



**HAL**  
open science

# Étude CalédoFaine: évaluation clinique du score de Faine chez les patients suspects de leptospirose au Centre Hospitalier de Nouvelle Calédonie, 2018-2019

Hélène Guibreteau

► **To cite this version:**

Hélène Guibreteau. Étude CalédoFaine: évaluation clinique du score de Faine chez les patients suspects de leptospirose au Centre Hospitalier de Nouvelle Calédonie, 2018-2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02885782

**HAL Id: dumas-02885782**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02885782>**

Submitted on 1 Jul 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 LA REUNION**

**U.F.R SANTE**

Année 2020

N° 2020LARE014M

**THESE POUR L'OBTENTION DU  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Étude CalédoFaine : évaluation clinique du score de Faine chez les  
patients suspects de leptospirose au Centre Hospitalier Territorial  
de Nouvelle-Calédonie, 2018-2019.**

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2020

A La Réunion

Par **Hélène GUIBRETEAU**

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc FRANCO**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Docteur Loïc RAFFRAY**

**Madame la Docteure Nelly LEBRETON**

**Monsieur le Docteur Patrick BLANC**

**Directeur de thèse : Madame la Docteure Elise KLEMENT-FRUTOS**

## Table des matières

Table des matières	1
Table des Illustrations	4
Tableaux	4
Figures	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
1. INTRODUCTION	7
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	8
2.1. État actuel des connaissances	8
2.1.1. Découverte de la leptospirose et émergence de la maladie	8
2.1.2. Identité de l'agent pathogène	10
2.1.3. Transmission de la maladie	10
2.1.4. Présentation clinique	11
• Phase systémique	12
• Phase immune	13
• Leptospirose et insuffisance rénale	13
• Autres complications de la Leptospirose	14
2.1.5. Présentation biologique	17
• Les critères biologiques non spécifiques	17
• Les critères biologiques spécifiques	18
2.1.6. Facteurs de risques de Leptospirose	20
• Conditions environnementales favorables aux leptospires	21
• Conditions socio-économiques à risque	22
• Contact avec les animaux	23
2.1.8. Traitements	23
• Traitement antibiotique	23
• Mesures d'accompagnement	24
• Mesures préventives	25
2.2. Organisation sanitaire en Nouvelle-Calédonie	26
2.3. Outils cliniques pour évaluer la probabilité de leptospirose	29

2.3.1.	L'utilisation de score en "Evidence Based Medicine"	29
2.3.2.	Le score de Faine	30
2.3.3.	Le "Modified Faine's Criteria"	32
2.3.4.	Autres modèles de score	32
2.3.	Hypothèse de la recherche	33
2.4.	Objectifs de l'étude CalédoFaine	33
2.4.1.	Objectif principal	33
2.4.2.	Objectifs secondaires	34
3.	MÉTHODE	34
3.1.	Schéma de l'étude	34
3.2.	Population étudiée	34
3.2.1.	Définition de la maladie étudiée	34
3.2.2.	Moyens diagnostiques utilisés	35
3.3.	Critères d'inclusion et d'exclusion	35
3.3.1	Critères d'inclusion	35
3.3.2.	Critères d'exclusion	35
3.3.3.	Appariement	36
3.4.	Recrutement	36
3.4.1.	Source de données	36
3.4.2.	Sélection des cas	36
3.4.3.	Sélection des témoins	36
3.5.	Recueil de l'information	37
3.5.1.	Définition des facteurs étudiés.	37
3.5.2.	Définition des critères du score « SF A+B » :	37
3.5.3.	Modalités du recueil	38
3.5.4.	Gestion des données	38
3.5.5.	Analyse des données	38
3.6.	Considérations éthiques et réglementaires	40
4.	RÉSULTATS	41
4.1.	Population de l'étude	41
	Cas	41
	Témoins	41
4.2.	Caractéristiques socio-démographiques	42
4.3.	Caractéristiques cliniques de l'échantillon	45
4.3.1.	Éléments du score « SF A+B »	45
4.3.2.	Facteurs n'entrant pas dans le calcul du score « SF A+B »	48

• Facteurs environnementaux	48
• Délai de prise en charge	53
• Analyse de la CRP à l'admission	53
4.4. Association entre score « SF A+B » et leptospirose confirmée	56
4.4.1. Analyses bivariées	56
• Statut cas/témoin et score « SF A +B »	56
Test de Chi-deux	56
Test de Chi-deux de tendance	56
Régression logistique binaire	57
• Statut cas/témoin et autres facteurs	57
4.4.2 Analyse multivariée	58
• Odds-ratio de l'association cas/témoin et score « SF A+B » après ajustement pour les autres variables	58
• Performance du modèle	58
• Autres modèles	58
5. DISCUSSION	61
5.1. Synthèse critique des principaux résultats et comparaison avec les données de la littérature	61
5.2. Limites de l'étude	65
5.3. Perspectives	68
6. CONCLUSION	68
RÉFÉRENCES	70
7. ANNEXES	76
Annexe 1 : Information à la population de Nouvelle-Calédonie concernant la leptospirose - D.A.S.S – 2018	76
Annexe 2 : Score de Faine - WHO Guidelines for the control of leptospirosis 1982	77
Annexe 3 : Modified Faine's Criteria (2012) – Indian Guidelines for the Diagnosis and Management of Human Leptospirosis – 2016	79
Annexe 4 : Questionnaire patient	80
Annexe 5 : Score « SF A+B », estimation de la probabilité clinique de leptospirose ; disponible sur le logiciel informatique du CHT de Nouvelle-Calédonie.	85

## Table des Illustrations

### Tableaux

Tableau 1: Signes et symptômes chez les patients hospitalisés pour leptospirose dans huit grandes séries de cas (13).....	16
Tableau 2 : Description des variables socio-démographiques de l'échantillon, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	44
Tableau 3 : Comparaisons des critères du SF A+B entre les cas et les témoins, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	46
Tableau 4 : Comparaison des SF A+B entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, selon les délais de prise en charge, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.....	47
Tableau 5 : Comparaison selon le type d'animal contact préalable au dépistage entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.....	48
Tableau 6 : Comparaison des modes de contamination possibles par l'environnement entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	50
Tableau 7 : Comparaison de symptômes retrouvés dans l'anamnèse, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	51
Tableau 8 : Comparaison des autres signes retrouvés dans l'examen clinique entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.....	52
Tableau 9 : Comparaison du délai de prise en charge entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, selon la catégorie de délai de prise en charge, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	53
Tableau 10 : Comparaison de la CRP entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	54
Tableau 11 : Pathologies finalement diagnostiquées chez les patients dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.....	55
Tableau 12 : Mise en place d'une antibiothérapie en fonction de l'étiologie finalement diagnostiquée, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	56
Tableau 13 : Chi-deux de tendance explorant l'association entre SF A+B et le statut cas/témoin, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	57

Tableau 14: Analyse bivariée et multivariée de l'association entre le statut cas ou témoin du patient et le résultat du score « SF A+B », avant et après ajustement pour les autres facteurs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019. ....	60
---	----

## Figures

Figure 1: Nombre de cas de leptospirose et de décès par an en Nouvelle-Calédonie de 1997 à 2017 - D.A.S.S .....	9
Figure 2 : Évolution du nombre de cas de leptospirose en fonction de la pluviométrie mensuelle de 2010 à 2015 – D.A.S.S Nouvelle-Calédonie.....	22
Figure 3 : Principales structures de santé de Nouvelle-Calédonie en 2017 – D.A.S.S .....	28
Figure 4: Validation des scores cliniques : sensibilité, spécificité, courbe ROC et air sous la courbe (56) .....	30
Figure 5: Test de diagnostic rapide de la CRP.....	40
Figure 6: Diagramme de flux, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019 .	42
Figure 7: Courbe ROC du modèle de régression logistique.....	61

# LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

BAV1 : Bloc Atrio-Ventriculaire de grade 1

CHT : Centre Hospitalier Territorial

CMS : Centre Médicaux Sociaux

CRP : C-Reactive Protein

DASS : Direction de L'action Sanitaire et Sociale

ELISA : Enzyme-linked immunosorbant assay

EVASAN : Évacuation sanitaire

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

IgM : Immunoglobuline de type M

IQR : Interquartile Range

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MAT : Microagglutination Test

OMS : Organisation Mondiale de la Santé (en anglais : WHO : World Health Organization)

ONENA : Océaniens d'ascendance Non-Européenne, Non-Asiatique.

OPD : Outpatient Department (consultations ambulatoires/hôpital de jour)

OR : Odds-Ratio (rapport de cotes)

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : Potentiel Hydrogène

ROC : Receiver Operating Characteristic

TIAC : Toxi-Infection Alimentaire Collective

TR : Thermo-Résistant

UI : Unité Internationale



# 1. INTRODUCTION

La leptospirose est une zoonose causée par les bactéries spirochètes du genre *Leptospira*. C'est une pathologie émergente qui atteint actuellement plus d'un million de personnes par an (1). Le tableau clinique initial est souvent proche d'un syndrome "dengue-like" rendant le diagnostic difficile, notamment en zone endémique pour la dengue. Il faut pourtant savoir rapidement s'orienter car l'évolution peut être fatale et la mise en place d'une antibiothérapie précoce pourrait réduire la mortalité (2). La confirmation diagnostique est coûteuse et complexe ce qui nécessite d'initier l'antibiothérapie et les traitements symptomatiques avant d'obtenir la confirmation biologique, qui n'est d'ailleurs pas disponible dans la plupart des centres de santé en zone endémique. Il est donc primordial d'identifier au mieux les critères cliniques nous orientant vers le diagnostic probabiliste de Leptospirose. Le score de Faine proposé par l'OMS en 1986 utilise des caractéristiques cliniques, épidémiologiques et microbiologiques pour le diagnostic probabiliste de la leptospirose. Des modifications ont été secondairement proposées en vue d'augmenter sa performance et c'est actuellement le "Modified Faine's Criteria" qui est utilisé dans les recommandations pour le diagnostic de la Leptospirose en Inde (3). En Nouvelle-Calédonie, la leptospirose est endémique et touche particulièrement les zones rurales ayant peu de moyens médicaux. Sachant que le délai pour obtenir la confirmation biologique d'une leptospirose est d'environ 36h et que certains centres de santé sont éloignés d'un service de soin continu, c'est un défi pour le clinicien de différencier la leptospirose des autres pathologies infectieuses. L'objectif de l'étude CalédoFaine a donc été d'évaluer l'utilité des critères cliniques et épidémiologiques du "Modified Faine's Criteria" chez les patients suspects de leptospirose admis au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie.

## 2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

### 2.1. État actuel des connaissances

#### 2.1.1. Découverte de la leptospirose et émergence de la maladie

- La leptospirose dans l'Histoire

Cette pathologie semblerait exister depuis des milliers d'années (4) mais sa description claire ne date que de l'avènement de la médecine moderne. Les premiers cas cliniques ont été décrits à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Le Professeur Adolphe Weil (1858-1916) individualise en 1886 un type particulier d'ictère fébrile avec défaillance rénale accompagné d'une splénomégalie, d'une suffusion conjonctivale ainsi qu'un rash cutané. La bactérie est observée pour la première fois en 1907 par Stimson utilisant une coloration à base de dépôts d'argent sur le tissu rénal d'un patient décédé d'une fièvre ictérique. Il nomme la bactérie *Spirochaeta Interrogans* (2,4,5).

En 1915 Inada et ses collaborateurs isolent le germe et le nomme *Spirochaeta Icterohaemorrhagiae*, identifie le rat comme vecteur de la maladie ainsi que le mode de transmission et d'excrétion du germe. En 1916, Martin et Petit, de l'Institut Pasteur de Paris, isolent les premières souches européennes et mettent au point la réaction d'agglutination-lyse, connue aujourd'hui sous le nom de MAT (Microagglutination Test), qui reste la référence. Enfin, en 1982, les Drs Faine et Stallman de l'Université de Melbourne individualisent deux espèces de leptospires : *L. Interrogans* considéré pathogène et *L. Biflexa* considéré saprophyte (4).

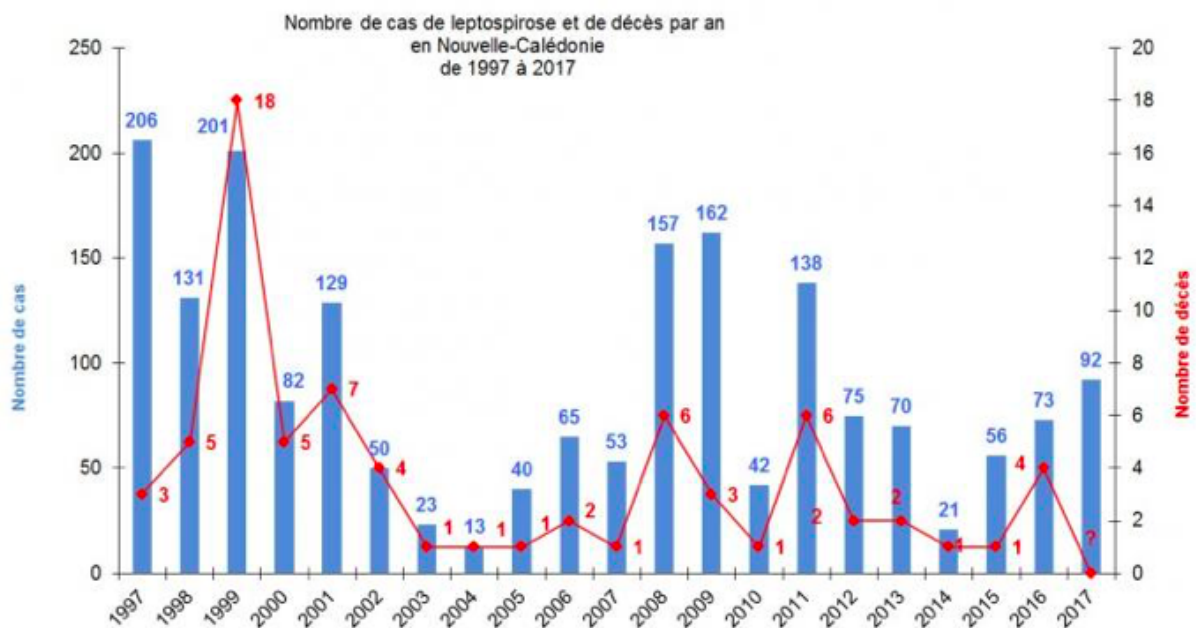
- La leptospirose aujourd'hui : épidémiologie

La leptospirose est une zoonose bactérienne de répartition mondiale avec une incidence annuelle estimée à plus d'un million de cas par an (1).

L'incidence des cas déclarés est en constante augmentation. En effet, elle est actuellement endémique dans de nombreux pays où le climat est chaud et où les conditions socio-économiques sont faibles. Le réchauffement climatique, favorisant les précipitations brutales, et l'amplification des catastrophes naturelles sont propices à la propagation de la bactérie. Des cas sporadiques surviennent dans les pays

industrialisés, généralement liés à des activités sportives en milieu naturel ou en retour de voyage en zone tropicale .

La région Océanienne présente la plus forte incidence de cas rapportés de leptospirose, évaluée à 150.68 pour 100 000 habitants (1). L'incidence mondiale la plus élevée a été retrouvée dans le territoire français ultramarin de Futuna, évaluée à 1945 cas rapportés pour 100 000 Habitants en 2008 (1,13). En Nouvelle-Calédonie, 92 cas de Leptospirose ont été déclarés en 2017 (Figure 1).



**Figure 1: Nombre de cas de leptospirose et de décès par an en Nouvelle-Calédonie de 1997 à 2017 - D.A.S.S**

L'incidence est probablement sous-estimée dans les territoires insulaires en raison de l'isolement et des moyens médicaux et diagnostiques limités. En effet la littérature rapporte une augmentation de 500% du diagnostic lors de la mise en place d'une surveillance active de la leptospirose à Hawaii (6).

La leptospirose est une infection potentiellement sévère. La mortalité mondiale est estimée à 58900 cas/an, soit autant que celle due à la rage (7,8).

La létalité chez les cas admis à l'hôpital est variable selon l'état sanitaire du pays allant de moins de 5% à plus de 30%.

Chez les patients symptomatiques bénéficiant d'une confirmation diagnostique biologique, une grande proportion des cas ont une présentation clinique sévère et

nécessitent une hospitalisation. En Nouvelle-Calédonie l'incidence des formes sévères de leptospirose est comparable aux formes sévères de dengue mais la mortalité est plus élevée (9). Dans une étude épidémiologique conduite en 2008 en Nouvelle-Calédonie, 65% des cas confirmés de Leptospirose ont été hospitalisés plus de 7 jours (10). On estime cependant que 90% des cas d'infection par *Leptospira spp.* sont bénins et guérissent spontanément en échappant au diagnostic.

### 2.1.2. Identité de l'agent pathogène

La leptospirose est une bactérie de l'ordre des Spirochètes. Elle est spiralée, mobile, mesure de 6 à 20 micromètres et peut s'observer uniquement au microscope à fond noir. Son génome est composé de deux chromosomes circulaires sans plasmide. Elle présente un métabolisme aérobic strict. Elle ne peut pas se multiplier dans un milieu extérieur mais elle a la capacité de vivre hors de son hôte de 6 à 12 mois si le milieu est favorable : humide, faiblement salin, de pH neutre, abrité des ultraviolets et de température variante entre 18 et 40°C. Elle survit particulièrement bien dans les sols boueux. La bactérie est détruite par la chaleur, la lumière, l'eau salée et les antiseptiques usuels (9,11,12).

### 2.1.3. Transmission de la maladie

- Réservoir

La leptospirose est une zoonose. La bactérie colonise la bordure en brosse des tubules proximaux rénaux des espèces qu'elle infecte et se répand dans le milieu extérieur via les urines. Le réservoir animal potentiel est très vaste : des leptospires ont été retrouvées chez les mammifères (domestiques et sauvages), les reptiles et amphibiens et certains invertébrés comme les tiques (12). Ce sont cependant uniquement les mammifères qui, dans l'état actuel des connaissances, peuvent transmettre la bactérie à l'Homme. Le principal réservoir est le rongeur. Il peut être porteur asymptomatique et répandre les leptospires dans le milieu extérieur via ses urines durant sa vie entière. Les autres mammifères ont une sensibilité variable aux leptospires. Certaines espèces telles que l'Homme ou le chien sont particulièrement sensibles et développent plus fréquemment des formes mortelles.

- Transmission chez l'homme

La transmission est parfois directe par contact avec les tissus d'un animal infecté (ramassage d'un animal mort, morsure). Exceptionnellement, la contamination peut se faire par ingestion de viande crue infectée, par inhalation de leptospires voire par contamination interhumaine (9,12,13). Il existe une transmission materno-fœtale possible ainsi qu'une transmission par le lait maternel, mais cela reste exceptionnel.

La transmission se fait le plus souvent de manière indirecte par contact avec un sol ou de l'eau contaminés par les urines d'un animal porteur de l'infection.

La bactérie pénètre l'organisme via une zone cutanée fragilisée (excoriation, macération, muqueuse) sans provoquer de réaction inflammatoire au point d'inoculation.

Il n'y a pas d'évidence que la leptospirose puisse être transmise de personne à personne. L'être humain constituerait donc un cul-de-sac épidémiologique pour la leptospirose.

- Diffusion dans l'organisme

Après avoir pénétré dans l'organisme par la porte d'entrée cutanée, les leptospires accèdent rapidement à la circulation sanguine par l'intermédiaire de nombreuses adhésines (13).

Nous connaissons actuellement deux mécanismes permettant aux leptospires de résister au système immunitaire humain : 1/ Inhibition de la phagocytose ; 2/ Neutralisation de l'action du complément.

Les leptospires, diffusant par voie hématogène dans l'ensemble de l'organisme, pénètrent certains organes en particulier : le foie, les poumons, les reins et le système nerveux central. Cela provoque une réaction immunitaire disproportionnée chez l'hôte avec activation de

la cascade pro inflammatoire Th1 induisant un "orage cytokinique" (14). L'endothélium vasculaire est altéré provoquant une extravasation sanguine avec ischémie relative des tissus. C'est pourquoi les patients présentent fréquemment une insuffisance rénale par nécrose tubulaire aiguë dès les premiers jours de la maladie, témoin d'une ischémie tissulaire (12).

