenter study, 1996-2011. *Am J Trop Med Hyg*. févr 2013;88(2):397-404.
27. Pagès F, Kurtkowiak B, Jaffar-Bandjee MC, Jaubert J, Domonte F, Traversier N, et al. Épidémiologie de la leptospirose à La Réunion, 2004-2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2017;(8-9):137-46.
28. Victoriano AFB, Smythe LD, Gloriani-Barzaga N, Cavinta LL, Kasai T, Limpakarnjanarat K, et al. Leptospirosis in the Asia Pacific region. *BMC Infect Dis*. 4 sept 2009;9:147.
29. Cacciapuoti B, Ciceroni L, Pinto A, Apollini M, Rondinella V, Bonomi U, et al. Survey on the prevalence of leptospira infections in the Italian population. *Eur J Epidemiol*. 1 avr 1994;10(2):173-80.
30. Jansen A, Stark K, Schneider T, Schöneberg I. Sex differences in clinical leptospirosis in Germany: 1997-2005. *Clin Infect Dis*. 1 mai 2007;44(9):e69-72.
31. Skufca J, Arima Y. Sex, gender and emerging infectious disease surveillance: a leptospirosis case study. *Western Pac Surveill Response J*. 2 août 2012;3(3):37-9.
32. Picardeau M. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):297-307.
33. Adler B. Pathogenesis of leptospirosis: cellular and molecular aspects. *Vet Microbiol*. 27 août 2014;172(3-4):353-8.
34. Fraga TR, Courrol DDS, Castiblanco-Valencia MM, Hirata IY, Vasconcellos SA, Juliano L, et al. Immune evasion by pathogenic *Leptospira* strains: the secretion of proteases that directly cleave complement proteins. *J Infect Dis*. mars 2014;209(6):876-86.

35. Lingappa J, Kuffner T, Tappero J, Whitworth W, Mize A, Kaiser R, et al. HLA-DQ6 and ingestion of contaminated water: possible gene-environment interaction in an outbreak of Leptospirosis. *Genes Immun.* mai 2004;5(3):197-202.
36. De Brito T, da Silva AMG, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 28 mai 2018;
37. Daher EDF, de Abreu KLS, da Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol.* déc 2010;32(4):400-7.
38. Miyahara S, Saito M, Kanemaru T, Villanueva SYAM, Gloriani NG, Yoshida S. Destruction of the hepatocyte junction by intercellular invasion of *Leptospira* causes jaundice in a hamster model of Weil's disease. *Int J Exp Pathol.* août 2014;95(4):271-81.
39. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol.* avr 2001;2(4):346-52.
40. Guernier V, Lagadec E, Cordonin C, Le Minter G, Gomard Y, Pagès F, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island, Indian Ocean: Are Rodents the (Only) Ones to Blame? *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004733.
41. Ellis WA. Animal leptospirosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:99-137.
42. Woods K, Nic-Fhogartaigh C, Arnold C, Boutthasavong L, Phuklia W, Lim C, et al. A comparison of two molecular methods for diagnosing leptospirosis from three different sample types in patients presenting with fever in Laos. *Clin Microbiol Infect.* sept 2018;24(9):1017.e1-1017.e7.
43. Picardeau: Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014 Jan;78(1):1-8.
44. Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, Dalban C, Poubeau P, Tixier F, et al. Pulmonary manifestations of leptospirosis. *Rev Mal Respir.* nov 2009;26(9):971-9.
45. 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.
46. Taylor AJ, Paris DH, Newton PN. A Systematic Review of the Mortality from Untreated Leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(6):e0003866.
47. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.* sept 1997;25(3):720-4.
48. 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.
49. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 févr 2012;(2):CD008264.
50. 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.

51. Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TLV, Ribo MR, Dimaano EM, et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 01 2017;111(12):531-9.
52. 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.* 10 janv 2013;7(1).
53. World Health Organization. (2003). Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control.
54. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med.* 2018;46(1):93-9.
55. Mialhe A-F, Mercier E, Maamar A, Lacherade J-C, Le Thuaut A, Gaultier A, et al. Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs. *Intensive Care Med.* 2019;45(12):1763-73.
56. Haake, Levett. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;387:65-97
57. Gouveia: Leptospirosis-associated severe pulmonary hemorrhagic syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2008 Mar;14(3):505-8.
58. Ressler: Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 Aug;52(8):2750-4.
59. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* déc 2014;108(12):743-50.
60. Leptospirose. Santé publique France. Disponible sur : /maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/leptospirose
61. Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev.* juill 1998;11(3):480-96.
62. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):712-23.
63. Oliver J Brady 1, Peter W Gething, Samir Bhatt, Jane P Messina, John S Brownstein, Anne G Hoen, et al. Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus. *PLoS Negl Trop Dis,* 6 (8), e1760 2012
64. Glaesser D, Kester J, Paulose H, Alizadeh A, Valentin B. Global travel patterns: an overview. *J Travel Med.* 01 2017;24(4).
65. Rosen L. Dengue in Greece in 1927 and 1928 and the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: new data and a different conclusion. *Am J Trop Med Hyg.* mai 1986;35(3):642-53.
66. Schwartz E, Weld LH, Wilder-Smith A, von Sonnenburg F, Keystone JS, Kain KC, et al. Seasonality, annual trends, and characteristics of dengue among ill returned travelers, 1997-2006. *Emerging Infect Dis.* juill 2008;14(7):1081-8.

- 67.** Massad E, Amaku M, Coutinho FAB, Struchiner CJ, Burattini MN, Khan K, et al. Estimating the probability of dengue virus introduction and secondary autochthonous cases in Europe. *Sci Rep.* 15 2018;8(1):4629.
- 68.** Chikungunya, dengue et zika - Données de la surveillance renforcée en France métropolitaine en 2019. *Santé publique France.*
- 69.** Rapid risk assessment: Dengue outbreak in Réunion, France, and associated risk of autochthonous outbreak in the EU/EEA. *European Centre for Disease Prevention and Control, 2019.*
- 70.** Alves L. Honduras's worst dengue outbreak in 50 years. *The Lancet.* 3 août 2019;394(10196):371.
- 71.** Struchiner CJ, Rocklöv J, Wilder-Smith A, Massad E. Increasing Dengue Incidence in Singapore over the Past 40 Years: Population Growth, Climate and Mobility. *PLOS ONE.* 31 août 2015;10(8):e0136286.
- 72.** Kles V, Michault A, Rodhain F, Mevel F, Chastel C. [A serological survey regarding Flaviviridae infections on the island of Réunion (1971-1989)]. *Bull Soc Pathol Exot.* 1994;87(2):71-6.
- 73.** Larrieu S, Dehecq JS, Balleydier E, Jaffar MC, Michault A, Vilain P, et al. Re-emergence of dengue in Reunion, France, January to April 2012. *Euro Surveill.* 17 mai 2012;17(20).
- 74.** Larrieu S, Michault A, Polycarpe D, Schooneman F, D'Ortenzio E, Filleul L. Dengue outbreaks: a constant risk for Reunion Island. Results from a seroprevalence study among blood donors. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* janv 2014;108(1):57-9.
- 75.** Renault P, Solet J-L, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S, Filleul L, et al. A major epidemic of chikungunya virus infection on Reunion Island, France, 2005-2006. *Am J Trop Med Hyg.* oct 2007;77(4):727-31.
- 76.** Snow GE, Haaland B, Ooi EE, Gubler DJ. Review article: Research on dengue during World War II revisited. *Am J Trop Med Hyg.* déc 2014;91(6):1203-17.
- 77.** Montoya M, Gresh L, Mercado JC, Williams KL, Vargas MJ, Gutierrez G, et al. Symptomatic versus inapparent outcome in repeat dengue virus infections is influenced by the time interval between infections and study year. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(8):e2357.
- 78.** Anderson KB, Gibbons RV, Cummings DAT, Nisalak A, Green S, Libraty DH, et al. A shorter time interval between first and second dengue infections is associated with protection from clinical illness in a school-based cohort in Thailand. *J Infect Dis.* 1 févr 2014;209(3):360-8.
- 79.** Guzman MG, Halstead SB, Artsob H, Buchy P, Farrar J, Gubler DJ, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nat Rev Microbiol.* déc 2010;8(12 Suppl):S7-16.
- 80.** Ong EZ, Zhang SL, Tan HC, Gan ES, Chan KR, Ooi EE. Dengue virus compartmentalization during antibody-enhanced infection. *Sci Rep.* 13 2017;7:40923.
- 81.** Rothman AL. Immunity to dengue virus: a tale of original antigenic sin and tropical cytokine storms. *Nat Rev Immunol.* 15 juill 2011;11(8):532-43.
- 82.** Yacoub S, Wertheim H, Simmons CP, Screaton G, Wills B. Microvascular and endothelial function for risk prediction in dengue: an observational study. *Lancet.* 26 févr 2015;385 Suppl 1:S102.