#### 2.1.4. Présentation clinique

Le spectre de la présentation clinique de la leptospirose varie de l'infection asymptomatique à un tableau de défaillance multiviscérale gravissime.

Typiquement la World Health Organisation distingue quatre tableaux cliniques de leptospirose (12) :

- 1) Tableau de syndrome pseudo grippal, forme non sévère, dans 80% des cas
- 2) Syndrome de Weil ou forme ictéro-hémorragique
- 3) Méningite ou méningo-encéphalite
- 4) Détresse respiratoire par hémorragie alvéolaire

Après incubation de 2 à 21 jours les symptômes apparaissent brutalement dans les formes cliniquement bruyantes. L'évolution est généralement biphasique. Tout d'abord, une phase « systémique » durant 3 à 5 jours suivie d'une phase « immune ».

- Phase systémique

La bactériémie provoque un sepsis avec une fièvre d'élévation brutale, frissons, céphalée, prostration, asthénie, myalgie et suffusion conjonctivale. Les myalgies sont plus fréquemment ressenties au niveau des mollets et des cuisses. Une étude rétrospective réalisée en 2002 en Thaïlande auprès de 148 patients atteints de leptospirose retrouvait une hypotension dans 64% des cas au début de la maladie (15). Cependant, dans une méta-analyse publiée en 2003 dans The Lancet (13) l'hypotension ne fait pas partie des manifestations fréquemment retrouvées chez les patients hospitalisés atteints de leptospirose.

Moins fréquemment on retrouve un ictère, un syndrome méningé, une hémoptysie, une oligo-anurie, une douleur thoracique, une toux sèche, une pharyngite et des arthralgies.

S'ajoutent plus rarement des troubles digestifs, un œdème maculopapulaire, des signes cutanés (rash urticarien, purpura du tronc ou de la région pré-tibiale, érythème palatin), des adénopathies cervicales, une hépatomégalie, une splénomégalie voire une parotidite (6,12,13,16).

A titre exceptionnel, des troubles psychiatriques à type de dépression, de propos délirants et d'hallucinations ont été rapportés.

- Phase immune

Sur le plan physiopathologique, la phase immune correspond à l'apparition d'IgM circulants et à l'excrétion urinaires des spirochètes. Cette phase n'est pas symptomatique en cas de forme simple type « dengue-like ». Chez les patients présentant une forme plus sévère, elle se manifeste par une défaillance viscérale pouvant concerner un ou plusieurs organes.

La phase immune de la leptospirose peut induire une défaillance hépatique avec ictère dit « flamboyant ». Cet ictère survient en général à partir du 4<sup>ème</sup> jour de la maladie mais il peut, dans le cas où les deux phases surviennent simultanément, apparaître dès le 2<sup>ème</sup> jour. Il semble être lié à une cholestase par absence de conjugaison de la bilirubine libre ne permettant pas son élimination urinaire (17). Il est souvent associé à une hépatomégalie et splénomégalie. Cette défaillance est un marqueur de sévérité de la maladie. On ne note pas de séquelle hépatique après guérison.

- Leptospirose et insuffisance rénale

La leptospirose est une étiologie majeure d'insuffisance rénale aiguë dans les zones tropicales (18). Elle peut varier d'une simple protéinurie infra clinique à l'insuffisance rénale aiguë anurique fatale. Tout comme la défaillance hépatique, l'insuffisance rénale aiguë apparaît généralement au 4<sup>ème</sup> jour de la maladie mais peut survenir dès le 2<sup>ème</sup> jour.

Sur le plan physiopathologique, la leptospirose induit une nécrose tubulaire aiguë sur ischémie rénale par hypovolémie associée à une néphrite interstitielle par action directe des leptospires sur la prolifération du mésangium. L'ischémie rénale est multifactorielle : déshydratation, perméabilité vasculaire et accumulation de substances néphrotoxiques par hyperbilirubinémie et rhabdomyolyse. A la phase précoce, l'insuffisance rénale est associée à une diurèse conservée avec hypokaliémie. C'est une particularité clinique non retrouvée dans les autres étiologies infectieuses (19). En effet, la dysfonction des tubules rénaux empêche la réabsorption correcte de l'eau, du sodium et du potassium. Cette phase est rapidement suivie d'une production insuffisante d'urine par déshydratation. La présence d'une oligo-anurie à l'admission est donc un facteur de mauvais pronostic évocateur d'une phase déjà avancée de la défaillance rénale (20).

Concernant les résultats de la bandelette urinaire, une protéinurie inférieure à 1gr/24h est quasiment systématique s'associant plus rarement à une hématurie, une bilirubinurie ainsi qu'une leucocyturie.

L'insuffisance rénale dure de quelques jours à deux semaines et si des traitements de support sont mis en place précocement, la fonction rénale se rétablit progressivement. De nombreuses études ont démontré que les patients ayant fait un épisode d'insuffisance rénale aiguë ont plus de risque de faire une insuffisance rénale chronique. En effet la destruction des néphrons en phase aiguë diminue la taille de tissu fonctionnel du rein et favorise l'apparition de fibrose. C'est pourquoi des études ont été entreprises afin d'analyser et de contrôler l'impact à long terme d'un épisode d'insuffisance rénale aiguë dans le cadre d'une leptospirose (21).

- **Autres complications de la Leptospirose**

Moins fréquemment, la leptospirose peut entraîner une défaillance respiratoire. En augmentant la perméabilité des capillaires pulmonaires, elle peut provoquer une alvéolite hémorragique et œdémateuse (22). Le patient présente alors une dyspnée avec hémoptysie. Son pronostic peut être mis en jeu à court terme par asphyxie. Dans une étude brésilienne portant sur 42 cas de leptospirose avec défaillance pulmonaire nécessitant une aide respiratoire, la mortalité était de 55% (23). Dans une autre étude réalisée au Salvador, 74% des cas de leptospirose avec alvéolite hémorragique sévère sont décédés (24).

On peut également retrouver une atteinte neurologique à type de méningite ou méningoencéphalite, s'exprimant par un syndrome méningé. L'analyse du LCR révèle une hyperprotéinorachie, une normoglycorachie avec pléiocytose lymphocytaire. Le pronostic est généralement favorable. Il est fréquent de retrouver des signes d'irritation méningée avec un LCR normal (25).

Plusieurs études ont mis en évidence une atteinte cardiaque inflammatoire (26,27) par péricardite et myocardite . Une étude publiée en 1990 a retrouvé des anomalies ECG aiguës chez 39% des cas de leptospirose sévère à type de BAV1 ou de signes indirects de péricardite et myocardite aux Philippines (28).



La réaction immunitaire disproportionnée entraîne dans 6% des cas une défaillance oculaire tardive (29). Quinze jours environ après le début de la maladie, une uvéite antérieure et plus rarement postérieure ou totale peut survenir et provoquer des séquelles à long terme à type de cataracte ou de chorioretinite.

- **Les spécificités cliniques de la leptospirose**

Le tableau est très souvent peu spécifique et très variable. C'est pourquoi il faut être attentif à la combinaison de différents signes cliniques ainsi qu'à leur ordre d'apparition.

Une méta-analyse réalisée en 2003 fait le point sur les manifestations les plus souvent retrouvées (Tableau 1). Les séries montrent des résultats discordants. Ceci pourrait être lié à l'environnement, la souche de leptospires en cause, la variabilité interindividuelle et les différences quant aux examinateurs (13). En effet, on retrouve une très grande variabilité quant à la présence d'un ictère, retrouvé dans 93% des cas dans une étude brésilienne publiée en 1999 et seulement 27% dans une étude seychelloise publiée en 1998. La présence d'une suffusion conjonctivale est également très variable selon les études, retrouvée dans 97% des cas dans l'étude chinoise publiée en 1995 et seulement 28.5 % des cas dans l'étude brésilienne publiée en 1999.

Concernant les signes physiques distinctifs, plusieurs études mentionnent qu'un tableau de fièvre associée à une suffusion conjonctivale bilatérale et des myalgies des mollets ou des cuisses doit faire évoquer en premier lieu une leptospirose (6,12).

En Nouvelle-Calédonie, le diagnostic différentiel de la dengue se pose quasi systématiquement. Selon la thèse de A. Blanchon portant sur la recherche de facteurs discriminatifs de dengue et leptospirose en Nouvelle-Calédonie, un ictère et des myalgies sont significativement plus présents chez les patients atteints de leptospirose alors qu'une douleur rétro-orbitaire et des arthralgies sont plus fréquentes chez les patients atteints de dengue (9).

Symptômes	% des patients							
	Chine, 1995 N=75	Puerto Rico, 1963 N=208	Chine, 1965 N=168	Vietnam, 1973 N=150	Corée, 1987 N=93	Barbades, 1990 N=88	Seychelles, 1998 N=75	Brésil, 1999 N=193
Ictère	72	49	0	1,5	16	95	27	93
Anorexie	92	NR	46	NR	80	85	NR	NR
Céphalées	88,5	91	90	98	70	76	80	75
Suffusion conjonctivale	97	99	57	42	58	54	NR	28,5
Vomissements	51	69	18	33	32	50	40	NR
Myalgies	100	97	64	79	40	49	63	94
Arthralgies	51	NR	36	NR	NR	NR	31	NR
Douleurs abdominales	31	NR	26	28	40	43	41	NR
Nausées	56	75	29	41	46	37	NR	NR
Déshydratation	NR	NR	NR	NR	NR	37	NR	NR
Toux	55	24	57	20	45	32	39	NR
Hémoptysie	37	9	51	NR	40	NR	13	20
Hépatomégalie	83	69	28	15	17	27	NR	NR
Lymphadénopathie	19	24	49	21	NR	21	NR	NR
Diarrhée	30	27	20	29	36	14	11	NR
Eruption cutanée	0	6	NR	7	NR	2	NR	NR

**Tableau 1: Signes et symptômes chez les patients hospitalisés pour leptospirose dans huit grandes séries de cas (13)**

- **Les facteurs de risque de leptospirose sévère**

Plusieurs études réalisées à ce sujet ont permis d'identifier les facteurs ci-dessous comme associés à un risque plus élevé de leptospirose sévère (30–33) :

- Altération des cognitives
- Atteinte rénale (oligurie, hyperkaliémie, ou créatininémie >265 micromole/L)
- Hypotension
- Age élevé (supérieur à 40 ans)
- Atteinte pulmonaire clinique ou radiologique
- Initiation tardive de l'antibiothérapie (>4j)
- Sérotype *Leptospira interrogans icterohaemorrhagiae*
- Leptospirémie élevée

Selon une étude cas témoins multicentrique réalisée entre 2008 et 2011 en Nouvelle-Calédonie, le tabagisme actif est un facteur de risque indépendamment associé aux formes sévères de leptospirose (32). Dans cette étude, trois signes cliniques ont été significativement plus présents dans les formes sévères : l'ictère, l'oligurie et la suffusion conjonctivale. D'autres facteurs biologiques ont été associés significativement aux formes sévères : Une thrombocytopénie inférieure à 50 G/L, une lactatémie > 2.5 millimole/L ainsi qu'une amylasémie > 250 UI/L.

- **Évolution de la maladie**

Le plus souvent le patient ne présente qu'une phase systémique et évolue rapidement vers la guérison. Dans les formes très sévères, le patient peut présenter les deux phases d'emblée avec une défaillance multiviscérale brutale (12,13,30).

La phase septicémique dure généralement quatre jours et la phase immune cinq jours. Pendant cette phase aiguë le risque de mortalité sans traitement est de 15 à 40%.

Par la suite, la fièvre régresse et les lésions viscérales guérissent progressivement ne laissant pas ou peu de séquelles. Les séquelles, lorsqu'elles surviennent, sont le plus souvent d'ordre rénal ou ophtalmologique. L'objectif du traitement est donc de maintenir les fonctions vitales lors de la phase aiguë.

Après guérison complète de l'épisode, il existe une immunité acquise protégeant uniquement contre le sérotype ayant provoqué l'infection et cette immunité tend à disparaître dans le temps.

#### 2.1.5. Présentation biologique

- **Les critères biologiques non spécifiques**

Ils permettent d'apporter des arguments en faveur ou défaveur du diagnostic mais ne sont pas toujours présents. Les éléments de la numération formule sanguine associés à la leptospirose sont une leucocytose avec ascension des polynucléaires neutrophiles associée à une lymphopénie, une thrombopénie ainsi qu'une anémie multifactorielle (Inflammation, saignement, hémolyse) (9,30,34). On retrouve généralement un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP nettement augmentée (> 50mg/L).

L'insuffisance rénale est souvent associée à une hypokaliémie initiale, témoin d'une défaillance dans la réabsorption du potassium. Elle est généralement non oligurique à la phase initiale par diminution de la réabsorption tubulaire évoluant rapidement vers une forme oligo-anurique par déshydratation (18,20).

Sur le plan hépatique on retrouve une cholestase ictérique avec augmentation de la bilirubinémie conjuguée contrastant avec une élévation quasi systématique mais faible des transaminases. On retrouve parfois une élévation de la lipasémie.

Concernant le diagnostic différentiel de dengue, les patients atteints de dengue présentent généralement une lymphopénie et une CRP inférieure à 50 mg/L. Par ailleurs, c'est ce que révèle une étude cas-témoin réalisée en Guyane et publiée en 2018 : la CRP, même prise isolément, était un marqueur sensible et spécifique pour discriminer la leptospirose de la dengue avec un seuil à 50 mg/L retrouvant une aire sous la courbe ROC de 0,92 (35). Cet argument n'est cependant pas vérifié dans toutes les études.

- **Les critères biologiques spécifiques**

Ils sont basés sur la mise en évidence des leptospires de façon directe ou indirecte. Du premier jour des signes jusqu'au septième voire dixième jour, les leptospires sont présentes dans le sang et le liquide céphalorachidien. Ensuite, elles sont excrétées dans les urines pendant dix à quinze jours. Les premiers anticorps apparaissent entre le sixième et le douzième jour de la maladie. Le taux maximal est atteint à trois mois puis décroît progressivement. Une antibiothérapie précoce peut retarder ou supprimer l'apparition d'anticorps (2,34).

Selon l'OMS La confirmation biologique de la leptospirose est basée sur l'isolement de la bactérie ou l'identification des acides nucléiques dans un liquide biologique. Une sérologie positive dans un contexte clinique et épidémiologique évocateur permet également de confirmer le diagnostic (36). La sérologie reste l'examen le plus utilisé pour poser le diagnostic de leptospirose là où la PCR n'est pas disponible mais il n'existe pas d'antigène standardisé et elle se positive plus tardivement.

Parmi les tests de détection directe on retrouve :

- L'examen direct : Il nécessite un microscope à fond noir sur du sérum, des urines ou du LCR. Il est très peu utilisé en pratique en raison de sa médiocre sensibilité et spécificité.
- La culture des leptospires : Elle est techniquement difficile et longue, n'ayant aucune utilité à la phase aiguë de la maladie.
- La Polymerase Chain Reaction en temps réel (PCR temps réel) : Cette méthode d'amplification génique révèle la présence d'ADN de leptospire dans un liquide biologique qui peut être le sang, les urines ou le liquide céphalorachidien. La PCR dite « en temps réel » permet la détection d'un signal fluorescent croissant avec la quantité d'ADN synthétisé au cours de la phase exponentielle d'amplification. Pour le diagnostic de leptospirose, la PCR en temps réel présente une meilleure sensibilité et spécificité que le test PCR (non en temps réel). Cette méthode n'est pas disponible dans tous les laboratoires car elle nécessite du matériel spécifique et du personnel ayant reçu une formation dédiée. Elle présente l'avantage d'obtenir le résultat en 24 à 36h, ce qui permet une confirmation du diagnostic à la phase aiguë quand la décision d'administrer une antibiothérapie est cruciale (37). En revanche, la technique peut être associée à des faux positifs par contamination de l'échantillon ou par la présence d'une leptospirose infraclinique non responsable des symptômes.

Les tests de détection indirecte sont tous basés sur la révélation d'anticorps, ce qui ne permet leur utilisation qu'à partir de l'apparition des IgM anti-leptospire apparaissant au 7<sup>ème</sup> jour des symptômes. Ils ne permettent donc pas de diagnostiquer la leptospirose en phase précoce lorsque les antibiotiques ont prouvé une certaine efficacité. Parmi les tests de détection indirecte on retrouve :

- Le test de micro-agglutination (MAT) : c'est la technique actuelle de référence. La méthode consiste à incuber des dilutions sériées de sérum avec différentes souches de leptospires. Ensuite, la présence d'agglutination est recherchée dans chaque série à l'aide d'un microscope à fond noir. Ce test présente une très bonne spécificité, permet de titrer les anticorps et d'identifier le sérovar. La technique est cependant laborieuse et nécessite la conservation d'une vingtaine de souches de référence en culture. Elle n'est donc disponible que dans certains laboratoires spécialisés.
- Le test sérologique ELISA : Il permet la détection d'immunoglobulines M de leptospirose apparaissant au 7<sup>ème</sup> jour de la maladie, la sensibilité précoce est donc

médiocre. La méthode utilise une préparation antigénique de souche saprophyte *Patoc Leptospira biflexa* réagissant avec plusieurs leptospires pathogènes et n'est donc pas spécifique. Enfin les IgM peuvent persister dans la circulation pendant plusieurs mois après la guérison et donc leur seule présence ne signifie pas toujours une infection récente.

- Les tests de diagnostic rapide : ils sont basés sur le même principe que le test ELISA avec une préparation antigénique fixée sur une bandelette. Seules quelques études de faible niveau de preuve ont étudié la performance des tests rapides qui semble rester médiocre en comparaison à celles de la PCR, de l'ELISA IgM et du MAT (38).

- Test de macro-agglutination, dit test TR (Thermo-Résistant)

La méthode consiste à rechercher des macro-agglutinations sur une lame portant un antigène thermorésistant à l'aide d'un visionneur à fond noir. La Haute Autorité de Santé (HAS) ne recommande pas cette technique en pratique clinique car plusieurs études retrouvent une performance insuffisante, l'absence de réaction pour certains sérovars présents en France ainsi qu'une instabilité du réactif après stockage (36).

La HAS a rédigé un guide pour le diagnostic de la leptospirose (36) s'appuyant sur une méta-analyse des données de la littérature publiées entre 2000 et 2010 à ce sujet. Aucun test n'est optimal. En effet, soit la réalisation du test est difficile, soit sa performance diagnostic est faible, soit le délai de réalisation est long ou son utilisation est restreinte à une phase tardive de la maladie.

Cependant deux tests trouvent en pratique leur place dans la stratégie diagnostique :

- Lors de la première semaine de la maladie, c'est la PCR en temps réel qui présente la meilleure performance diagnostique avec un résultat disponible relativement rapidement. C'est donc actuellement le seul test biologique utilisable en pratique clinique pendant la première semaine de la maladie.

- Après une semaine de symptômes le test ELISA IgM est facilement réalisable mais la confirmation diagnostique doit à *posteriori* être faite par un MAT car ses performances ne sont pas optimales.

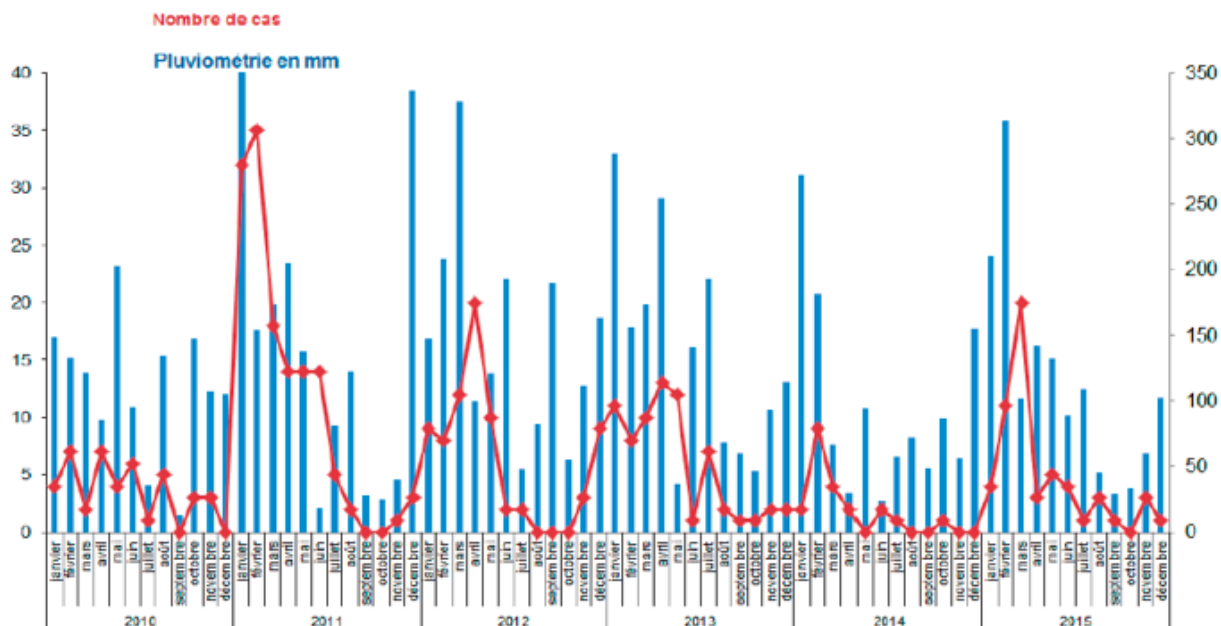
La HAS déconseille l'utilisation des tests de diagnostic rapide visuel, du test TR et de la PCR « non en temps réel ».

#### 2.1.6. Facteurs de risques de Leptospirose

- Conditions environnementales favorables aux leptospires

La leptospirose sévit sur tous les continents à l'exception de l'Antarctique, avec une forte prédominance pour les pays tropicaux en raison des conditions de température et d'humidité favorable à la survie des leptospires. Les fortes précipitations sont un facteur de risque environnemental. Les leptospires survivront plus longtemps dans un milieu extérieur humide et l'Homme aura plus de risque d'être en contact avec une surface humide colonisée par la bactérie.

La figure 2 réalisée par la D.A.S.S de Nouvelle-Calédonie montre une corrélation entre l'évolution du nombre de cas de leptospirose déclarés et la pluviométrie mensuelle. Il existe un pic annuel de nouveaux cas lors de la saison des pluies de Janvier à Mars. Cette tendance saisonnière a été retrouvée par de nombreuses études et doit être prise en compte dans l'orientation diagnostique (39–43). Une récente étude Calédonienne a posé l'hypothèse de pouvoir prédire les pics épidémiques de leptospirose grâce à la connaissance des oscillations climatiques périodiques tel que El Niño–Southern Oscillation (40). En effet, l'étude a retrouvé une association significative entre l'évolution du nombre de cas de leptospirose et les variations climatiques provoquées par El Niño ajustées sur les variations saisonnières habituelles. L'étude retrouve un décalage temporel de 4 mois entre l'oscillation climatique provoquée par El Niño et l'incidence des nouveaux cas, cela pourrait permettre une meilleure gestion sanitaire des épidémies.



**Figure 2 : Évolution du nombre de cas de leptospirose en fonction de la pluviométrie mensuelle de 2010 à 2015 – D.A.S.S Nouvelle-Calédonie**

- Conditions socio-économiques à risque

Une mauvaise gestion de l'eau et des déchets dans les pays en voie de développement favorise l'expansion des leptospires et de leur principal vecteur : le rat. Une étude brésilienne publiée en 2008 portant sur 3171 patients résidents de bidonvilles a étudié les facteurs de risques liés à l'habitat précaire (44). Le risque d'avoir des IgM anti-leptospires dans le sang était associé à des facteurs environnementaux domestiques tels que :

- l'habitat dans les régions à risque d'inondation avec égouts à ciel ouvert
- la proximité de dépôts de déchets sauvages
- l'observation de rats
- la présence de volailles dans l'environnement domestique.

Le risque de contact avec des leptospires est étroitement lié à l'activité professionnelle et aux loisirs pratiqués. La leptospirose fait partie des maladies professionnelles reconnues par l'assurance maladie inscrite dans les tableaux du régime générale et du régime agricole. En France métropolitaine, on estime que plus de 50% des cas de leptospirose sont d'origine professionnelle (45).

Concernant la Nouvelle-Calédonie, les habitants ont une activité principalement agricole en dehors de la ville de Nouméa. Ils pratiquent l'agriculture et l'élevage



traditionnels, la chasse et la pêche. On y retrouve également des élevages intensifs de bovins dans la région de Bourail où l'incidence des cas de leptospirose rapportés est particulièrement élevée (9,5 cas pour 1000 habitants en 1998) (46). En effet, les animaux d'élevage constituent un réservoir constant de leptospires. Dans une étude portant sur les cas leptospirose déclarés entre 2001 et 2005 en Nouvelle-Calédonie, 38% des cas s'étaient baignés en eau douce, 31% avaient été à la chasse et 34% à la pêche en eau douce dans les trois dernières semaines.

- **Contact avec les animaux**

En Nouvelle-Calédonie, l'identification des animaux vecteurs des cas humains de leptospirose n'est pas aisée car les patients infectés rapportent généralement une exposition à plusieurs espèces animales simultanément. Sur le territoire, les études ont retrouvé la présence de leptospires dans des populations de rats, de bovins, de chevaux, de porcs, de cerfs, de chèvres, de chiens et de chats (47).

#### 2.1.8. Traitements

- **Traitement antibiotique**

L'OMS recommande l'initiation d'un traitement antibiotique le plus précocement possible (34).

Plusieurs études ont en effet retrouvé une diminution du risque de leptospirose sévère ainsi qu'une diminution de la durée des symptômes lorsqu'une antibiothérapie était initiée dans les quatre premiers jours de la maladie (32,48,49). Dans les études réalisées *in vitro*, les leptospires sont très sensibles à de nombreux antibiotiques, sans résistance retrouvée. Il y a donc plusieurs thérapeutiques possibles.

L'OMS recommande l'utilisation de la pénicilline Intraveineuse en cas de forme sévère. En pratique, lorsqu'un patient consulte avec un tableau d'infection bactérienne aiguë évocateur de leptospirose, les praticiens favorisent une antibiothérapie ayant un plus large spectre pour être efficace sur un plus grand nombre de germes, et ce, en attendant d'avoir la confirmation bactériologique du diagnostic. C'est pourquoi l'amoxicilline par voie orale est utilisée en Nouvelle Calédonie où les infections streptococciques et le rhumatisme articulaire aiguë sont endémiques et les céphalosporines de troisième génération lorsqu'une autre infection bactérienne profonde n'a pu être éliminée (pyélonéphrite, cholécystite, pneumopathie...). Dans les

formes non sévères la doxycycline orale est parfois utilisée. D'autres alternatives sont possibles telles que les macrolides et les fluoroquinolones. La durée d'antibiothérapie recommandée est de cinq à sept jours, indépendamment de la sévérité de la maladie. Le bénéfice des antibiotiques demeure toutefois controversé. Une méta-analyse publiée en 2012 a étudié sept essais cliniques portant sur l'antibiothérapie chez des patients atteints de leptospirose. Cette méta-analyse n'a pas retrouvé de bénéfice significatif à initier une antibiothérapie chez les patients atteints de leptospirose. Cependant, les études présentaient de nombreux biais ne permettant pas de statuer sur ce sujet. Des essais cliniques randomisés supplémentaires seraient nécessaires afin de conclure.

Les leptospires appartenant à la famille des spirochètes, il est possible qu'un syndrome de Jarisch-Herxheimer survienne à l'initiation du traitement. Ce syndrome est caractérisé par une réaction inflammatoire aiguë inappropriée avec fièvre, frissons intenses et la survenue inconstante de lésions cutanées. Dans les cas graves, le patient peut présenter une hypotension artérielle mimant un état de choc septique. L'incidence de ce syndrome chez les patients traités pour une leptospirose n'est pas encore bien établie. Dans une étude Calédonienne et Futunienne portant sur 262 cas de leptospirose traitée par amoxicilline, 55 cas (21%) avaient présenté une réaction de Jarisch-Herxheimer (50). Il est donc recommandé de réaliser une surveillance rapprochée du patient lors des premières heures d'antibiothérapie.

- **Mesures d'accompagnement**

L'état hémodynamique du patient doit être régulièrement surveillé avec notamment la surveillance de la diurèse. Un ECG doit être réalisé en raison du risque de dyskaliémie et de myocardite associée.

L'évolution pouvant être rapidement fatale, l'examen clinique à la recherche de défaillance d'organe doit être régulièrement répété.

L'hydratation intraveineuse doit être prudente car le patient peut passer d'un état de déshydratation intracellulaire (par extravasation sanguine, défaillance de la réabsorption hydrosodée des tubules rénaux et fièvre) à un état d'hyperhydratation intracellulaire avec œdème pulmonaire.

Concernant l'insuffisance rénale aiguë, la dialyse précoce aurait permis une réduction significative de la mortalité dans un essai clinique brésilien publié en 2007 (51).

Concernant le dysfonctionnement du système immunologique dans la leptospirose, une revue de la littérature publiée en 2014 a étudié l'intérêt d'une corticothérapie à forte dose (52). L'unique étude de forte preuve disponible à ce sujet n'a pas retrouvé de bénéfice significatif à leur utilisation dans les cas de leptospirose sévère et pourrait le traitement pourrait même augmenter le risque d'infection nosocomiale.

- **Mesures préventives**

Un vaccin existe en France, mais son efficacité est limitée à une variété de leptospirose touchant principalement les égoutiers. Il peut être indiqué lorsque les conditions d'exposition sont majeures et doit être renouvelé tous les ans, c'est pourquoi il n'est pas utilisé en population générale.

La leptospirose est un réel problème de Santé Publique en Nouvelle-Calédonie. La Direction des Affaires Sanitaires et Sociales mène une campagne d'information auprès de la population afin de limiter la population de rongeurs, de connaître les activités à risques et les symptômes de la maladie. Le dépliant d'information à la population de Nouvelle-Calédonie réalisée par la D.A.S.S est disponible en Annexe N° 1.

Pour lutter contre la leptospirose, il est essentiel de diminuer la population de rongeurs dans l'environnement humain. Cela passe par des stockages alimentaires inaccessibles aux rats et la gestion optimale des déchets. L'utilisation de poison pour rats n'est pas conseillée car elle augmente le risque de contact humain avec des cadavres potentiellement infectés.

Dans les élevages, le contact avec les urines animales doit être évité grâce à des méthodes de drainage et nettoyage. De plus, il faut éviter que les animaux soient en contact avec un sol humide et boueux, propice à la survie du spirochète. Si un animal meurt d'une cause infectieuse, ses tissus peuvent infecter l'homme. Les éleveurs et agriculteurs devraient donc porter des vêtements de protection, des gants et des chaussures imperméables.

Par ailleurs, les travaux de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie ayant identifié le lien entre les pluies et la présence de leptospires dans les eaux (douces) de baignade, le message est progressivement diffusé de s'abstenir de se baigner en eau douce dans les 10 jours suivant de fortes pluies.

## 2.2. Organisation sanitaire en Nouvelle-Calédonie

La Nouvelle-Calédonie est un archipel du Pacifique à 1700 km au nord de la Nouvelle Zélande. Elle est constituée d'une île principale surnommée Grande Terre d'une superficie de 16 664 km<sup>2</sup> entourée de plusieurs îles et îlots. L'organisation territoriale a divisé l'archipel en trois provinces : la Province Sud (la plus peuplée comprenant le chef-lieu Nouméa et l'île des Pins), la Province Nord et la Province des Îles Loyauté (Ouvéa, Lifou, Maré).

C'est une région du monde très faiblement peuplée avec moins de 20 habitants/km<sup>2</sup>. En 2019 le nombre d'habitants s'élevait à 271 407 dont 74% résidant dans la Province Sud (53).

La population est relativement jeune avec un âge médian de 31 ans (contre 40 ans pour la France métropolitaine). L'espérance de vie des Calédoniens a largement augmenté ces trente dernières années mais reste disparate entre les provinces, avec une meilleure espérance de vie pour les habitants de la Province Sud, évaluée en 2016 à 78 ans, alors qu'elle est de 76 ans en Province Nord et de 74,2 ans dans les Îles Loyauté. Le niveau économique de la Nouvelle-Calédonie, mesuré par le revenu *per capita*, se situait en 2015 entre celui des Bahamas et celui du Portugal (54), mais avec de très importantes disparités de revenus.

La politique sociale et sanitaire du gouvernement calédonien est mise en œuvre par la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (D.A.S.S). Dans les trois provinces, les soins de santé primaire et la protection maternelle et infantile sont assurés par les centres médico-sociaux et le secteur libéral. Le secteur libéral est très développé dans le Grand Nouméa alors qu'en Province Nord et dans les Îles Loyauté les centres médicaux sociaux (CMS) assurent principalement les soins. En raison de leur isolement géographique, certains CMS disposent de lits d'observation médicale et obstétricale.

Voici les différentes structures hospitalières de la Province Sud (203 144 habitants en 2019) (53):

- Le Centre Hospitalier Territorial (CHT) Gaston Bourret situé sur le site du Médipôle, à Koutio dans l'agglomération de Nouméa. C'est le centre de référence de la Nouvelle-Calédonie en médecine, chirurgie et obstétrique. En 2017, 54 613 patients, soit 20%

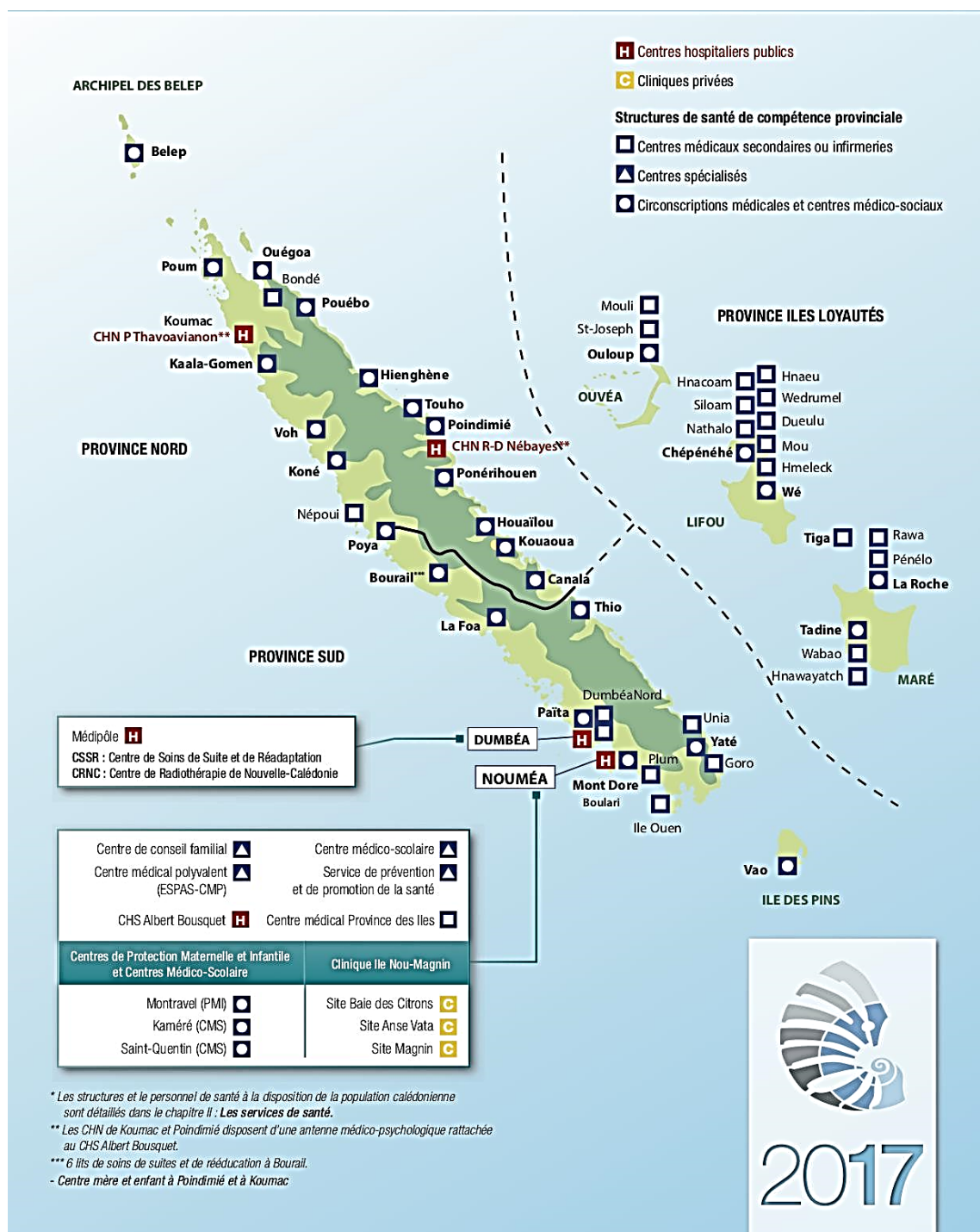
de la population Calédonienne y ont été pris en charge (hospitalisation, consultation, ambulatoire). Le nombre de patients pris en charge pour des pathologies sévères augmente en particulier concernant les pathologies infectieuses. En 2017, le service de médecine interne et infectiologie a d'ailleurs connu un taux moyen d'occupation des lits à 105%.

- Le Centre Hospitalier Spécialisé Albert Bousquet situé dans l'agglomération de Nouméa. C' est la référence en santé mentale et gériatrie.
- La clinique (privée) Kuindo Magnin (secteurs médecine, chirurgie et maternité) située dans l'agglomération de Nouméa.

Dans la Province Nord (49 910 habitants en 2019) (53), le Centre Hospitalier Nord regroupe 54 lits. Il est géographiquement divisé en trois structures :

- Le pôle de santé de Koné venant d'ouvrir ses portes en 2018 regroupant un secteur de médecine, de chirurgie et de gynécologie-obstétrique.
- Le Centre Hospitalier de Koumac ayant un secteur médecine uniquement.
- Le Centre Hospitalier de Poindimié ayant un secteur médecine uniquement.

La Province des Îles Loyauté (18 353 habitants en 2019) (53) ne dispose pas de structure hospitalière. Cependant certains centres médico-sociaux disposent de lits d'observation, étiquetés lits de médecine et d'obstétrique. Les particularités géographiques de la Nouvelle-Calédonie ont en effet contraint les collectivités provinciales à équiper leurs structures de soins de lits physiques à vocation multiple.



**Figure 3 : Principales structures de santé de Nouvelle-Calédonie en 2017 – D.A.S.S**

(Cette carte datant de 2017 ne mentionne pas le regroupement géographique de la clinique Nou Magnin dans la Province Sud ni le Pôle de Santé de Koné dans la Province Nord).