- 83.** Katzelnick LC, Montoya M, Gresh L, Balmaseda A, Harris E. Neutralizing antibody titers against dengue virus correlate with protection from symptomatic infection in a longitudinal cohort. *Proc Natl Acad Sci USA*. 19 janv 2016;113(3):728-33.
- 84.** OhAinle M, Balmaseda A, Macalalad AR, Tellez Y, Zody MC, Saborío S, et al. Dynamics of dengue disease severity determined by the interplay between viral genetics and serotype-specific immunity. *Sci Transl Med*. 21 déc 2011;3(114):114ra128.
- 85.** Mackenzie JM, Jones MK, Young PR. Immunolocalization of the dengue virus nonstructural glycoprotein NS1 suggests a role in viral RNA replication. *Virology*. 1 juin 1996;220(1):232-40.
- 86.** Pare G, Neupane B, Eskandarian S, Harris E, Halstead S, Gresh L, et al. Genetic risk for dengue hemorrhagic fever and dengue fever in multiple ancestries. *EBioMedicine*. janv 2020;51:102584.
- 87.** Duong V, Lambrechts L, Paul RE, Ly S, Lay RS, Long KC, et al. Asymptomatic humans transmit dengue virus to mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 24 nov 2015;112(47):14688-93.
- 88.** Nguyet Minh Nguyen, Host and viral features of human dengue cases shape the population of infected and infectious *Aedes aegypti* mosquitoes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 May 28; 110(22): 9072–9077.
- 89.** Endy TP, Anderson KB, Nisalak A, Yoon I-K, Green S, Rothman AL, et al. Determinants of Inapparent and Symptomatic Dengue Infection in a Prospective Study of Primary School Children in Kamphaeng Phet, Thailand. *PLOS Neglected Tropical Diseases*. 1 mars 2011;5(3):e975.
- 90.** Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. févr 2010;65(2):107-18.
- 91.** Liew CH. The first case of sexual transmission of dengue in Spain. *J Travel Med*. 28 nov 2019.
- 92.** Trpis M, McClelland GA, Gillett JD, Teesdale C, Rao TR. Diel periodicity in the landing of *Aedes aegypti* on man. *Bull World Health Organ*. mai 1973;48(5):623-9.
- 93.** World Health Organization. Dengue and severe dengue. Disponible sur : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- 94.** Medlock JM, Avenell D, Barrass I, Leach S. Analysis of the potential for survival and seasonal activity of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) in the United Kingdom. *J Vector Ecol*. déc 2006;31(2):292-304.
- 95.** Delatte H, Gimonneau G, Triboire A, Fontenille D. Influence of temperature on immature development, survival, longevity, fecundity, and gonotrophic cycles of *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue in the Indian Ocean. *J Med Entomol*. janv 2009;46(1):33-41.
- 96.** Bagny Beilhe L, Delatte H, Juliano SA, Fontenille D, Quilici S. Ecological interactions in *Aedes* species on Reunion Island. *Med Vet Entomol*. déc 2013;27(4):387-97.
- 97.** Bagny L, Delatte H, Quilici S, Fontenille D. Progressive decrease in *Aedes aegypti* distribution in Reunion Island since the 1900s. *J Med Entomol*. nov 2009;46(6):1541-5.

- 98.** Hunsperger EA, Yoksan S, Buchy P, Nguyen VC, Sekaran SD, Enria DA, et al. Evaluation of commercially available diagnostic tests for the detection of dengue virus NS1 antigen and anti-dengue virus IgM antibody. *PLoS Negl Trop Dis.* oct 2014;8(10):e3171.
- 99.** Gyurech D, Schilling J, Schmidt-Chanasit J, Cassinotti P, Kaeppli F, Dobec M. False positive dengue NS1 antigen test in a traveller with an acute Zika virus infection imported into Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:w14296.
- 100.** Lam PK, Tam DTH, Diet TV, Tam CT, Tien NTH, Kieu NTT, et al. Clinical characteristics of Dengue shock syndrome in Vietnamese children: a 10-year prospective study in a single hospital. *Clin Infect Dis.* déc 2013;57(11):1577-86.
- 101.** Low JGH, Ooi EE, Vasudevan SG. Current Status of Dengue Therapeutics Research and Development. *J Infect Dis.* 1 mars 2017;215(suppl_2):S96-102.
- 102.** Lim X-N, Shan C, Marzinek JK, Dong H, Ng TS, Ooi JSG, et al. Molecular basis of dengue virus serotype 2 morphological switch from 29°C to 37°C. *PLOS Pathogens.* 19 sept 2019;15(9):e1007996.
- 103.** Place du vaccin Dengvaxia® dans la stratégie de lutte contre la dengue dans les départements français d’Outre-mer- L’île de La Réunion. Haute Autorité de Santé.
- 104.** Gulati S, Maheshwari A. Dengue fever-like illnesses: how different are they from each other? *Scand J Infect Dis.* juill 2012;44(7):522-30.
- 105.** Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Bourhy P, Jolivet A, Cropet C, et al. Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana (2007-2014): A Retrospective Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(3):590-6.
- 106.** Renault P, Boidin E, D’Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. Surveillance épidémiologique de la leptospirose à la Réunion, 2004–2008: possible impact de l’épidémie de chikungunya sur la létalité de la leptospirose. *Bull Soc Pathol Exot.* 1 mai 2011;104(2):148-52.
- 107.** Surveillance sanitaire de la leptospirose à la Réunion. Point épidémiologique au 15 avril 2019. Le point épidémio | Leptospirose à La Réunion Bilan 2018 I15/04/2019 – Santé publique France.
- 108.** Deodhar D, John M. Leptospirosis: experience at a tertiary care hospital in northern India. *Natl Med J India.* avr 2011;24(2):78-80.
- 109.** Sachu A, Madhavan A, Vasudevan A, Vasudevapanicker J. Prevalence of dengue and leptospirosis co-infection in a tertiary care hospital in south India. *Iran J Microbiol.* août 2018;10(4):227-32.
- 110.** Hishamshah M, Ahmad N, Mohd Ibrahim H, Nur Halim NA, Nawi S, Amran F. Demographic, clinical and laboratory features of leptospirosis and dengue co-infection in Malaysia. *J Med Microbiol.* juin 2018;67(6):806-13.
- 111.** Trunfio M, Savoldi A, Viganò O, d’Arminio Monforte A. Bacterial coinfections in dengue virus disease: what we know and what is still obscure about an emerging concern. *Infection.* févr 2017;45(1):1-10.
- 112.** Thein T-L, Lye DC, Leo Y-S, Wong JGX, Hao Y, Wilder-Smith A. Severe neutropenia in dengue patients: prevalence and significance. *Am J Trop Med Hyg.* juin 2014;90(6):984-7.