## 2.3. Outils cliniques pour évaluer la probabilité de leptospirose

### 2.3.1. L'utilisation de score en "Evidence Based Medicine"

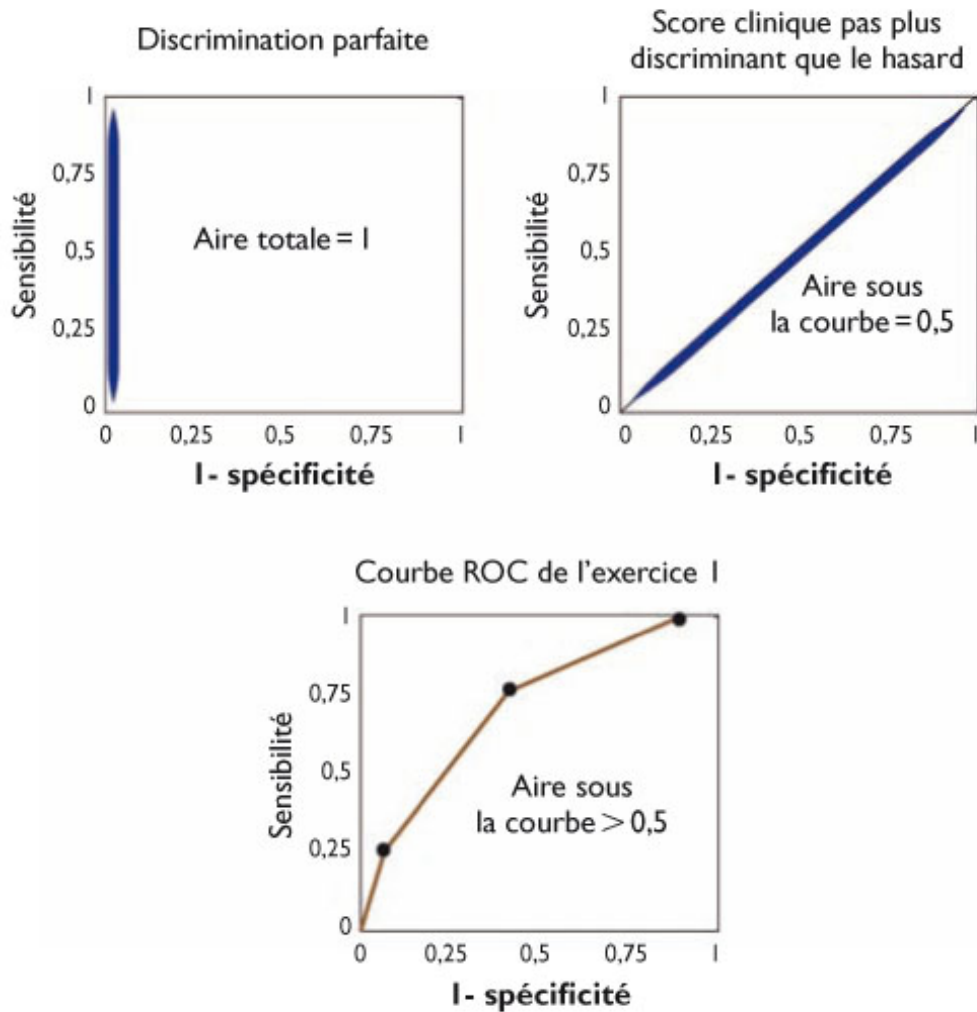
La médecine fondée sur les preuves « Evidence-Based Medicine » se base sur l'analyse critique de l'information médicale. Elle utilise des outils de mesures tels que les scores cliniques, les échelles et les classifications. Les scores cliniques peuvent servir à l'orientation diagnostique, pronostique ou thérapeutique.

Le score de Faine permet de pondérer une hypothèse concernant le diagnostic de leptospirose. Il permet une mesure syndromique globale du malade sur laquelle le praticien peut s'appuyer pour formuler son hypothèse et diminue la part subjective. Il aide également à la gestion des ressources afin de cibler au mieux les examens complémentaires. Enfin, il permet d'utiliser les antibiotiques chez ceux qui en ont réellement besoin, en réduisant la morbidité mais aussi le risque d'antibiorésistance. Ce score clinique n'est toutefois pas un outil diagnostique : il se limite à quantifier une estimation de la probabilité du diagnostic (55).

On analyse l'intérêt d'un score sur sa discrimination, c'est-à-dire sa capacité à séparer les sujets qui présentent ou non la maladie. On calcule la sensibilité et spécificité du score permettant de réaliser la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic). Cette courbe est le tracé des valeurs de sensibilité en fonction du complément de la spécificité (= 1-spécificité)

Figure 4). Plus la courbe ascendante est verticale plus le score présente une discrimination de bonne qualité statistique.

Le score doit être généralisable à d'autres populations que celle de l'étude. Pour cela, il faut l'évaluer dans d'autres groupes de population. On peut citer par exemple le score de Framingham portant sur le risque de pathologie coronarienne qui a été testé dans de multiples ethnies avant d'être considéré généralisable à une large population (56).



**Figure 4: Validation des scores cliniques : sensibilité, spécificité, courbe ROC et air sous la courbe (56)**

### 2.3.2. Le score de Faine

L'OMS a établi en 1982 des recommandations de bonnes pratiques sur la leptospirose (9), proposant d'utiliser le score de Faine pour évaluer la probabilité qu'un patient soit atteint de leptospirose. Ce score, développé par une équipe Australienne et testé notamment en Inde, cumule des critères cliniques (partie A), épidémiologiques (partie B) et biologiques (Partie C). Le score est présenté en Annexe 2.

Les critères cliniques sont :

- Céphalées brutales (2 points)
- Fièvre supérieure ou égale à 38°C (2 points)
- Fièvre supérieure ou égale à 39°C (2 points),



- Suffusions conjonctivales bilatérales (4 points)
- Méningisme (4 points),
- Myalgies en particulier des mollets (4 points)
- Coexistence de ces 3 derniers signes (10 points)
- Ictère (1 points)
- Albuminurie ou « rétention azotée » (La rétention azotée est la conséquence d'une diminution du débit de filtration glomérulaire et donc la présence d'une insuffisance rénale aiguë) (2 points).

Les facteurs épidémiologiques sont :

- Contact récent avec des animaux ou une eau susceptible d'être contaminée par la leptospirose (10 points).

Pour les résultats des examens bactériologiques spécifiques, le score différencie les zones d'endémie et de non endémie. Elle est basée sur la sérologie par méthode MAT uniquement.

En zone d'endémie :

- Une sérologie positive unique avec un titre faible (2 points) ou un titre élevé (10 points).
- 2 sérologies avec intervalle de 15 à 21 jours retrouvant une augmentation du titre (25 points).

Hors zone d'endémie :

- Une sérologie unique à titre faible (5 points)
- Une sérologie unique à titre élevé (15 points)
- Une augmentation entre 2 sérologies (25 points)

L'isolement des leptospores en culture est hors score car elle affirme à elle seule le diagnostic.

Le diagnostic de leptospirose est présumé si :

- L'addition des variables Partie A et B est égale ou supérieur à 26

Ou si

- L'addition des 3 parties avec Partie C supérieure à 0 totalisent au moins 25 points

Un score entre 20 et 25 pour l'addition de la partie A et B indique une leptospirose possible.

Ce score a démontré une bonne discrimination pour détecter les cas graves de leptospirose mais il est moins efficace pour les patients ayant une forme non sévère. Les critères biologiques n'étant pas disponibles immédiatement, l'OMS recommande d'administrer un traitement probabiliste lorsque le score est supérieur ou égale à 20.

### 2.3.3. Le "Modified Faine's Criteria"

L'inconvénient majeur du score original réside dans l'analyse bactériologique qui implique la réalisation de Macroscopic Agglutination Test (MAT), méthode longue coûteuse et complexe qui n'est réalisable que dans un nombre restreint de laboratoires. Dans le "Modified Faine's Criteria" établi en 2004, des critères biologiques utilisant la méthode ELISA ont été ajoutés. Une modification est également apportée aux facteurs environnementaux : la notion de pluie abondante récente est ajoutée comptant pour 5 points et la notion "environnement contaminant" est séparée de la notion "contact animal" comptant respectivement 4 points et 1 point.

En 2012, le score a été enrichi d'un amendement ajoutant une variable clinique et des tests biologiques récents. Le score inclut depuis la variable "dyspnée ou hémoptysie" (2 points) dans la partie A. Il inclut également dans la partie C une PCR positive (25 points), un test rapide de diagnostic positif (15 points) et une sérologie positive avec d'autres méthodes que MAT et ELISA (15 points). Une évaluation du score de Faine modifié, publiée en 2016 et portant sur un échantillon de 168 cas, a montré une sensibilité de 95,45% et une spécificité de 56,86% (39). Le score modifié est présenté en annexe 3.

### 2.3.4. Autres modèles de score

La Thaïlande a subi une grande épidémie de leptospirose en 1997 et 1998. En réaction, plusieurs études ont été menées afin de détecter des signes prédictifs de la maladie permettant d'établir un score prédictif de leptospirose. Premièrement, une étude de cohorte regroupant plusieurs Centres Hospitaliers a mis en évidence sept variables associées ensemble dans le score « THAI-LEPTO ». Ce score présente une performance statistique moyenne avec une aire sous la courbe à 0.78 (39). Il retenait

ces sept variables : hypotension, ictère, myalgies, insuffisance rénale, anémie, polynucléose neutrophile et hyponatrémie associée à une hypokaliémie.

Par la suite, une étude a été publiée en janvier 2020 portant sur l'évaluation d'un score clinico-biologique de diagnostic présomptif de leptospirose nommé "OPD Lepto Score" (Out Patient Department). Ce score vise des patients ayant recours aux soins primaires hors hospitalier (11). L'étude portait sur 262 patients suspects de leptospirose, dont 82 cas confirmés. De nombreux critères ont été évalués et cinq d'entre eux présentaient une discrimination élevée : l'exposition à un sol humide au travail (travail en rizière principalement), contact avec un réservoir d'eau utilisé par des animaux, présence de protéine et/ou de sang dans les urines, prédominance de neutrophiles  $\geq 80\%$  des globules blancs.

### 2.3. Hypothèse de la recherche

A l'heure actuelle, aucun outil clinique n'a été évalué en Nouvelle-Calédonie afin d'aider les cliniciens dans la prise en charge des patients présentant un tableau pouvant être compatible avec une leptospirose. Nous savons que les structures de santé périphériques ne disposent pas d'un accès à un diagnostic biologique immédiat pour cette pathologie, notamment en Province Nord, où se situent pourtant plusieurs foyers historiques de Leptospirose.

Pour simplifier la lecture, nous avons renommé l'accumulation des critères de la Partie A (clinique) et la partie B (épidémiologique) du score de Faine modifié (2012) : score « SF A+B ».

L'hypothèse de l'étude CalédoFaine est que le score « SF A+B » présente une bonne valeur de diagnostic présomptif de leptospirose en Nouvelle-Calédonie.

### 2.4. Objectifs de l'étude CalédoFaine

#### 2.4.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la pertinence des critères épidémiocliniques du score de Faine chez les patients suspects de leptospirose en Nouvelle-Calédonie.

### 2.4.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- De comparer chaque critère du score entre les cas de leptospirose confirmés et les témoins négatifs
- De rechercher une différence concernant le type d'animal contact préalable au dépistage entre les cas de leptospirose confirmés et les témoins négatifs
- De comparer les modes de contamination par l'environnement entre les cas de leptospirose confirmés et les témoins négatifs
- D'étudier le score ajusté sur le délai entre le début des signes et l'admission.
- De comparer les symptômes retrouvés lors de l'anamnèse entre les cas de leptospirose confirmés et les témoins négatifs
- De comparer les signes retrouvés à l'examen clinique entre les cas de leptospirose confirmés et les témoins négatifs
- De décrire les pathologies finalement diagnostiquées chez les témoins négatifs.
- D'étudier la décision prise concernant l'administration d'une antibiothérapie initiale chez les cas et les témoins selon la pathologie finalement diagnostiquée.
- De comparer le résultat de la CRP à l'admission entre les cas de leptospiroses confirmés et les témoins négatifs.

## 3. MÉTHODE

### 3.1. Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude cas témoin monocentrique réalisée au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie. Le recueil des données chez les patients hospitalisés pour une leptospirose confirmée a été rétrospectif et prospectif du 01/01/2018 au 01/04/2019. Le recueil des données des témoins a été prospectif du 01/08/2018 au 01/04/2019.

### 3.2. Population étudiée

#### 3.2.1. Définition de la maladie étudiée

Un cas de leptospirose confirmé a été défini dans cette étude par un patient symptomatique pour lequel un médecin a suspecté une leptospirose et dont la

recherche d'ADN de *Leptospira* par PCR (Polymerase Chain Reaction) s'est avérée positive dans les 7 premiers jours après l'apparition des signes.

Un témoin a été défini comme un patient symptomatique pour lequel un médecin a suspecté une leptospirose et dont la recherche d'ADN de *Leptospira* par PCR s'est avérée négative dans les 7 premiers jours des signes, et chez qui un diagnostic différentiel a ensuite été posé.

### 3.2.2. Moyens diagnostiques utilisés

Selon la Haute Autorité de Santé, la recherche d'ADN de leptospire par PCR en temps réel présente une sensibilité et spécificité optimale avant 8 jours de maladie (13). Seuls les patients suspects de Leptospirose ayant eu une PCR prélevée dans les 7 premiers jours des signes ont été inclus dans l'étude.

L'analyse par PCR a été réalisée au CHT de Nouvelle-Calédonie. Il s'agissait d'une PCR en temps réel faite sur un échantillon de 1000 microlitres de sérum sanguin en utilisant la technique EasyMag du laboratoire Biomérieux (Lyon, France) ciblant le gène lipL32 spécifique des leptospires pathogènes (12).

## 3.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

### 3.3.1 Critères d'inclusion

Les cas et les témoins étaient inclus selon les mêmes critères :

- Patient admis au CHT de Nouvelle-Calédonie
- Analyse PCR demandée par un prescripteur du CHT dans les 7 premiers jours après l'apparition des signes cliniques.
- Patient ayant au moins 18 ans le jour de son admission.

### 3.3.2. Critères d'exclusion

Les cas et les témoins étaient exclus selon les mêmes critères :

- Refus de participer à l'étude
- Analyse PCR au-delà des 7 premiers jours des signes
- Patient âgé de moins de 18 ans
- Absence d'une ou plusieurs données cliniques ne permettant pas de recueillir la totalité des critères du score « SF A+B ».

- Interrogatoire du patient et/ou de sa famille impossible ou non fiable, ne permettant pas de connaître précisément les symptômes et la présence de facteurs de risque environnementaux.

### 3.3.3. Appariement

Les cas et témoins sont appariés selon les règles suivantes :

- Appariement sur le sexe
- Appariement sur l'âge en 2 catégories : 18 à 44 ans et 45 à 77 ans.
- Deux témoins pour chaque cas.

## 3.4. Recrutement

### 3.4.1. Source de données

La population générale était définie par les habitants de Nouvelle-Calédonie. La population cible qui a motivé l'organisation de cette étude regroupaient tous les patients consultant un médecin en Nouvelle-Calédonie pour un syndrome infectieux dont l'étiologie est à déterminer. Tous les patients admis au CHT de Nouvelle-Calédonie pour lesquels une PCR Leptospirose a été prescrite sur le logiciel Dxcare® (Dedalus, Le Plessis-Robinson, France) du CHT étaient éligibles en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion. Ils composaient la population source de l'étude.

### 3.4.2. Sélection des cas

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion et ayant eu une PCR leptospirose positive entre le 01/01/2018 et le 01/04/2019 ont été inclus, soit 35 patients au total.

### 3.4.3. Sélection des témoins

Tous les patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion et ayant eu une PCR leptospirose négative entre le 01/01/2018 et le 01/04/2019 ont été inclus, soit 89 patients au total. Un tirage au sort via un générateur de nombre aléatoire a été utilisé pour sélectionner deux témoins par cas après appariement sur le sexe et la tranche d'âge, soit 70 patients au total.

### 3.5. Recueil de l'information

#### 3.5.1. Définition des facteurs étudiés.

Le recueil des données a porté sur la présentation clinico-biologique et les séquelles rénales de la leptospirose. Le questionnaire anonymisé utilisé pour ce travail de thèse s'accompagnait d'un thésaurus pour compléter le questionnaire de manière précise et standardisée. La première partie du questionnaire a recueilli les informations sociodémographiques tandis que la seconde partie a recueilli les facteurs d'exposition épidémiologique. La troisième partie a recueilli l'anamnèse, les comorbidités et traitements habituels des patients. La quatrième partie a recueilli les critères du score « SF A+B ». La cinquième partie a recueilli les données concernant l'admission à l'hôpital et l'examen clinique d'entrée avec les constantes. Enfin, le questionnaire a recueilli le résultat de la biologie à l'admission, la pathologie finalement diagnostiquée et la CRP initiale (Annexe N°4).

#### 3.5.2. Définition des critères du score « SF A+B » :

Concernant la partie clinique, voici la définition exacte de chacun des critères :

- Céphalée brutale : Céphalée ayant atteint son intensité maximale en quelques heures.
- Fièvre : Température corporelle supérieure ou égale à 38°C
- Suffusion conjonctivale bilatérale : Conjonctives hyperhémiques des deux yeux.
- Méninigisme : On retrouve la triade raideur de nuque, céphalée et vomissements. Un signe de Brudzinski ou de Kernig peuvent être retrouvés. La clinique est similaire au syndrome méningé mais l'étiologie est différente. Quand l'irritation des méninges est induite par une méningite (LCR inflammatoire) on parle de « syndrome méningé ». Quand l'irritation n'est pas associée à une méningite (LCR normal) on parle de « méninigisme ».
- Ictère : Coloration jaune des téguments (peau, conjonctives)
- Protéinurie : Présence d'au moins une croix de protéine à la bandelette urinaire
- Oligo-anurie : Moins de 500 millilitre/24h d'urine produite.
- Hémoptysie : Crachat de sang
- Dyspnée : Difficulté respiratoire

Concernant la partie épidémiologique, les facteurs de risque ont été recherchés dans un délai maximum de 30 jours avant le début de la maladie.

- Pluies fortes : question posée au patient «Y a-t-il eu des pluies fortes ou des inondations là où vous séjourniez ces trente derniers jours ? »
- Environnement contaminant : Pêche et/ou baignade en eau douce, activités pieds nus en zone humide (marche dans des flaques d'eau stagnante), présence d'un dépôt d'ordure voisin au lieu de vie, travaux dans des égouts, travaux dans un laboratoire, nettoyage de déjections de rats.
- Contact avec les animaux : Concerne les animaux suivants : bovins, porcs, chevaux, cerfs, chiens, chats, rats et roussettes.

### 3.5.3. Modalités du recueil

Les informations ont été recueillies via plusieurs méthodes. Les données disponibles sur le dossier informatisé DxCare ont été recueillies. Lorsqu'un médecin du CHT faisait la demande informatisée d'une PCR Leptospirose, il lui a été systématiquement proposé de remplir le score "SF A+B" grâce à un outil informatique mis en place spécialement. Malheureusement, le score n'a été complété que pour un faible nombre de patients. Le dossier a ensuite été complété en interrogeant directement le patient au CHT, en le contactant par téléphone ou en contactant son entourage et/ou son médecin.

### 3.5.4. Gestion des données

Le recueil des données a été réalisé sur le questionnaire en format papier. Les données ont ensuite été traitées dans une grille de saisie développée à l'aide du logiciel Epidata [ Lauritsen JM. (Ed.) EpiData Classic, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008. (<http://www.epidata.dk>) ] Les données ont été importées et analysées dans le logiciel Stata (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LLC).

### 3.5.5. Analyse des données

L'analyse a d'abord porté sur une description de toutes les variables de la base qui étaient disponibles aux médecins lors de la consultation initiale : anamnèse, variables sociodémographiques, exposition, examen clinique, CRP faite en consultation. Les



variables qualitatives ont été examinées dans des tableaux tandis que les variables quantitatives ont été examinées à l'aide de tableaux, de calculs des interquartiles et par méthode graphique. Les valeurs extrêmes des variables ont été identifiées, consolidées si les valeurs avaient bien été reportées sur le questionnaire papier ou corrigées s'il s'agissait d'une erreur de saisie. Les données qualitatives et certaines données quantitatives ont été recatégorisées : Le score "SF A+B" a été calculé pour chaque patient à partir des variables (critères A et B) qui le composent et les résultats classés selon le score et en accord avec l'article princeps (3): leptospirose « improbable » pour un score <20 ; « possible » pour un score de 20 à 25 inclus ; « présumée » pour un score >25). Les données quantitatives (continues) comme la CRP ont été catégorisées en classes. Un test de Chi-deux de tendance de type Mantel Haenszel a été réalisé à l'aide du logiciel OpenEpi, Version 3, open source calculator DoseResponse disponible sur (<https://www.openepi.com/DoseResponse/DoseResponse.htm>).

L'analyse a ensuite été bivariée pour tester l'association des différentes variables avec le statut de cas ou de témoin des sujets inclus dans l'étude. L'association des variables qualitatives (pourcentages) et du statut étaient testées à l'aide d'un test Chi-deux ou d'un test de Fisher selon les effectifs du tableau. L'association des médianes des variables quantitatives et du statut étaient testées à l'aide d'un test non-paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney. Un test Chi-deux de tendance a exploré l'association entre la catégorie du score de Faine et le statut cas ou témoin des patients inclus.