- 113.** Mullan S, Panwala TH. Polymerase Chain Reaction: An Important Tool for Early Diagnosis of Leptospirosis Cases. *J Clin Diagn Res.* déc 2016;10(12):DC08-DC11.
- 114.** Slack A, Symonds M, Dohnt M, Harris C, Brookes D, Smythe L. Evaluation of a modified Taqman assay detecting pathogenic *Leptospira* spp. against culture and *Leptospira*-specific IgM enzyme-linked immunosorbent assay in a clinical environment. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2007;57(4):361-6.
- 115.** Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. *Rev Inst Med trop S Paulo.* oct 2003;45(5):292-292.
- 116.** Diagnostic biologique direct précoce de la dengue par détection génomique du virus avec RT-PCR (transcription inverse et amplification génique par réaction de polymérisation en chaîne). Rapport d'évaluation technologique. Janvier 2013. HAS.
- 117.** Blacksell SD, Jarman RG, Bailey MS, Tanganuchitcharnchai A, Jenjaroen K, Gibbons RV, et al. Evaluation of six commercial point-of-care tests for diagnosis of acute dengue infections: the need for combining NS1 antigen and IgM/IgG antibody detection to achieve acceptable levels of accuracy. *Clin Vaccine Immunol.* déc 2011;18(12):2095-101.
- 118.** Goris MGA, Leeflang MMG, Loden M, Wagenaar JFP, Klatser PR, Hartskeerl RA, et al. Prospective evaluation of three rapid diagnostic tests for diagnosis of human leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(7):e2290.
- 119.** Picardeau M, Bertherat E, Jancloes M, Skouloudis AN, Durski K, Hartskeerl RA. Rapid tests for diagnosis of leptospirosis: current tools and emerging technologies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2014;78(1):1-8.
- 120.** Bandara K, Weerasekera MM, Gunasekara C, Ranasinghe N, Marasinghe C, Fernando N. Utility of modified Faine's criteria in diagnosis of leptospirosis. *BMC Infect Dis.* 24 août 2016;16(1).
- 121.** Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health.* nov 2008;13(11):1328-40.
- 122.** Varma MD, Vengalil S, Vallabhajosyula S, Krishnakumar PC, Vidyasagar S. Leptospirosis and dengue fever: a predictive model for early differentiation based on clinical and biochemical parameters. *Trop Doct.* avr 2014;44(2):100-2.
- 123.** Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, et al. A Comparative Study of Leptospirosis and Dengue in Thai Children. *PLoS Negl Trop Dis.* 26 déc 2007;1(3).
- 124.** Zaki SA, Shanbag P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study. *Infection.* août 2010;38(4):285-91.
- 125.** Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Demar M, et al. Usefulness of C-Reactive Protein in Differentiating Acute Leptospirosis and Dengue Fever in French Guiana. *Open Forum Infect Dis.* 1 sept 2019;6(9).
- 126.** Rajapakse S, Weeratunga P, Niloofa R, Fernando N, de Silva NL, Rodrigo C, et al. A Diagnostic Scoring Model for Leptospirosis in Resource Limited Settings. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(6):e0004513.