Enfin, une analyse multivariée a porté sur l'association entre le statut du patient et la catégorie du résultat du score, après ajustement pour les autres variables retenues car associées à une significativité au seuil <0,2 et dichotomisées (variables qualitatives) ou catégorisées (variables quantitatives) en analyse bivariée. Les variables ont été incluses dans un modèle de régression logistique de manière pas-à-pas ascendante. Les variables année et mois liées à la saisonnalité et les années épidémiques ont été forcées dans le modèle. Les modèles ont été testés pour l'interaction entre les variables. Les performances respectives des modèles ont été comparées à l'aide de plusieurs critères :  $r^2$  de McFadden ; aire sous la courbe receveur-opérateur et critère d'Akaike et effectifs analysables. La performance du modèle final retenu a été documentée par l'aire sous la courbe, sa sensibilité et sa spécificité et les odds-ratio ont été calculés. Toutes les associations statistiques ont été testées au seuil de 0,05.

La valeur de la CRP à l'admission a été analysée par catégorie (<10 mg/L ; entre 10 et 39 mg/L entre 40 et 79 mg/L et  $\geq$  80 mg/L) Ces bornes ont été spécifiquement choisies pour correspondre aux résultats délivrés en pratique clinique quotidienne par les test rapides CRP de type « BIOSYNEX® CRP » (Biosynex, Strasbourg, France ) disponibles dans la majorité des dispensaires en Nouvelle-Calédonie.

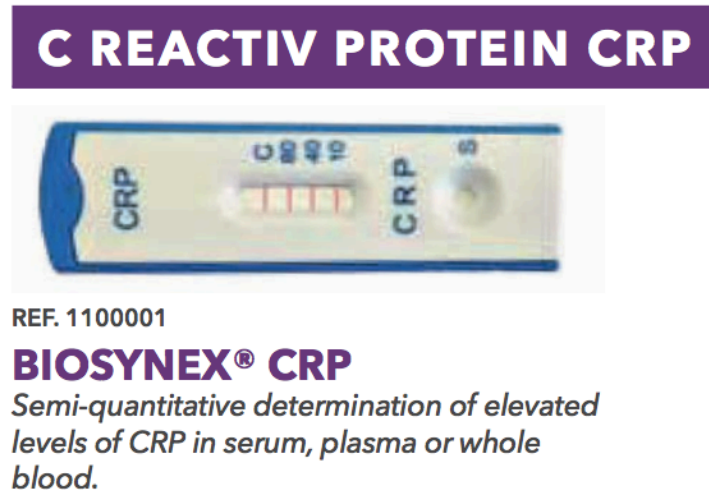


Figure 5: Test de diagnostic rapide de la CRP

### 3.6. Considérations éthiques et réglementaires

Le comité d'éthique de l'hôpital a donné son accord concernant la réalisation de l'étude Lepto-R le 22/03/2018.

Un avenant à la demande de l'étude Lepto-R a été demandé et accepté par ce comité concernant l'étude CalédoFaine.

L'accès au logiciel dx Care pour le recueil des données disponibles dans les dossiers des patients éligibles à mon travail a été autorisé par le Directeur des Systèmes d'Information et du Biomédical et le Directeur Général du CHT.

## 4. RÉSULTATS

### 4.1. Population de l'étude

#### Cas

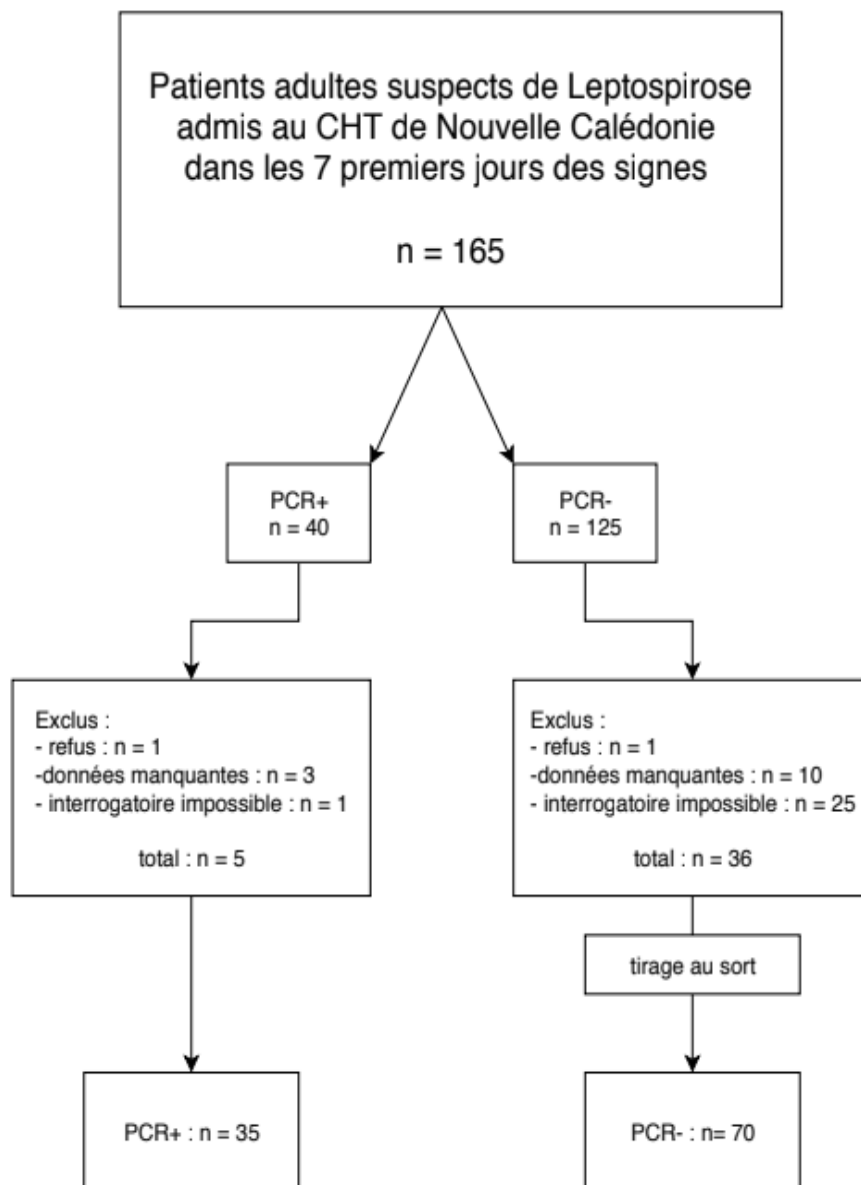
Au cours de la période écoulée du 01/01/2018 au 01/04/2019, 165 patients adultes ont été admis au CHT avec un tableau clinique suspect de leptospirose motivant le médecin en charge à prescrire une PCR dans un délai de 7 jours après le début des signes.

Parmi ces patients, 40 (24,2%) avaient une leptospirose confirmée par PCR. Parmi ces 40 patients, cinq cas ont été exclus : un patient a refusé de participer à l'étude, trois patients avaient un score « SF A+B » incomplètement renseigné et un patient est décédé avant que nous puissions l'interroger. Nous avons donc pu renseigner 35 cas au total pour la période du 01/01/2018 au 01/04/2019.

#### Témoins

Parmi les 165 patients décrits ci-dessus, le diagnostic de leptospirose a été exclu pour 125 (75,8%) patients car la PCR demandée dans les 7 premiers jours des signes était négative. Parmi ces derniers, un patient a refusé de participer à l'étude, 10 patients avaient un score « SF A+B » incomplètement renseigné et 25 étaient injoignables pour compléter le recueil des variables du score.

Ayant documenté 89 témoins potentiels, un tirage au sort aléatoire a été réalisé pour sélectionner 70 témoins, appariés sur le sexe et la catégorie d'âge avec les 35 cas dans un ratio 2 : 1 (Figure 6).



**Figure 6: Diagramme de flux, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019**

#### 4.2. Caractéristiques socio-démographiques

L'âge des patients variait de 18 à 77 ans. La médiane d'âge des patients était de 45 ans. Il n'y avait pas de différence significative entre la médiane d'âge des cas et des témoins après appariement (test de Wilcoxon,  $p = 0,66$ ).

Le sexe masculin était prédominant, représentant 77,1% des cas (27/35) et des témoins (54/70). Il n'y avait pas de différence significative quant à l'origine ethnoculturelle déclarée dans les deux groupes après appariement.

La population se déclarant d'origine Kanak était la plus représentée (n = 61 soit 58% des patients inclus). Sur le plan géographique, les cas étaient proportionnellement plus nombreux à résider en Province Nord par rapport aux témoins (test de Fisher, p = 0,01). Il n'y avait pas de différence significative au niveau de la consommation de drogues entre les deux groupes (Tableau 2).

<b>Facteurs</b>	<b>Cas (n=35)</b>	<b>Témoins (n= 70)</b>	<b>Total (n=105)</b>	<b>p*</b>
<b>Age (années) – médiane (IQ)</b>	43 (33 – 56)	45 (30 – 61)	45 (31 – 59)	0,539
Catégorie d'âge (année)				
18-24	3 (8,6%)	11 (15,7%)	14 (13,3%)	
25-44	15 (42,9%)	22 (31,4%)	37 (35,2%)	
45-54	8 (22,8%)	9 (12,9%)	17 (16,2%)	
55-64	7 (20,0%)	14 (20,0%)	21 (20,0%)	
65+	2 (5,7%)	14 (20,0%)	16 (15,23%)	
Catégories appariement				
18-44	18 (51,4%)	33 (47,1%)	51 (48,6%)	0,685
45+	17 (48,6%)	37 (52,9%)	54 (51,4%)	
<b>Sexe</b>				
Masculin	27 (77,1%)	54 (77,1%)	81 (77,1%)	1.0
Féminin	8 (22,9%)	16 (22,9%)	24 (22,9%)	
<b>Ethnicité auto-déclarée</b>				
Kanak	25 (71,4%)	36 (51,4%)	61 (58,1%)	
Européenne	2 (5,7%)	23 (32,9%)	25 (23,8%)	
Autre	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ni-Vanuatou	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Tahitienne	1 (2,8%)	2 (2,9%)	3 (2,9%)	
Vietnamienne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Wallisienne/Futunienne	1 (2,8%)	6 (8,6%)	7 (6,6%)	
Autre Asiatique	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
« Calédonienne »	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Autre	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (0,9%)	
Métissée	3 (8,6%)	0 (0%)	3 (2,9%)	
ND	1 (2,8%)	3 (4,3%)	4 (3,8%)	
ONENA**	27 (77,1%)	44 (62,9%)	71 (67,6%)	0,185
<b>Province (ND=4)</b>				
Province Sud	19 (54,3%)	57 (81,4%)	76 (72,4%)	<b>0,01</b>
Province Nord	13 (37,1%)	6 (8,6%)	19 (18,1%)	
Province des Iles	0 (0%)	6 (8,6%)	6 (5,7%)	
<b>Consommation de toxiques</b>				
Alcool	17 (48,6%)	18 (52,9%) (ND=36)	35 (50,7%)	1,000
Tabac	25 (71,4%)	22 (59,5%) (ND=33)	47 (65,3%)	0,329
Kava	2 (5,7%) (ND=2)	0 (0%) (ND=40)	2 (3,2%)	0,493
<b>Traitement au long cours</b>	8 (22,8%)	25 (35,7%)	33 (31,4%)	0,265

\* Test de Fisher ou de Wilcoxon ; \*\* ONENA : Océaniens d'ascendance Non-Européenne, Non-Asiatique.

**Tableau 2 : Description des variables socio-démographiques de l'échantillon, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

### 4.3. Caractéristiques cliniques de l'échantillon

#### 4.3.1. Éléments du score « SF A+B »

Parmi les critères cliniques du SF A+B, la présence d'une céphalée brutale, d'une suffusion conjonctivale, d'un méningisme, de myalgie et d'ictère est significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins ( $p < 0.0001$ ) (Tableau 3). La présence d'une albuminurie ou d'une oligo-anurie est également significativement plus élevée chez les cas ( $p < 0.0001$ ). La présence d'une fièvre et la présence d'une fièvre  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  n'étaient pas significativement différentes entre les groupes (Tableau 3). Un ictère était présent chez 57.1% des cas ( $n=20$ ) et 2.8% des témoins ( $n=2$ ) ( $p < 0,0001$ ), un méningisme étant retrouvé dans les mêmes proportions. Une protéinurie et/ou une oligo-anurie était présente pour 91.4% des cas ( $n=32$ ) et 51.4% des témoins ( $n=36$ ) ( $p < 0,0001$ ).

Parmi les critères épidémiologiques du score « SF A+B », la présence de forte pluie récente, d'un environnement à risque et d'un contact animal était significativement plus élevée chez les cas par rapport aux témoins. La différence était particulièrement notable pour le contact avec un animal à risque retrouvé chez 33 (94.3%) des cas et 29 (41.4%) des témoins ( $p < 0,0001$ ).

	Témoins		Cas		Total	p Fisher
	Non	Oui	Non	Oui		
<b>Céphalées brutales</b>	32(45,7%)	38 (54,3%)	4 (10,4%)	31 (88,6%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fièvre</b>	5(7,2%)	65 (92,8%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)	105	1
<b>Fièvre <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math></b>	54(73,2)	16 (22,8)	14 (40%)	21 (60%)	105	0,299
<b>Suffusion conjonctivale*</b>	21(80,0%)	14 (20,0%)	16 (53,3%)	14 (46,6%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Méningisme*</b>	68 (97,2)	2 (2,8%)	15 (42,9%)	20 (57,1%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Myalgies*</b>	30 (42,9%)	40 (57,1%)	3 (8,6%)	32 (91,4%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Tous les trois * présents</b>	68 (97,2%)	2 (2,8%)	20 (57,1%)	15 (42,9%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Ictère</b>	68 (97,2%)	2 (2,8%)	15 (42,9%)	20 (57,1%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Protéinurie ou oligo-anurie</b>	34 (48,6%)	36 (51,4%)	3 (8,6%)	32 (91,4%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Hémoptysie/dyspnée</b>	55 (79,6%)	15 (21,4%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Fortes pluies ou inondation</b>	31 (44,3%)	39 (55,7%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Contacts avec un environnement contaminé</b>	35 (50%)	35 (50%)	1 (2,9%)	34 (97,1%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Contact animal</b>	41(59,6%)	29 (41,4%)	2 (5,7%)	33 (94,3%)	105	<b>&lt;0,0001</b>

**Tableau 3 : Comparaisons des critères du SF A+B entre les cas et les témoins, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

Cette différence dans les résultats du score SF A+B restait significative entre les cas et les témoins, quel que soit le délai écoulé depuis le début des signes (Tableau 4).

Les scores SF A+B différaient donc entre les cas et les témoins et cette différence persistait quand on a examiné les cas vus plus tardivement. Les effectifs étaient aussi plus faibles.



<b>SF A+B</b>	<b>Témoins</b>	<b>Cas</b>	<b>p*</b>
Tous patients			
N	70	35	
Médiane	15	28	<b>&lt;0,0001</b>
IQR	10 - 17	23 – 40	
Valeurs extrêmes	2 - 34	17 - 43	
Patients vus entre J0 et J3			
N	56	19	
Médiane	16	28	<b>&lt;0,0001</b>
IQR	10 – 18	23 – 41	
Valeurs extrêmes	2 - 34	17 - 42	
Patients vus entre J4 et 7			
N	14	16	
Médiane	13	28	<b>&lt;0,0001</b>
IQR	11 – 15	22,5 – 39,5	
Valeurs extrêmes	4 - 19	19 - 43	

\* Test de Wilcoxon de comparaison de médiane

**Tableau 4 : Comparaison des SF A+B entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, selon les délais de prise en charge, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

#### 4.3.2. Facteurs n'entrant pas dans le calcul du score « SF A+B »

- Facteurs environnementaux

Sur le plan épidémiologique, les cas ont été significativement plus en contact avec ces espèces animales : bovin, porc, cerf, chien, rat et chauve-souris. Une différence hautement significative ( $p < 0,0001$ ) a été retrouvée concernant le contact récent avec un rat. En effet on recense 54,3% des cas ( $n=19$ ) ayant eu un contact avec un rat contre 10,1% ( $n=7$ ) des témoins. Il n'y a pas eu de différence significative pour le contact avec un cheval ou un chat (Tableau 5).

	Témoins		Cas		ND	Fisher p
	Non	Oui	Non	Oui		
<b>Bovin</b>	67 (97,1%)	2 (2,9%)	30 (85,7%)	5 ( 14,3%)	1	<b>0,041</b>
<b>Porc</b>	62 (89,9%)	7 (10,1%)	22 (62,9%)	13 (37,1%)	1	<b>0,002</b>
<b>Cheval</b>	67 (97,1%)	2 (2,9%)	31 (88,6%)	4 (11,4%)	1	0,176
<b>Cerf</b>	65 (94,2%)	4 (5,8%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	1	<b>0,004</b>
<b>Chien</b>	46 (66,7%)	23 (33,3%)	12 (34,3%)	23 (65,7%)	1	<b>0,003</b>
<b>Chat</b>	51 (73,9%)	18 (26,1%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	1	0,818
<b>Rat</b>	62 (89,9%)	7 (10,1%)	16 (45,7%)	19 (54,3%)	1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Chauve-</b>						
<b>souris</b>	68 (98,6%)	1 (1,4%)	28 (80,0%)	7 (20%)	1	<b>0,002</b>
<b>Autre</b>	67 (97,1%)	2 (2,9%)	25 (71,4%)	10 (28,6%)	1	<b>0,0002</b>

**Tableau 5 : Comparaison selon le type d'animal contact préalable au dépistage entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

On note une différence hautement significative concernant l'exposition à un environnement contaminant dans les trois semaines précédant le début des symptômes. Les cas ont été significativement plus exposés à la présence de dépôts d'ordure autour du domicile, au contact avec des déjections de rats et à des activités tel que la pêche et la baignade en eau douce ( $p < 0,05$ ). La différence est

particulièrement notable pour la marche pieds nus en zone humide ( $p < 0,0001$ ) concernant 77,1% ( $n=27$ ) des cas et 30,0% des témoins ( $n=21$ ). Aucun patient n'a travaillé dans un laboratoire durant cette période (

Tableau [6](#)).

	Témoins		Cas		ND	Fisher p
	Non	Oui	Non	Oui		
<b>Environnement contaminant</b>	44 (62,9)	26 (37,1%)	4 (11,4%)	31 (88,6%)		<b>&lt;0,0001</b>
<b>Pêche en eau douce</b>	62 (90%)	7 (10%)	26 (74,3%)	9 (25,7%)	1	<b>0,047</b>
<b>Baignade en eau douce</b>	56 (81,4%)	13 (18,6%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)	1	<b>0,001</b>
<b>Pieds nus en zone humide</b>	48 (70,0%)	21 (30,0%)	8 (22,9%)	27(77,1%)	1	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Dépôt d'ordures</b>	65 (94,3%)	4 (5,7%)	28 (80%)	7 (20%)	1	<b>0,041</b>
<b>Travaux en égouts</b>	69 (100%)	0 (0%)	33 (94,3%)	2 (5,7%)	1	0,111
<b>Laboratoire</b>	69 (100%)	0 (0%)	35 (100%)	0 (0%)	1	-
<b>Déjections de rats</b>	67 (97,1)	2 (2,9%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	1	<b>0,002</b>
<b>Autre environnement</b>	62 (90%)	7 (10%)	24 (68,6%)	11 (31,4%)	1	<b>0,012</b>

**Tableau 6 : Comparaison des modes de contamination possibles par l'environnement entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

Dans l'anamnèse, les patients ayant eu une PCR leptospirose positive avaient plus fréquemment des frissons, une asthénie et une confusion ( $p < 0.001$ ). Tous les cas étaient asthéniques et 91.2% ( $n = 31$ ) avaient présenté des frissons contre 55.6% ( $n = 35$ ) des témoins. Il n'y avait pas de différence significative quant à la présence d'un syndrome hémorragique, de nausée ou de vomissement (

Tableau 7).

	Témoins		Cas		Total	p Fisher
	Non	Oui	Non	Oui		
<b>Syndrome hémorragique</b>	66 (94,3%)	4 (5,7%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	105	<b>0,019</b>
<b>Frissons (ND=8)</b>	28(43,1%)	35 (55,6%)	3 (8,8%)	31 (91,2%)	97	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Asthénie (ND=1)</b>	24(34,8%)	45 (65,2%)	0 (0%)	35 (100%)	104	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Confusion</b>	65 (92,9%)	5 (7,1%)	22 (62,9%)	13 (37,1%)	105	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Nausées et/ou vomissements (ND=3)</b>	44 (65,7%)	23 (34,3%)	17 (48,6%)	18 (51,4%)	102	0,136

**Tableau 7 : Comparaison de symptômes retrouvés dans l'anamnèse, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

On recensait significativement plus souvent ces signes cliniques chez les cas ( $p < 0,05$ ) : tachycardie, déshydratation, asthénie, épistaxis, adénopathies, hépatomégalie, douleur abdominale, hématurie macroscopique et toux. La différence était hautement significative ( $p < 0,0001$ ) concernant la présence d'un syndrome hémorragique, d'arthralgies, de splénomégalies et de palpitations. En effet, 88,1% des cas ( $n=30$ ) présentaient des arthralgies contre 37,1% des témoins ( $n=26$ ). De plus, 40% des cas ( $n=10$ ) présentaient une splénomégalie, signe non retrouvé chez les témoins. Dans cette étude aucune différence n'a été retrouvée quant à la présence d'une hypotension à l'admission entre les deux groupes. (Tableau 8).

	Témoins		Cas		Total	p Fisher
	Non	Oui	Non	Oui		
<b>Hypotension TAS &lt;90 et ou TAD &lt; 40 mmHg</b>	61 (89,7%)	7 (10,3%)	27 (81,8%)	6 (18,2%)	101	0,344
<b>Tachycardie FC &gt; 90</b>	29(43,3%)	38 (56,7%)	5 (15,2%)	28 (84,8%)	100	<b>0,007</b>
<b>Palpitation</b>	66 (95,7%)	3 (4,3%)	22 (62,9%)	13 (39,4%)	104	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Déshydratation</b>	60 (95,2%)	3 (4,8%)	10 (40%)	15 (60%)	88	<b>0,014</b>
<b>Asthénie</b>	15 (22,1%)	53 (77,9%)	0 (0%)	35 (100%)	103	<b>0,002</b>
<b>Convulsion</b>	67 (95,7%)	3 (4,3%)	33 (94,3%)	2 (5,7%)	105	1
<b>Signe de localisation neurologique</b>	68 (97,1%)	2 (2,9%)	34 (97,1%)	1 (2,9%)	105	1
<b>Arthralgies</b>	44 (62,9%)	26 (37,1%)	4 (11,8%)	30 (88,2%)	104	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Douleur oculaire</b>	57 (83,8%)	11 (16,2%)	26 (81,3%)	6 (18,8%)	100	0,779
<b>Epistaxis</b>	70(100%)	0 (0%)	30 (88,2%)	4 (11,8%)	104	<b>0,01</b>
<b>Gingivorragie</b>	67 (97,1%)	2 (2,9%)	28 (87,5%)	4 (12,5%)	101	0,078
<b>Eruption</b>	66 (94,3%)	4 (5,7%)	31 (93,9%)	2 (6,1%)	103	1
<b>Ecchymoses ou pétéchies</b>	68 (97,1%)	2 (2,9%)	27 (90%)	3 (10%)	100	0,158
<b>Adénopathies</b>	49 (96,1%)	2 (3,9%)	14 (63,6%)	8 (36,4%)	73	<b>0,001</b>
<b>Splénomégalie</b>	48 (100%)	0 (0%)	15 (60%)	10 (40%)	73	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Hépatomégalie</b>	45 (95,7%)	2 (4,3%)	19 (70,4%)	8 (29,6%)	74	<b>0,004</b>
<b>Douleurs abdominales</b>	50 (73,5%)	18 (26,5%)	15 (45,5%)	18 (54,5%)	101	<b>0,008</b>
<b>Hématémèse</b>	70 (100%)	0 (0%)	31 (91,2%)	3 (8,8%)	104	<b>0,033</b>
<b>Nausée/vomissements</b>	51 (76,1%)	16 (23,9%)	15 (51,7%)	14 (48,3%)	96	<b>0,03</b>
<b>Diarrhées</b>	59 (84,3%)	11 (15,7%)	22 (66,7%)	11 (33,3%)	103	0,069
<b>Méléna</b>	70 (100%)	0 (0%)	32 (91,4%)	3 (8,6%)	105	<b>0,035</b>
<b>Hématurie macroscopique</b>	65 (92,9%)	5 (7,1%)	25 (73,5%)	9 (26,5%)	104	<b>0,012</b>
<b>Douleur thoracique</b>	61 (87,1%)	9 (12,9%)	28 (84,8%)	5 (15,2%)	103	0,764
<b>Toux</b>	49 (71%)	20 (29%)	15 (42,9%)	20 (57,1%)	104	<b>0,01</b>
<b>Expectoration</b>	56 (81,2%)	13 (18,8%)	27 (77,1%)	8 (22,9%)	104	0,616

**Tableau 8 : Comparaison des autres signes retrouvés dans l'examen clinique entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

- Délai de prise en charge

La médiane du délai entre le début des symptômes et l'admission au CHT des patients dépistés positifs pour la leptospirose était de 3 jours, (interquartiles : 2-5), le délai allant au minimum de 0 jour à 7 jours. Concernant les patients dépistés négatifs pour la leptospirose, la médiane du délai de prise en charge était de 2 jours (interquartiles : 1-3), le délai allant également de 0 à 7 jours. Une différence statistiquement significative a été retrouvée concernant le délai de prise en charge entre les deux groupes ( $p = 0,0016$ ).

Délais avant prise en charge (jours)	Témoins	Cas	p*
<b>Tous patients</b>			
n	70	35	
Médiane	2	3	<b>0,0016</b>
IQR	1 - 3	2 – 5	
Valeurs extrêmes	0 - 7	0 - 7	
<b>Patients vus entre J0 et J3</b>			
			0,06
n	56	19	
Médiane	2	2	
IQR	1 – 2	1 – 3	
Valeurs extrêmes	0 - 3	0 - 3	
<b>Patients vus entre J4 et 7</b>			
n	14	16	
Médiane	5	5	0,79
IQR	4 – 5	4 – 5,5	
Valeurs extrêmes	4 - 7	4 - 7	

\* Test de Wilcoxon de comparaison de médiane

**Tableau 9 : Comparaison du délai de prise en charge entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, selon la catégorie de délai de prise en charge, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

- Analyse de la CRP à l'admission

La valeur de la CRP initiale était manquante pour 7 témoins et 1 cas. Aucun des cas n'avait une CRP < 10 mg/L. Un seul cas avait une CRP initiale inférieure à 80 mg/L à

l'admission (38 mg/L). Au total 33 (94.3%) cas et 29 (46%) témoins avaient un taux de CRP supérieur à 80 mg/L. La médiane de la CRP chez les témoins était de 56 mg/L avec un espace interquartile compris entre 17 et 187 mg/L (Tableau 10). La médiane de la CRP chez les cas était de 235.5 mg/L avec un espace interquartile compris entre 177 et 334 mg/L ( $p < 0.0001$ ).

CRP	Témoins	Cas	p*
<b>Tous patients</b>			
Médiane (mg/L)	56	235.5	<b>&lt;0,0001</b>
IQR	17 – 187	177 – 334	
Valeurs extrêmes	0 – 386	38 – 500	

**Tableau 10 : Comparaison de la CRP entre les cas de leptospirose confirmés et les cas dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

- Évolution des patients après leur admission

Au total 50/70 (71.4%) témoins ont été hospitalisés dont 3 (4.2%) en Service de Soins Critiques.

Tous les cas ont été hospitalisés dont 27 (77%) en Service de Soins Critiques.

Chez les patients dépistés négatifs pour la leptospirose, le diagnostic d'infection bactérienne a été retenu pour 31 (44,3%) patients et le diagnostic d'infection virale a été retenu pour 28 (40%) patients. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées chez les témoins étaient une dengue, une pneumopathie aiguë bactérienne ou une pyélonéphrite aiguë (Tableau 11).



<b>Pathologies</b>	<b>Témoins (n=70)</b>
Pneumopathie aiguë bactérienne	11 (15,7%)
Pyélonéphrite aiguë	9 (12,6%)
TIAC bactérienne	3 (4,3%)
Infection dermatologique aiguë	3 (4,3%)
Arthrite infectieuse	1 (1,4%)
Méningo-encéphalite	1 (1,4%)
Cholécystite	1 (1,4%)
Sinusite bactérienne	1 (1,4%)
Endocardite	1 (1,4%)
<b>Étiologies bactériennes</b>	<b>31 (44,2%)</b>
Dengue	20 (28,6%)
Grippe	2 (2,9%)
Syndrome viral	4 (5,7%)
Infection respiratoire virale	2 (2,9%)
<b>Étiologies virales</b>	<b>28 (35,7%)</b>
Fièvre d'étiologie indéterminée	8 (11,4%)
Ciguatera	1 (1,4%)
Syndrome coronarien aiguë	1 (1,4%)
Delirium tremens	1 (1,4%)
<b>Autres</b>	<b>11 (15,7%)</b>

**Tableau 11 : Pathologies finalement diagnostiquées chez les patients dépistés négatifs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

Tous les cas ont bénéficié d'une antibiothérapie probabiliste. Parmi les témoins, tous les patients ayant finalement eu un diagnostic d'infection bactérienne autre que la leptospirose ont reçu une antibiothérapie. Parmi les témoins ayant finalement eu un diagnostic d'infection virale, 28.6% ont reçu une antibiothérapie probabiliste ( Tableau [12](#)).

<b>Antibiothérapie initiale</b>				
<b>Étiologies</b>	<b>Témoins (n=70)</b>		<b>Cas (n=35)</b>	
	<b>oui</b>	<b>non</b>	<b>oui</b>	<b>non</b>
<b>Bactériennes</b>	31 (100%)	-	35 (100%)	-
<b>Virales</b>	8 (28,6%)	20 (71,4%)	-	-
<b>Non infectieuses</b>	-	2 (100%)	-	-
<b>Indéterminées</b>	5 (62,5%)	3 (37,5%)	-	-
<b>Autres</b>	-	1 (100%)	-	-

**Tableau 12 : Mise en place d'une antibiothérapie en fonction de l'étiologie finalement diagnostiquée, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

#### 4.4. Association entre score « SF A+B » et leptospirose confirmée

Les résultats relatifs au critère de jugement principal selon les variables prises une à une (analyses bivariées puis multivariées) sont présentés dans le Tableau 14.

##### 4.4.1. Analyses bivariées

- Statut cas/témoin et score « SF A +B »

Test de Chi-deux

L'analyse bivariée a retrouvé une association statistiquement significative entre les résultats du score « SF A+B » et le statut de cas ou de témoin des sujets inclus dans l'étude ( $p < 0,001$ ), pris selon les catégories « leptospirose possible » ou « leptospirose présumée ».

Test de Chi-deux de tendance

Un test du chi-deux de tendance explorant l'association entre la catégorie de SF A + B et le statut de cas vs. témoin était associé à une valeur de 64,96 ( $p < 0.0000001$ ), témoignant d'une relation dose-réponse entre statut et Score de Faine (Tableau 13). Le résultat du Chi-deux et les odds-ratio bruts étant équivalents, il n'y avait donc pas de biais de confusion pour la variable de stratification, rendant la stratification inutile.

Niveau d'exposition	Cas	Témoins	Total	OR brut	Mantel Haenszel (par rapport au niveau 0)	p
<b>0: Leptospirose improbable</b>	3	61	64	1	1	-
<b>1: Leptospirose possible</b>	10	8	18	25,42	25,42	<b>&lt; 0.00001</b>
<b>2: Leptospirose présumée</b>	22	1	23	447,33	447,33	<b>&lt; 0.00001</b>
<b>Total</b>	35	70	105			

**Tableau 13 : Chi-deux de tendance explorant l'association entre SF A+B et le statut cas/témoin, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**

#### Régression logistique binaire

Par rapport à la catégorie « leptospirose improbable » servant de référence, l'odds-ratio non ajusté de l'association entre le statut de cas et un score « SF A+B » entre 20 et 25 (patients ayant un score qualifié de « leptospirose possible ») a été estimé à 25,41 (IC95% 5,75 – 112,31). Cet odds-ratio non ajusté était estimé à 447,5 (IC95% 44,18 – 4529,51) pour les patients ayant un score > 25 (catégorisé « leptospirose présumée »).

En regroupant de manière plus simple les catégories « leptospirose présumée » et « possible » (SF A+B  $\geq$  à 20), l'odds-ratio non-ajusté de l'association entre le statut de cas et le SF A+B a été estimé à 72.30 (IC95% 18.28 - 285.91).

- **Statut cas/témoin et autres facteurs**

L'analyse bivariée a retrouvé une association significative au seuil <0,2 pour les variables, catégories d'âge (18-44 ans ; 45-80 ans), la Province d'origine (Province Sud et Province Nord), l'année (2018 et 2019) le mois (Mars et Avril), le délai de prise en charge et l'ethnicité (Océaniens d'Origine non-Européenne, non-Asiatique et autre ethnicité) (Tableau 14). Ces variables ont donc été intégrées dans le modèle de régression logistique permettant de procéder à l'analyse multivariée.

#### 4.4.2 Analyse multivariée

- Odds-ratio de l'association cas/témoin et score « SF A+B » après ajustement pour les autres variables

L'analyse multivariée par régression logistique a retrouvé une association significative entre le statut du patient et la catégorie du résultat du score de Faine, après ajustement pour ces variables retenues (*Tableau 14*).

Par rapport à la catégorie « leptospirose improbable » servant de référence, l'odds-ratio ajusté de l'association entre le statut de cas et un score « SF A+B » entre 20 et 25 (patients ayant un score qualifié de « leptospirose possible ») a été estimé à 67,24 (IC95% 2,04 – 2214,47). Cet odds-ratio a été estimé à 148426.9 (IC95% 1.54 –  $1.4 \cdot 10^{10}$ ) pour les patients ayant un score > 25 (catégorisé « leptospirose présumée ») après ajustement pour les autres variables.

- Performance du modèle

Le modèle finalement retenu était basé sur 84 patients renseignés pour toutes les variables incluses dans le modèle. L'aire sous la courbe receveur-opérateur a été estimée à 99,27% (

Figure 7). Le modèle de régression logistique finalement retenu a permis d'obtenir une sensibilité de 93,55%, une spécificité de 96,36% et de classer correctement les patients en « cas » ou « témoins » dans 95.35% des cas.

- Autres modèles

En regroupant les catégories « leptospirose présumée » et « possible », l'analyse multivariée a retrouvé une association avec le statut de « cas » très significative, l'odds-ratio ayant été estimé à 379.18 (IC95% 15.29 – 9405.54) après ajustement pour les autres variables.

Dans un autre modèle, proche, l'adjonction d'une CRP  $\geq 30$  à cette catégorie regroupée en remplacement des trois catégories SF A+B a retrouvé une association significative avec un odds-ratio estimé à 104.81 (IC 95% 13.31 – 825.10 ;  $p < 0,001$ ).

Dans ce modèle alternatif de régression logistique choisi, la sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement de 90.63% et 93.55% avec 92,55% des sujets

correctement classés et une aire sous la courbe ROC de 0,9624, donc inférieure au modèle finalement retenu.

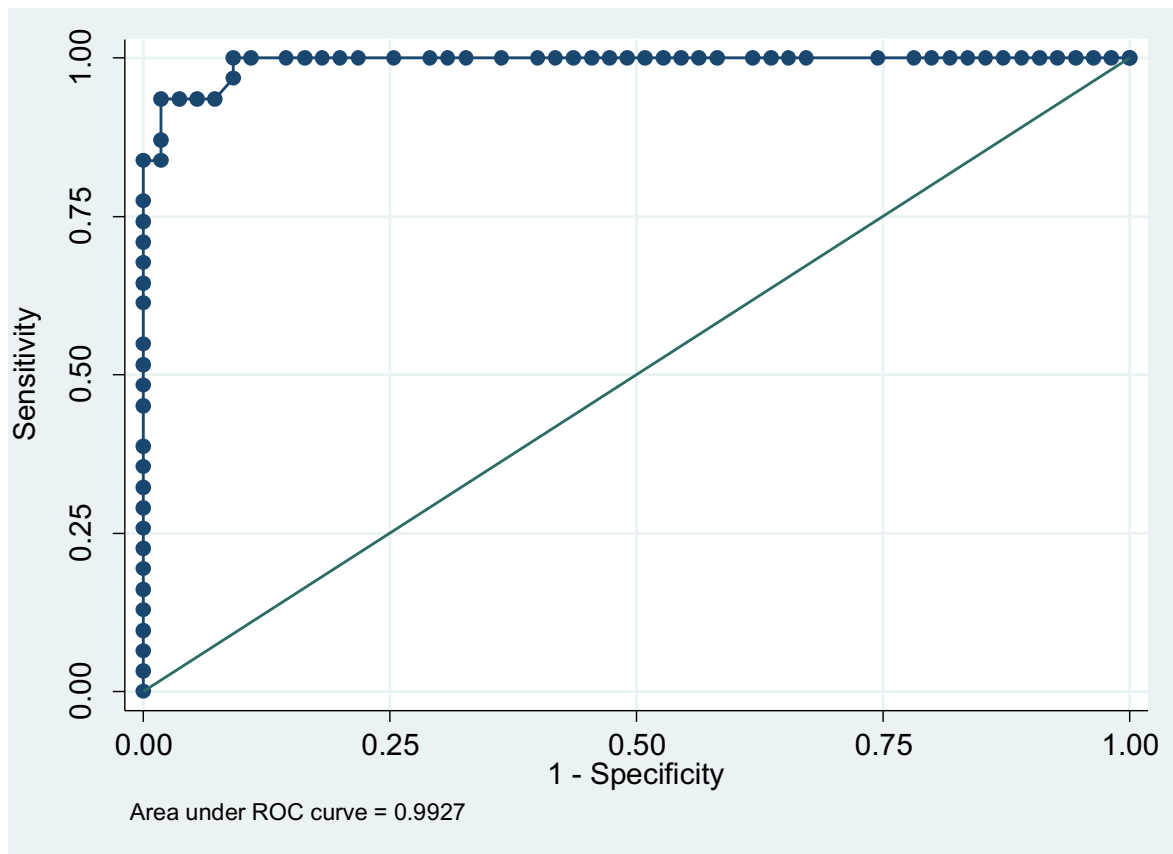
Variable	Catégorie	Témoins	Cas	p °	OR non ajusté			OR ajusté dans le modèle final		
					Estimation	IC95%	p	Estimation	IC95%	p
<b>SF A+B*</b>										
	<b>Lepto improbable</b>	61	3	<0,001	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)	-	-
	<b>Lepto possible</b>	8	10	-	<b>25,41</b>	5,75 – 112,31	<b>&lt;0,001</b>	<b>67,24</b>	2,04 – 2214,47	<b>0,02</b>
	<b>Lepto présumée</b>	1	22	-	<b>447,33</b>	44,18 – 4529,51	<b>&lt;0,001</b>	<b>148426,9</b>	1,54 – 1,4*10 <sup>10</sup>	<b>0,04</b>
	<b>Lepto présumée ou possible</b>	9	32	<0,001	<b>72,30</b>	18,28 – 285,91	<b>&lt;0,001</b>	<b>379,18</b>	15,29 – 9405,54	<b>&lt;0,001</b>
	<b>Continue</b>	45,3 (30- 61.2)	43,5 (33, 6 – 56)	0,66	0,99	0,96- 1,01	0,55	-	-	-
<b>Province de résidence</b>										
	<b>Sud</b>	57	19	<0,001	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)	-	-
	<b>Nord</b>	6	13		6,50	2,17- 19,48	0,001	7,01	0,42 – 115,86	0,17
	<b>Iles</b>	6	0		-	-	-	-	-	-
<b>Année</b>										
	<b>2018</b>	31	25	0,013	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)	-	-
	<b>2019</b>	38	10		0,33	0,14 – 0,78	0,012	0,19	0,014 – 2,46	0,22
	<b>Mois</b>							0,38	0,13 - 1,10	
	<b>Janvier</b>	13	4	0,001	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)	-	-
	<b>Février</b>	8	3		1,22	0,21 – 6,92	0,823	-	-	-
	<b>Mars</b>	17	14		2,68	0,71 – 10,07	0,145	8,26	0,01 - 2,46	0,97
	<b>Avril</b>	1	3		9,75	0,78 – 121,83	0,077	0,84	0,05 - 14,14	0,05
	<b>Mai</b>	0	0		-	-	-	-	-	-
	<b>Juin</b>	0	2		Colinéarité	-	-	-	-	-
	<b>Juillet</b>	0	3		Colinéarité	-	-	-	-	-
	<b>Août</b>	5	4		2,6	0,46 – 14,63	0,278	-	-	-
	<b>Septembre</b>	3	2		2,17	0,26 – 17,89	0,473	-	-	-
	<b>Octobre</b>	3	0		Colinéarité	-	-	-	-	-

	<b>Novembre</b>	10	0		Colinéarité	-	-	-	-	-
	<b>Décembre</b>	8	0		Colinéarité	-	-	-	-	-
<b>ONENA</b>										
**	<b>Non</b>	38	26	0,058	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)	-	
	<b>Oui</b>	32	9		2,43	1,0 – 5,94	0,051	1,42	0,10 – 20,79	0,80
<b>Décali date de début des signes - Faine</b>										
	<b>Continue</b>	2 (1-3)	3 (2- 5)	0,002	1,42	1,12 – 1,80	3	2,25	0,99 – 5,10	0,17
	<b>0 - 3 j</b>	52	18		1,0 (Ref.)	-	-	-	-	-
	<b>4 - 7 j</b>	12	15		3,37	1,38 – 8,17	0,007	-	-	-
<b>CRP</b>										
	<b>Continue</b>	56 (17-187)	235 (177 - 334)	<0,001	1,01	1,0 – 1,01	<0,001	1,23	0,93 – 1,63	0,15
	<b>&lt;10</b>	7	0	0	1,0 (Ref.)	-	-	-	-	-
	<b>10-39</b>	21	1		0,041	0,05- 0,331	-	-	-	-
	<b>40-79</b>	6	0		Colinéarité	-	-	-	-	-
	<b>≥80</b>	29	33		Colinéarité	-	-	-	-	-
<b>CRP&gt;30 et Lepto présumée ou possible</b>										
	<b>Non</b>	64	3	<0,001	1,0 (Ref.)	-	-	1,0 (Ref.)		
	<b>Oui</b>	6	32		113,78	26,70 – 484,76	<0,001	<b>104,81</b>	13,31 – 825,10	<b>&lt;0,001</b>

° Fisher pour les variables qualitatives, Wilcoxon pour les variables continues ; \* Pour les critères A + B seulement « Lepto présumée » si score Partie A ≥ 26 ou Partie A + B ≥ 25 ; « Lepto possible » si score entre 20 et 25 ; Lepto improbable si le score < 20. ;

\*\* Océaniens d'Origine non-Européenne, non-Asiatique.