- 127.** Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Khositrangsikun K, Tungsanga K, Sitprija V, et al. Thai-Lepto-on-admission probability (THAI-LEPTO) score as an early tool for initial diagnosis of leptospirosis: Result from Thai-Lepto AKI study group. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006319.
- 128.** Fish-Low C-Y, Balami AD, Than LTL, Ling K-H, Mohd Taib N, Md Shah A, et al. Hypocalcemia, hypochloremia, and eosinopenia as clinical predictors of leptospirosis: A retrospective study. *J Infect Public Health*. févr 2020;13(2):216-20.
- 129.** Shao M, Li G, Sarvottam K, Wang S, Thongprayoon C, Dong Y, et al. Dyschloremia Is a Risk Factor for the Development of Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0160322.
- 130.** Muller DA, Depelsenaire ACI, Young PR. Clinical and Laboratory Diagnosis of Dengue Virus Infection. *J Infect Dis*. 1 mars 2017;215(suppl_2):S89-95.
- 131.** Issa N, Guisset O, Mourissoux G, Gabinski C, Camou F. Leptospirose et thrombopénie. *La revue de médecine interne*. 23 juill 2015.
- 132.** Oliveira ECL de, Pontes ERJC, Cunha RV da, Fróes IB, Nascimento D do. Hematological abnormalities in patients with dengue. *Rev Soc Bras Med Trop*. déc 2009;42(6):682-5.
- 133.** Malathesha M K. Hematological manifestations in dengue fever – an observational study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 3(9):2245-2250 · February 2014.
- 134.** Sargeant T, Harris T, Wilks R, Barned S, Galloway-Blake K, Ferguson T. Rhabdomyolysis and Dengue Fever: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Med*. 2013.
- 135.** Wagenaar JFP, Goris MGA, Partiningrum DL, Isbandrio B, Hartskeerl RA, Brandjes DPM, et al. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Trop Med Int Health*. févr 2010;15(2):152-9.
- 136.** Wills B, Tran VN, Nguyen THV, Truong TTT, Tran TNT, Nguyen MD, et al. Hemostatic changes in Vietnamese children with mild dengue correlate with the severity of vascular leakage rather than bleeding. *Am J Trop Med Hyg*. oct 2009;81(4):638-44.
- 137.** Balleydier E, Camuset G, Socolovschi C, Moiton M-P, Kuli B, Foucher A, et al. Murine Typhus, Reunion, France, 2011–2013. *Emerg Infect Dis*. févr 2015;21(2):316-9.
- 138.** Cheng X, Pu X, Jun P, Zhu X, Zhu D, Chen M. Rapid and quantitative detection of C-reactive protein using quantum dots and immunochromatographic test strips. *Int J Nanomedicine*. 2 déc 2014;9:5619-26.

VII. ANNEXE

Annexe 1: List of different variables and missing data with diagnostic methods, socio-demographic, clinical and para clinical findings (bivariate analysis).

Variable	Missing data for DF (%)	Missing data for Lepto (%)	Dengue fever, (N = 201)	Leptospirosis (N = 100)	P value
Patient data					
Diagnostic method					
Leptospirosis					
PCR urine		62		N = 20 (52%)	
PCR blood		8		N = 74 (80%)	
IgM serology		48		N = 39 (75%)	
Risk factor of leptospirosis exposure		5		N = 86 (90%)	
Dengue fever					
Rapid strip NS1	47		N = 64 (46%)		
RT-PCR	9		N = 168 (87%)		
IgM serology	56		N = 27 (18,6%)		
Socio-demographic data					
Age median (IQR)	0	0	53 [30-73]	50 [34.8-60]	0.081 ^α
Sexe	0	0			
Men	0	0	N = 103 (51%)	N = 91 (91%)	<0.001 ^β
Women	0	0	N = 98 (49%)	N = 9 (9%)	<0.001 ^β
Other					
Time before admission (Days).	0	1	2 [1-5]	4 [3-5]	<0.001 ^α
CLINICAL FEATURES					
Fever >38.5°C	4	1	N = 75 (39%)	N = 26 (26%)	0.032 ^β
Lymphadenopathy	76	37	N = 1 (2%)	N = 5 (8%)	0.228 ^γ
Blood pressure systolic, mmHg, median (IQR)	4	1	123 [112-139]	123 [110-135.5]	0.351 ^α
Blood pressure diastolic, mmHg, median (IQR)	6	1	73.1 [12.7]	70.4 [13.9]	0.093 ^δ
Heart rate	4	0	87 [76-98]	99 [85.8-110.2]	<0.001 ^α
Oliguria (<500mL/24h)	11	35	N = 0 (0%)	N = 24 (37%)	<0.001 ^β
Neurologic					
Headache	27	13	N = 104 (71%)	N = 43 (43%)	<0.001 ^β
Confusion	2	1	N = 6 (3%)	N = 2 (2%)	0.723 ^γ
Cardiac					
Lipothymia	0	0	N = 11 (5.5%)	N = 1 (1%)	0.068 ^δ
Pulmonary					
Dyspnoea	14	0	N = 12 (7%)	N = 7 (7%)	0.994 ^β
Cough	14	11	N = 9 (5.2%)	N = 18 (20.2%)	<0.001 ^β

Chest pain	14	7	N = 7 (4.1%)	N = 6 (6.5%)	0.388 ^γ
Sputum	14	11	N = 1 (0.6%)	N = 4 (4.5%)	0.048 ^γ
Digestif					
Abdominal pain	11	0	N = 63 (35%)	N = 40 (40%)	0.425 ^β
Important abdominal pain	11	2	N = 11 (6%)	N = 5 (5%)	0.722 ^β
Diarrhoea	11	5	N = 40 (22%)	N = 44 (46%)	0.138 ^β
Nausea	11	5	N = 86 (48%)	N = 44 (46%)	0.785 ^β
Vomiting	11	5	N = 57 (32%)	N = 30 (32%)	0.964 ^β
Important vomiting	10	4	N = 17 (9.4%)	N = 7 (7%)	0.545 ^β
Jaundice	11	0	N = 5 (2.8%)	N = 36 (36%)	<0.001 ^β
Rheumatologic					
Myalgia	30	4	N = 115 (82%)	N = 83 (86.5%)	0.376 ^β
Joint pain	43	10	N = 83 (73%)	N = 35 (39%)	<0.001 ^β
Dermatologic					
Pruritus	47	15	N = 12 (11.3%)	N = 3 (3.5%)	0.047 ^β
Skin rash	45	4	N = 25 (22.5%)	N = 2 (2%)	<0.001 ^β
Haemorrhagic					
Purpura petechia	27	0	N = 12 (8%)	N = 5 (5%)	0.328 ^β
Macroscopic haematuria	27	1	N = 9 (6%)	N = 10 (10%)	0.258 ^β
Haemoptysis	27	0	N = 0 (0%)	N = 10 (10%)	<0.001 ^γ
Other haemorrhagic	27	0	N = 14 (10%)	N = 3 (3%)	0.045 ^β
BIOLOGIC FEATURES	Missing data for DF (%)	Missing data for Lepto (%)	Dengue fever, (N = 201)	Leptospirosis (N = 100)	P value
Haemoglobin, g/dL, median (IQR)	1	1	14.1 [12-15.4]	13.5 [12.1-14.6]	0.018 ^α
Haematocrit, median (IQR)	1	2	40.8 [37-44.4]	37.3 [34.4-41.6]	<0.001 ^α
Anaemia (<13g.dL)	1	1	N = 65 (33%)	N = 35 (35%)	0.643 ^β
Mean corpuscular volume median (IQR)	1	3	85.7 [82.2-89]	84.6 [80.7-87.6]	0.041 ^α
RBC microcytosis	1	2	N = 15 (7.5%)	N = 21 (21%)	<0.001 ^β
Leukocyte count, ×10⁹/L, median (IQR)	1	1	4.4 [3.5-8]	10 [8.1-12.8]	<0.001 ^α
Neutrophils count, ×10⁹/L, median (IQR)	2	1	2.6 [1.8-4.3]	8.8 [6.6-11.7]	<0.001 ^α
Lymphocyte count, ×10⁹/L, median (IQR)	2	2	0.7 [0.5-1]	0.7 [0.5-1]	0.267 ^α
Lymphopenia <1×10⁹/L	2	2	N = 133 (67%)	N = 76 (77%)	0.071 ^β
Monocyte, ×10⁹/L, median (IQR)	2	2	0.5 [0.3-0.7]	0.6 [0.4-0.9]	0.001 ^α
Eosinopenia <0.1×10⁹/L	2	2	N = 162 (82%)	N = 80 (81%)	0.899 ^β
Platelets count, ×10⁹/L median (IQR)	1	1	142 [88-190]	93 [49-144]	<0.001 ^α
Thrombopenia <150×10⁹/L	1	1	N = 106 (53%)	N = 78 (79%)	<0.001 ^β