**Tableau 14: Analyse bivariée et multivariée de l'association entre le statut cas ou témoin du patient et le résultat du score « SF A+B », avant et après ajustement pour les autres facteurs, étude CalédoFaine, Nouvelle-Calédonie 2018-2019.**



*logistic Leptopos i.Faine\_interp i.Prov\_num year April March delay\_Faine CRPcat, or*

**Figure 7: Courbe ROC du modèle de régression logistique**

## 5. DISCUSSION

### 5.1. Synthèse critique des principaux résultats et comparaison avec les données de la littérature

En résumé, chez les patients présentant une suspicion clinique de leptospirose, l'utilisation des critères épidémiologiques et cliniques du score de Faine modifié a permis en Nouvelle-Calédonie sur la période 2018-2019 un diagnostic syndromique global de la leptospirose avec une performance très élevée. L'OMS recommande l'utilisation du score de Faine pour établir une probabilité diagnostique de leptospirose grâce à un faisceau d'arguments cliniques, épidémiologiques et biologiques (12). Ce score a été évalué et modifié par une équipe de recherche indienne afin d'augmenter

ses performances (3). L'OMS ne propose cependant pas d'outil d'aide au diagnostic présomptif de leptospirose basé uniquement sur des valeurs cliniques et épidémiologiques disponibles sans délai. Plusieurs équipes ont modélisé des scores d'orientation diagnostique tel que le « THAI-Lepto » (57), l'« OPD Lepto score »(58) mais ces études sont de faible niveau de preuve et les scores contiennent des résultats biologiques nécessitant un plateau technique à proximité du patient, ce qui n'est pas forcément le cas en Nouvelle-Calédonie. Dans notre étude, ce score syndromique a permis de classer correctement les patients cas et les patients témoins dans 95,35% des cas.

Concernant la performance du score, après ajustement, l'Aire sous la Courbe était de 0,9937 ce qui fait preuve d'un pouvoir discriminant élevé. La sensibilité du score était de 93,55% et la spécificité de 96,36%. En comparant chacun des critères épidémiologiques et cliniques du score « SF A+B », nous avons remarqué qu'ils étaient tous significativement plus présents chez les cas, mise à part la présence d'une fièvre. La présence d'un ictère et d'un méningisme était particulièrement discriminant. En effet, 57.1% des cas avait un ictère et/ou un méningisme alors que seulement 2,8% des témoins avaient au moins un de ces signes. Concernant les facteurs de risque épidémiologiques, le contact récent avec un rat était particulièrement discriminant : il concernait 54,3% des cas et seulement 10.1% des témoins ( $p<0001$ ). Concernant les activités à risques de contamination, c'est la marche pieds nus en zone humide qui a été retrouvée chez le plus grand nombre de cas (77%).

Parmi les symptômes recueillis dans l'anamnèse, nous avons remarqué que la présence de frissons et d'un état de confusion était très significativement plus élevée chez les cas ( $p<0,0001$ ). A l'examen clinique, on recense beaucoup plus d'arthralgies, de splénomégalies et de palpitations chez les cas ( $p<0,0001$ ). Il serait intéressant d'étudier dans un second temps l'intérêt de ces critères cliniques dans l'orientation diagnostique des patients suspects de leptospirose.

Une équipe thaïlandaise a récemment publié une étude prospective multicentrique visant à identifier des facteurs prédictifs de leptospirose afin d'établir un score de prédiction de la leptospirose nommée « THAI-lepto ». Ce score a retenu trois critères cliniques (hypotension, ictère et myalgies) et 4 critères biologiques (insuffisance rénale aigue, anémie, polynucléose neutrophile et hypokaliémie associée à une



hyponatrémie). Dans l'étude CalédoFaine, parmi ces trois critères cliniques, seuls l'ictère et les myalgies étaient significativement plus présents chez les patients atteints de leptospirose. L'hypotension ne faisait pas partie des manifestations fréquemment retrouvées, ce qui reste en accord avec la méta-analyse publiée en 2003 dans *The Lancet* (13).

Concernant les critères biologiques, nous avons uniquement pris en compte le résultat de la bandelette urinaire et de la CRP, l'objectif de l'étude étant d'évaluer un score basé sur des données accessibles aux cliniciens travaillant en soins de premiers recours et dans les centres de santé isolés. En Nouvelle-Calédonie, les dispensaires sont majoritairement équipés de test rapide de la CRP. Nous avons donc proposé d'ajouter la CRP dans le calcul du risque, d'autant plus que les valeurs de la CRP étaient statistiquement différentes entre les patients cas et les patients témoins ( $p < 0,0001$ ) et que cette différence avait déjà été mise en évidence dans la Littérature. Dans une étude cas-témoin Guyanaise comparant les patients atteints de leptospirose et de dengue, une CRP supérieure à 50 mg/L était très en faveur d'une leptospirose avec un OR à 168 (23,3 – 1212) (35). Dans l'étude CalédoFaine, l'analyse multivariée, associant un score  $\geq 20$  et une CRP  $\geq 30$ , retrouve une différence statistiquement significative entre les patients cas et témoins avec une performance moins bonne que l'utilisation du score « SF A+B » seul (OR à 104.81 (IC95%13.31 – 825.10)). Dans cette série, ce modèle alternatif de régression logistique classe correctement 92,55% des sujets versus 95,35% pour le modèle ne prenant pas en compte la CRP. Cela pourrait être expliqué par la fréquence des infections bactériennes concernant 44,2% (n=31) des témoins ou un manque de puissance statistique (8 valeurs de CRP manquantes). En tout état de cause, les données de cette étude suggèrent que la CRP n'apporte pas de bénéfice au diagnostic probabiliste de leptospirose en Nouvelle-Calédonie si le SF A + B est correctement renseigné. Un essai comparant le diagnostic probabiliste par SF A + B et SF A + B associé à la CRP pourrait venir confirmer ces conclusions.

La leptospirose évoluant en deux phases distinctes sur le plan physiopathologique (phase systémique suivie de la phase immune), la performance du score a été étudiée selon le délai entre le début des signes et la réalisation du score à l'admission. Dans notre série de cas, la différence dans les résultats du score « SF A+B » reste

significative entre les cas et les témoins, quel que soit le délai écoulé depuis le début des signes.

Parmi les patients suspects de leptospirose dont la PCR est finalement revenue négative, trois diagnostics différentiels ont été fréquemment retrouvés : 28,6% ont eu un diagnostic final de dengue, 15,7% de pneumopathie aiguë bactérienne et 12,6% de pyélonéphrite aiguë. En effet, la leptospirose peut s'exprimer à la phase initiale par un syndrome dengue-like. Dans ce cas, c'est souvent le bilan biologique qui oriente le clinicien. Un patient atteint de leptospirose présente en générale une CRP très élevée, une hyperleucocytose et un cholestase sans cytolyse hépatique marquée alors qu'un patient atteint de dengue présente une CRP souvent inférieure à 50 mg/L (35), une lymphopénie, une neutropénie et une cytolyse hépatique sévère sans cholestase. En milieu isolé sans plateau technique nous pouvons nous aider du score « SF A+B ». De plus, certains signes cliniques seraient plus discriminants entre ces deux pathologies. Selon l'étude réalisée au CHT en 2010 sur les signes distinctifs de dengue et de leptospirose à l'admission des patients (9), ceux atteints de leptospirose présentaient plus fréquemment un ictère et des myalgies alors que ceux atteints de dengue présentaient plus d'arthralgies et de douleurs rétro-orbitaires.

Pouvoir mieux faire la distinction entre ces deux pathologies à l'admission du patient est un véritable défi. A l'admission du patient, si le clinicien suspecte une leptospirose et que le score « SF A+B » est supérieur ou égale à 20, une antibiothérapie probabiliste devrait être initiée avec une surveillance accrue du patient tant que les examens biologiques spécifiques ne permettent pas de poser un diagnostic définitif. En effet, un patient atteint de leptospirose mais traité à tort pour une dengue ne recevra pas d'antibiothérapie probabiliste et aura donc plus de risque d'évoluer vers une forme sévère de leptospirose. A l'inverse, l'administration d'une antibiothérapie probabiliste à tous les patients présentant un syndrome dengue-like augmenterait les risques de complications liées aux antibiotiques, ainsi que les résistances bactériennes, déjà très problématiques en Nouvelle-Calédonie.

Dans l'étude CalédoFaine, tous les patients ayant eu un diagnostic final de leptospirose avaient reçu une antibiothérapie. Cependant, parmi les patients témoins pour lequel un diagnostic d'infection virale a été posé, 28,6% ont reçu une antibiothérapie à tort. L'utilisation du score « SF A+B » pourrait donc avoir un intérêt

en terme de santé publique dans la gestion des antibiotiques et des résistances bactériennes en Nouvelle-Calédonie.

Concernant l'évolution des patients après leur admission, 71,4% des témoins ont été hospitalisés dont 4,2% en Service de Soins Critique. En revanche, tous les patients cas ont été hospitalisés dont 77% en Service de Soins Critique, qui ne sont pas accessibles sur l'ensemble du Territoire. Cela met en avant la gravité de cette pathologie et la fréquente nécessité d'une surveillance accrue avec des traitements de support lourds des défaillances viscérales tels que la dialyse ou la ventilation assistée. Outre la mise en place d'une antibiothérapie précoce, l'utilisation du SF A + B pourrait permettre d'anticiper la nécessité d'un transfert vers une structure disposant de lits de soins critiques.

## 5.2. Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites.

Premièrement, l'étude CalédoFaine a inclus uniquement des patients admis au Centre Hospitalier Territorial induisant un biais de sélection. En effet elle concerne proportionnellement plus de patients provenant de la Province Sud. Cette province est caractérisée par une population plus citadine et ayant un niveau socio-économique plus élevé en moyenne que les autres provinces de la Nouvelle-Calédonie (53). Sachant que l'environnement autour de l'habitat et l'activité socio-économiques sont intimement liés au risque de contracter la leptospirose et que ces conditions diffèrent entre les provinces, la validité de ce score devrait être étudiée sur un échantillon de population plus large consultant dans plusieurs centres de santé géographiquement dispersés dans les trois provinces. Si le nombre de témoins résidant en province Nord (n=6) reste faible, le nombre de cas résidant en province Nord (n=13) est cependant important parmi les 35 cas. Les diagnostics différentiels (dengue, pneumopathies, pyélonéphrites ...) étant ubiquitaires sur le territoire, la pertinence du score devrait se maintenir si l'étude étaient menée uniquement en Province Nord.

Deuxièmement, le CHT est le Centre Hospitalier principal de la Nouvelle-Calédonie où se trouve l'unique service de Réanimation de l'Archipel. Lorsqu'un patient est admis dans une structure de santé périphérique et que les compétences nécessaires pour le

prendre en charge dépassent les moyens disponibles, il est transféré au CHT. Le CHT concentre donc les patients en état critique et probablement les cas les plus graves de leptospirose aux manifestations initiales les plus sévères. Cela induit donc un biais de recrutement. Nous avons néanmoins étudié la présentation et la performance du score SF A+B, stratifiée par le délai écoulé depuis le début des signes. La différence de score entre les cas et les témoins demeurait nette malgré la prise en compte de ce temps écoulé. Nous pensons donc que le score demeure pertinent.

Troisièmement, il existe une différence significative concernant le délai entre le début des symptômes et l'admission au CHT entre les cas et les témoins. Ceci s'explique par une admission initiale dans une structure de santé périphérique puis un transfert vers le CHT lié à la gravité de leur état de santé. Cela explique également qu'il y ait 37,1% des patients dépistés positifs pour la leptospirose provenant de la Province Nord contre seulement 8,6% des Patients dépistés négatifs.

Quatrièmement, la documentation des patients dépistés positifs pour la leptospirose a commencé au 01/01/2018 au CHT. Le projet CalédoFaine ayant été conçu quelques mois plus tard ce n'est qu'entre le 01/08/2018 et le 30/04/2019 que tous les patients suspects de leptospirose répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus. La période de recueil des cas est donc supérieure à celle des témoins. La période de recueil des cas inclut chaque mois de l'année, dont les mois de Mars et Avril 2018 et 2019, fin de la saison des pluies, périodes où la leptospirose atteint un pic (40). Il était donc statistiquement plus probable qu'une proportion plus grande de cas ait des facteurs de risques épidémiologiques de leptospirose tels que la présence de forte pluie récente en raison de la période où le recueil a été effectué. Cependant, le principal diagnostic différentiel en Nouvelle-Calédonie est la dengue, une arbovirose transmise par les moustiques du genre *Aedes*, avec un pic saisonnier également en début d'année calendaire.

Concernant sa généralisation à d'autres populations, il faut tenir compte de l'absence de paludisme en Nouvelle Calédonie. En effet, cette pathologie présente un pic de transmission également associé au pic de pluviométrie et peut entraîner un ictère et une insuffisance rénale (59). Sa performance en zone d'endémie de paludisme reste à prouver.

Cinquièmement, les patients étaient statués cas ou témoins en fonction du résultat de la PCR leptospirose demandée dans les sept premiers jours des signes. Au-delà, nous ne pouvions inclure les patients car l'utilisation de la PCR seule comme test de confirmation biologique n'était plus adaptée et qu'un test sérologique aurait été nécessaire pour mesurer les anticorps. Ce critère d'inclusion limite le nombre de patients dans notre étude et donc sa puissance. De plus, l'examen de référence diagnostique de la leptospirose n'est pas la PCR mais le test MAT. Ce test n'étant que très peu réalisé en pratique en raison de sa complexité et son coût, nous n'avons pas pu l'utiliser pour statuer les patients cas et témoins, il existe donc un biais potentiel de classement. Cependant, la plupart des patients vus pour leptospirose le sont dès les premiers jours en Nouvelle-Calédonie et cette période est critique pour la prescription d'une antibiothérapie probabiliste et l'orientation éventuelle vers une structure de soins spécialisée. Les conclusions de notre étude ne sont peut-être pas applicables à l'ensemble des patients atteints de leptospirose, mais elles le sont aux patients pendant la période la plus déterminante pour la prise en charge.

Sixièmement, l'effectif de notre étude étant relativement faible, l'appariement par classe d'âge est large avec seulement deux catégories et une différence entre les groupes. Cela peut entraîner une sur ou sous-estimation de l'association entre le score et le statut cas versus témoins. Une étude portant sur une période de recueil plus longue avec un plus grand effectif serait souhaitable.

Enfin, l'utilisation d'une étude de type cas-témoins afin d'évaluer le score « SF A+B » a des limites propres à sa méthode. En effet, il existe un biais systématique dit de « mémoire » lors du recueil. Les patients ayant eu un dépistage positif de la leptospirose auront tendance à se rappeler plus facilement d'avoir été en contact avec un environnement à risque. De plus, l'enquêteur aura tendance à être plus attentif à l'exposition chez les cas que les chez témoin, induisant un biais d'observation. Cependant, lors du recueil des données du patient, le résultat de la PCR n'était pas encore disponible pour la majorité d'entre eux. Par ailleurs, ces conditions sont celles de la pratique clinique quotidienne.

### 5.3. Perspectives

Aucune étude n'avait exploré l'utilité des critères épidémiologiques et cliniques du score de Faine modifié comme outil d'orientation diagnostique dans la leptospirose en Nouvelle-Calédonie. Dans notre étude, le modèle de régression logistique ajusté sur la province d'origine montre une association très forte entre le résultat du score « SF A+B » et le statut cas ou témoin des patients. Son utilisation pourrait être généralisée à l'ensemble des centres de santé du territoire et des officines de ville.

Ce score est rapide et facile d'utilisation. Il est actuellement disponible sur le logiciel informatique du CHT et s'affiche automatiquement lors de la prescription d'une PCR leptospirose (cf Annexe 5). Cette étude est un argument majeur pour inciter les cliniciens à l'utiliser couramment. Nous saurons à l'avenir si l'utilisation de ce score dans l'orientation des patients suspects de leptospirose permet d'améliorer leur prise en charge et leur survie.

Notre étude était basée sur une approche syndromique globale des patients. Nous avons pu remarquer que la fièvre n'était pas un critère discriminant dans le score mais que d'autres symptômes tels que la présence de frissons, d'un état confusionnel, d'arthralgies, d'une splénomégalie et de palpitations étaient statistiquement plus fréquents chez les cas. Le score pourrait être réajusté et évalué en tenant compte de ses variables.

## 6. CONCLUSION

La leptospirose est une zoonose ubiquitaire et endémique, en particulier dans les zones tropicales telles que la Nouvelle-Calédonie. Elle est responsable d'une morbi-mortalité majeure touchant une population souvent jeune et active, faisant face à des difficultés d'accès aux soins. Le diagnostic clinique est difficile en raison de la diversité des présentations possibles et de nombreux diagnostics différentiels. Il faut attendre jusqu'à plusieurs jours pour obtenir la confirmation diagnostic grâce à des tests biologiques complexes et coûteux. Or, il est primordial que le patient atteint de leptospirose bénéficie d'une antibiothérapie adaptée, qui a prouvé son efficacité uniquement lorsqu'elle a été initiée précocement. De plus, la leptospirose est une pathologie sévère dont l'évolution peut être rapidement fatale nécessitant une surveillance accrue et la prise en charge de défaillances d'organes. Repérer les

patients atteints de leptospirose dès leur entrée dans le système de soin constitue donc un défi pour le clinicien.