Plasma creatinine, $\mu\text{mol/L}$, median (IQR)	1	2	85.5 [71-103]	151 [104-309]	<0.001 ^{α}
Blood urea nitrogen, mmol/L, median (IQR)	14	3	4.9 [3.4-6.5]	9.7 [6.1-16.5]	<0.001 ^{α}
aPTT ratio level >1.2	8	29	N = 73 (49%)	N = 14 (20%)	0.003 ^{β}
AST level, IU/L, median (IQR)	4	4	37 [25-74]	66.5 [36-120]	<0.001 ^{α}
ALT level, IU/L, median (IQR)	5	5	26 [17-51]	46 [28-99]	<0.001 ^{α}
ALP, IU/L, median (IQR)	24	17	67.5 [52-81]	92 [66-118]	<0.001 ^{α}
GGT level, IU/L, median (IQR)	17	27	39.5 [22-81]	64 [38-117]	<0.001 ^{α}
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, median (IQR)	21	12	7.7 [5.4-11]	31 [16-126]	<0.001 ^{α}
Direct bilirubin, $\mu\text{mol/L}$, median (IQR)	24	27	2.8 [1-4]	31 [9-120]	<0.001 ^{α}
Natremia mmol/L, median (IQR)	1	2	137 [135-139]	134 [131-136]	<0.001 ^{α}
Kalemia mmol/L, median (IQR)	9	1	3.9 [3.6-4.2]	3.5 [3.3-4]	<0.001 ^{α}
Chloremia mmol/L, median (IQR)	1	3	99 [96-101]	94 [90-97]	<0.001 ^{α}
Calcemia mmol/L, median (IQR)	11	37	2.3 [2.2-2.3]	2.2 [2.1-2.3]	0.013 ^{α}
CK level IU/L, median (IQR)	18	17	119 [73-200]	687 [236-2420]	<0.001 ^{α}
CRP level, mg/L, median (IQR)	0	0	9.8 [3.4-19.4]	224 [139-307]	<0.001 ^{α}
CRP level >10mg/L	0	0	N = 99 (49%)	N = 99 (99%)	<0.001 ^{β}
CRP level >50mg/L	0	0	N = 9 (4.5%)	N = 94 (94%)	<0.001 ^{β}
Imagery					
Chest X-Ray	15	9	N = 41 (24%)	N = 71 (78%)	<0.001 ^{β}
Pleuresy	86	26	N = 2 (7%)	N = 0 (0%)	<0.073 ^{γ}
Pulmonary opacity	86	26	N = 4 (14%)	N = 20 (27%)	0.176 ^{β}

Abbreviation's: aPTT: activated partial prothromboplastine time, AST: Aspartate aminotransferase, ALT: Alanine aminotransferase, CK : creatinine phosphokinase, CRP : C-reactive protein, IQR : interquartile range, RBC : red blood cell, GGT : Gamma-glutamyltransferase, ALP : Alkaline phosphatases level

Statistical test: α : Ranksum test, β : Chi-square test performed, γ : Fisher's exact test, δ : t-test

Annexe 2 : Réunion premier modèle multivariée.

MODELE REUNION	OR brut	OR ajusté	P (wald's test)
Sexe ratio M:F	9.8 [3.6,26.7]	5.4 [0.89,32.7]	0.066
Age	0.99 [0.98,1.01]	0.99 [0.95,1.03]	0.521
CRP > 75mg/L	313.33 [72,1365]	315.29 [56,1766]	<0.001
Bilirubine >75µmol/L	21.5 [4.7,96.5]	36.3 [3.02,437.4]	0.005

OR : Odds Ratio

VIII. 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 les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de 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 aux 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.