Nous avons donc cherché à évaluer l'intérêt des critères cliniques et épidémiologiques du score de Faine modifié (renommé score « SF A+B ») comme aide dans l'orientation des patients suspects de leptospirose. L'étude CalédoFaine a démontré la pertinence du score « SF A+B » au Centre Hospitalier Territoriale de Nouvelle-Calédonie. C'est un outil simple et rapide d'utilisation ayant l'avantage d'identifier les cas possibles de leptospirose et d'initier l'antibiothérapie probabiliste avant la confirmation biologique, il peut être généralisé sur l'ensemble du territoire.

Ce score devrait être diffusé et testé dans d'autres régions du Monde très affectées par la leptospirose et où d'autres diagnostics différentiels existent (paludisme, fièvre jaune...) particulièrement dans les contextes où la PCR leptospirose n'est pas disponible.

## RÉFÉRENCES

1. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis.* juill 2008;12(4):351-7.
2. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: A challenge. *J Microbiol Immunol Infect.* août 2013;46(4):245-52.
3. S Shivakumar. Indian Guidelines for the Diagnosis and Management of Human Leptospirosis [Internet]. Unpublished; 2013 [cité 24 nov 2018]. Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.1759.9682>
4. Adler B. History of Leptospirosis and Leptospira. In: Adler B, éditeur. *Leptospira and Leptospirosis* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015 [cité 25 juin 2019]. p. 1-9. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45059-8_1)
5. Ko AI, Goarant C, Picardeau M. Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7:736.
6. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory-Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. *Clin Infect Dis.* déc 2001;33(11):1834-41.
7. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *Small PLC*, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 17 sept 2015;9(9):e0003898.
8. Hampson K, Coudeville L, Lembo T, Sambo M, Kieffer A, Attlan M, et al. Estimating the Global Burden of Endemic Canine Rabies. *PLoS Negl Trop Dis.* 16 avr 2015;9(4):e0003709.
9. Blanchon C. Dengue et Leptospirose en Nouvelle Calédonie : Recherche de facteurs discriminatifs à l'admission. [Faculté de Médecine Xavier Bichat]: Université Paris 7; 2000.
10. Goarant C, Laumond-Barney S, Perez J, Vernel-Pauillac F, Chanteau S, Guigon A. Outbreak of leptospirosis in New Caledonia: diagnosis issues and burden of disease. *Trop Med Int Health.* août 2009;14(8):926-9.



11. Adler B. *Leptospira* and Leptospirosis.
12. Faine S, Organization WH. Guide pour la lutte contre la leptospirose [Internet]. Genève: Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1987 [cité 23 nov 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37221>
13. 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.
14. Reis EAG, Hagan JE, Ribeiro GS, Teixeira-Carvalho A, Martins-Filho OA, Montgomery RR, et al. Cytokine Response Signatures in Disease Progression and Development of Severe Clinical Outcomes for Leptospirosis. Coburn J, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 19 sept 2013;7(9):e2457.
15. Niwattayakul K, Homvijitkul J, Khaw O, Sitprija V. Leptospirosis in northeastern Thailand: hypotension and complications. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. mars 2002;33(1):155-60.
16. Parmar G, Kava D, Mehta S, Mallick K, Prasad R, Bansal R, et al. socio-demographic, clinical and laboratory profile of leptospirosis cases registered at smimer, surat. 4(3):6.
17. De Brito T, Silva AMG da, Abreu PAE. Pathology and pathogenesis of human leptospirosis: a commented review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e23.
18. Daher EDF, Abreu KLS de, Silva Junior GB da. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Braz J Nephrol*. déc 2010;32(4):408-15.
19. Andrade L, de Francesco Daher E, Seguro AC. Leptospiral Nephropathy. *Semin Nephrol*. 1 juill 2008;28(4):383-94.
20. Daher EF, Geraldo B. Silva J, Karbage NNN, Paulo C. Carvalho J, Kataoka RS, Silva EC, et al. Predictors of Oliguric Acute Kidney Injury in Leptospirosis. *Nephron Clin Pract*. 2009;112(1):c25-30.
21. Benjamin Viot; Christian Combe; La leptospirose compliquée d'insuffisance réelle aigue, une cause de maladie rénale chronique ? Thèse Université de Bordeaux (2014-....).
22. Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CRR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz J Infect Dis*. févr 2007;11(1):142-8.
23. Marotto PCF, Nascimento CMR, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbok J, et al. Acute Lung Injury in Leptospirosis: Clinical and Laboratory Features, Outcome,

- and Factors Associated with Mortality. *Clin Infect Dis*. 1 déc 1999;29(6):1561-3.
24. Gouveia EL, Metcalfe J, de Carvalho ALF, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queiroz A, et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis*. mars 2008;14(3):505-8.
  25. Bueau S. Formes neurologiques de la leptospirose en Nouvelle Calédonie. Université de Rennes 1; 1998.
  26. Ramachandran S, Perera MVF. Cardiac and pulmonary involvement in leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1 janv 1977;71(1):56-9.
  27. Shah K, Amonkar GP, Kamat RN, Deshpande JR. Cardiac findings in leptospirosis. *J Clin Pathol*. 1 févr 2010;63(2):119-23.
  28. Watt G, Padre LP, Tuazon M, Calubaquib C. Skeletal and Cardiac Muscle Involvement in Severe, Late Leptospirosis. *J Infect Dis*. 1 juill 1990;162(1):266-9.
  29. Mailloux M, Neri AM. Leptospiroses humaines et uveïtes. *Médecine Mal Infect*. 1 mars 1974;4(3):151-2.
  30. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Médecine Interne*. mai 2019;40(5):306-12.
  31. Wang H-K, Lee M-H, Chen Y-C, Hsueh P-R, Chang S-C. Factors associated with severity and mortality in patients with confirmed leptospirosis at a regional hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 6 juin 2018 [cité 14 févr 2019]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218301610>
  32. 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. Haake DA, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis*. 10 janv 2013;7(1):e1991.
  33. 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.
  34. Terpstra WJ, Organization WH, Society IL. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. World Health Organization; 2003. 121 p.
  35. Le Turnier P, Bonifay T, Mosnier E, Blanchet D, Jolivet A, Demar M, et al. Leptospirose versus dengue : et si la CRP suffisait pour guider l'antibiothérapie devant une fièvre au retour ou en zone d'endémie ? Une étude cas-témoin appariée. *Médecine Mal Infect*. juin 2018;48(4):S18.
  36. Haute Autorité de Santé. diagnostic biologique de la leptospirose [Internet]. diagnostic biologique de la leptospirose. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic\\_biologique\\_de\\_la\\_leptospirose\\_-\\_texte\\_court\\_2011-08-05\\_12-35-31\\_267.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_texte_court_2011-08-05_12-35-31_267.pdf)

37. Musso D, Lascola B. Diagnostic biologique de la leptospirose. *Rev Francoph Lab.* 1 févr 2013;2013(449, Part 1):39-46.
38. 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.* mars 2019;12(2):263-9.
39. Jose LR, Sumana MN. Utilization of Faine's Criteria for the Diagnosis of Leptospirosis. :3.
40. Weinberger D, Baroux N, Grangeon J-P, Ko AI, Goarant C. El Niño Southern Oscillation and Leptospirosis Outbreaks in New Caledonia. *Small PLC, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 17 avr 2014;8(4):e2798.
41. Hartskeerl RA, Collares-Pereira M, Ellis WA. Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clin Microbiol Infect.* 1 avr 2011;17(4):494-501.
42. Matono T, Kutsuna S, Koizumi N, Fujiya Y, Takeshita N, Hayakawa K, et al. Imported Flood-Related Leptospirosis From Palau: Awareness of Risk Factors Leads to Early Treatment. *J Travel Med.* 1 nov 2015;22(6):422-4.
43. Smith JKG, Young MM, Wilson KL, Craig SB. Leptospirosis following a major flood in Central Queensland, Australia. *Epidemiol Infect.* mars 2013;141(3):585-90.
44. Felzemburgh RDM, Ribeiro GS, Costa F, Reis RB, Hagan JE, Melendez AXTO, et al. Prospective Study of Leptospirosis Transmission in an Urban Slum Community: Role of Poor Environment in Repeated Exposures to the *Leptospira* Agent. Haake DA, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 29 mai 2014;8(5):e2927.
45. Leptospirose – Une maladie professionnelle reconnue [Internet]. *Leptospirose.* [cité 5 déc 2019]. Disponible sur: <https://leptospirose-prevention.fr/maladie-professionnelle-reconnue/>
46. Bourée P, Benoist L, Perolat P. Etude épidémiologique et clinique de la leptospirose à Bourail (Nouvelle Calédonie). :5.
47. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. Downs JA, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 14 mai 2018;12(5):e0006503.
48. Charan J, Saxena D, Mulla S, Yadav P. Antibiotics for the Treatment of

Leptospirosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Int J Prev Med.* mai 2013;4(5):501-10.

49. 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.* 1 déc 2017;111(12):531-9.

50. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. Jarisch–Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. *Am J Trop Med Hyg.* 23 janv 2017;16-0457.

51. Andrade L, Cleto S, Seguro A. Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 1 août 2007;2:739-44.

52. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parthipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 déc 2014;108(12):743-50.

53. ISEE - Structure de la population et évolutions [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <http://www.isee.nc/population/recensement/structure-de-la-population-et-evolutions>

54. The World Factbook — Central Intelligence Agency [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/rankorder/2004rank.html>

55. Leveau P. Scores et outils de mesure en médecine d'urgence. *EMC - Médecine Urgence.* janv 2007;2(1):1-10.

56. Validation des scores cliniques : notions théoriques et pratiques de base - *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Validation-des-scores-cliniques-notions-theoriques-et-pratiques-de-base>

57. Sukmark T, Lumlertgul N, Peerapornratana S, Khositrangsikun K, Tungsanga K, Sitprijia 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.

58. Development and Validation of a simple score for diagnosis of Leptospirosis at outpatient departments [Internet]. [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371%2Fjournal.pntd.0007977>

59. CMIT. ECN PILLY: maladies infectieuses et et tropicales - Paludisme.MED-LINE EDITIONS - EDUC; 2017.



1

## 7. ANNEXES

### Annexe 1 : Information à la population de Nouvelle-Calédonie concernant la leptospirose - D.A.S.S – 2018

# LEPTOSPIROSE

UNE MALADIE QUI PEUT ÊTRE MORTELLE



## LES ACTIVITÉS À RISQUE

Contact de l'homme avec un environnement contaminé par des urines d'animaux, en particulier l'eau douce, stagnante ou non :

EN POPULATION GÉNÉRALE	EN MILIEU PROFESSIONNEL
<ul style="list-style-type: none"><li>• Activités d'eau douce :<ul style="list-style-type: none"><li>- Baignade</li><li>- Pêche</li><li>- Canoë, kayak, rafting, raid</li><li>- Autres sports de nature</li></ul></li><li>• En marchant pieds nus dans des flaques d'eau ou sur un sol humide</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eboueurs</li><li>• Employés de stations d'épuration, d'entretien de canaux, berges, voiries</li><li>• Pisciculture en eau douce</li></ul>

Contact de l'homme directement avec de l'urine :

EN POPULATION GÉNÉRALE	EN MILIEU PROFESSIONNEL
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chasseurs</li><li>• Propriétaires d'animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cochons d'Inde, etc.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Eleveurs</li><li>• Employés d'abattoirs, d'écuries</li><li>• Dératiseurs</li><li>• Employés communaux</li><li>• Employés d'animalerie, de parcs naturels ou animaliers</li><li>• Vétérinaires</li><li>• Gardes-pêche</li></ul>

**Restez vigilant !**  
Il existe plusieurs formes de leptospirose, vous pouvez donc l'attraper plusieurs fois au cours de votre vie.

## À retenir

**Consultez un médecin immédiatement si vous présentez un ou plusieurs de ces signes**

- Fièvre élevée (supérieure à 39°C).
- Douleurs musculaires, articulaires, abdominales.
- Forts maux de tête.

**Un traitement antibiotique existe :**

- Il doit être pris dès que possible.

**Il est possible d'attraper la leptospirose plusieurs fois au cours de votre vie, il faut donc rester vigilant et adopter les bons gestes :**

- Ne pas marcher pieds nus.
- Ne pas se baigner dans les rivières après de fortes pluies.
- Limiter la multiplication des rongeurs autour de vos habitations.

[www.dass.gouv.nc](http://www.dass.gouv.nc)

DASS  
Direction des Affaires Sanitaires et Sociales

Annexe 2 : Score de Faine - WHO Guidelines for the control of leptospirosis 1982

Table 3. LIKELIHOOD OF THE DIAGNOSIS OF LEPTOSPIROSIS IN MAN

This check-list is designed for those who deal directly with the patient. To use the list, note the main clinical features listed, mark the box "Yes" or "No", and write the appropriate score in the right-hand column.

A presumptive diagnosis of leptospirosis may be made if :

Part A, or Parts A and B score                      26 or more  
 Part A, B and C total                                    25 or more

A score between 20 and 25 suggests leptospirosis as a possible but unconfirmed diagnosis.

Question	Answer	Score
<b>A. Has the patient:</b>		
Headache of sudden onset?	Yes <input type="checkbox"/>	= 2
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Fever?	Yes <input type="checkbox"/>	= 2
	No <input type="checkbox"/>	= 0
If "Yes", is the temperature 39°C or more?	Yes <input type="checkbox"/>	= 2
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Conjunctival suffusion (bilateral)?*	Yes <input type="checkbox"/>	= 4
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Meningism?*	Yes <input type="checkbox"/>	= 4
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Muscle pains (especially calf muscles)?*	Yes <input type="checkbox"/>	= 4
	No <input type="checkbox"/>	= 0
*Are all 3 features (conjunctival suffusion, muscle pains and meningism) present together?	Yes <input type="checkbox"/>	= 10
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Jaundice?	Yes <input type="checkbox"/>	= 1
	No <input type="checkbox"/>	= 0
Albuminuria or nitrogen retention?	Yes <input type="checkbox"/>	= 2
	No <input type="checkbox"/>	= 0

Score from Part A . . . . .

B. Epidemiological factors:

Has there been contact with animals at home, work, leisure, or in travel, or contact with known (or possibly) contaminated water?      Yes  = 10  
No  = 0

C. Bacteriological laboratory findings

Isolation of leptospire in culture - diagnosis certain

Positive serology - leptospirosis endemic:

single positive, low titre      Yes  = 2  
No  = 0  
single positive, high titre      Yes  = 10  
No  = 0  
paired sera, rising titre      Yes  = 25  
No  = 0

Positive serology - leptospirosis not endemic:

single positive, low titre      Yes  = 5  
No  = 0  
single positive, high titre      Yes  = 15  
No  = 0  
paired sera, rising titre      Yes  = 25  
No  = 0

Total: \_\_\_\_\_





### Annexe 3 : Modified Faine's Criteria (2012) – Indian Guidelines for the Diagnosis and Management of Human Leptospirosis – 2016

Clinical data (Part A)	Epidemiological factors (Part B)	Bacteriological and laboratory findings (Part C)
Headache	2 Rainfall	5 <i>Isolation of leptospira in culture—Diagnosis certain</i>
Fever	2 Contact with contaminated Environment	4 PCR
Temperature >39°C	2	<b>Positive serology</b>
Conjunctival suffusion	4 Animal contact	1 Elisa IgM positive*
Meningism	4 Total	10 SAT-Positive*
Myalgia	4	Other rapid tests**
Conjunctival suffusion + Meningism + Myalgia	10	MAT- Single positive in high titer*
Jaundice	1	MAT - Rising titer/seroconversion (paired sera)
Albuminuria/Nitrogen retention	2	* <b>Any one of the tests only should be scored</b>
Hemoptysis/Dyspnea	2	** <b>Latex agglutination test/Lepto dipstick/Lepto Tek lateral flow/Lepto Tek Dri-Dot test</b>
Presumptive diagnosis of leptospirosis is made of:		
Part A or Part A and Part B score : 26 or more		
Parts A, B, C (Total) : 25 or more		
A score between 20 and 25 suggests leptospirosis as a possible diagnosis.		

*Abbreviations:* PCR, Polymerase chain reaction; MAT, Microscopic agglutination test; SAT, Slide agglutination test

#### Annexe 4 : Questionnaire patient

Cathégorie:   (1= lepto CHT 2= témoin non lepto 3=autre) N° d'anonymat: NC

---

Sexe:   Date de naissance (jj/mm/aaaa):    /    /

Ethnie (cf isee):

Profession: \_\_\_\_\_ Cadre de vie:

Adresse exacte du domicile: \_\_\_\_\_

Téléphone 1: \_\_\_\_\_ Téléphone 2: \_\_\_\_\_ Téléphone 3: \_\_\_\_\_

Quartier: \_\_\_\_\_ Tribu: \_\_\_\_\_ Code Postal Commune: \_\_\_\_\_

---

Date d'inclusion (jj/mm/aaaa):    /    /

Date de notification DO (jj/mm/aaaa):    /    /

**Prise en charge**   Autre: \_\_\_\_\_

#### **Épidémiologie au cours des 30 derniers jours avant le début des signes:**

Lieu \_\_\_\_\_ probable \_\_\_\_\_ de  
contamination: \_\_\_\_\_

Dernière date d'exposition probable (jj/mm/aaaa):    /    /

Pluie ou inondation locale

Contact avec les animaux:   si oui   Bovins,   Porcs,   Chevaux,   Cerfs,  
  Chiens,   Chats,   Rats,   Roussettes, Autres :.....

Activités de loisirs:   Pêche eau douce,   Baignade/eau douce,   Activité pieds nus en zone humide,   Dépôt d'ordures voisin du lieu de vie,   Travail dans les égouts,   Laboratoire,   Nettoyage de déjections de rats, Autre.....

Nombre de cas de leptospirose associés:

**Date de début de la maladie** (jj/mm/aaaa):    /    /

#### **Anamnèse**

Fièvre:   Myalgies/arthralgie:   Choc:

Céphalées: |\_\_| Ictère: |\_\_| Suffus conjonctivales: |\_\_|  
 Sd méningé: |\_\_| Ss cardiaque: |\_\_| Sd hémorragique: |\_\_|  
 Sd rénal: |\_\_| Frissons: |\_\_| Asthénie: |\_\_|  
 Confusion: |\_\_| Nausées/vomissements: |\_\_| Signes  
 respiratoires: |\_\_|  
 Autres symptômes: \_\_\_\_\_

**Comorbidités:**

Maladie rénale |\_\_|, si oui préciser: \_\_\_\_\_ Dialyse |\_\_|  
 Créatinine antérieure: \_\_\_\_\_ Date (jj/mm/aaaa): |\_\_|\_| / |\_\_|\_| /  
 |\_\_|\_|\_|\_|\_|  
 Infection urinaire haute |\_\_| Obésité |\_\_| Goutte |\_\_|  
 RAA |\_\_| HTA |\_\_| Diabète |\_\_|  
 Hép virale chronique |\_\_| BPCO |\_\_| Néoplasie |\_\_|  
 Immunodépression |\_\_| Troubles psys |\_\_| Tabac |\_\_|  
 Alcool |\_\_| Kava |\_\_| Autres |\_\_|, lesquels ?  
 \_\_\_\_\_  
 Grossesse en cours |\_\_| si oui nb SA: |\_\_|\_|

**Traitements**

Prise de Médicaments > 1 mois |\_\_| IEC |\_\_| ARA2 |\_\_|  
 Antiagrégants |\_\_| anticoagulants |\_\_| ADO |\_\_|  
 AINS |\_\_| Corticoïdes |\_\_| Immunosuppresseurs  
 |\_\_|  
 Antibiotiques |\_\_| Autres |\_\_| Lesquels ?  
 \_\_\_\_\_

Médecin traitant 1: 2:

S'agit-il d'une récurrence |\_\_| Si oui, année de la dernière: |\_\_|\_|\_|\_|\_|  
 Vaccination contre la leptospirose |\_\_| Si oui, date (jj/mm/aaaa): |\_\_|\_| / |\_\_|\_| /  
 |\_\_|\_|\_|\_|\_|

**Score de Faine 2012: A: |\_\_|\_| + B |\_\_|\_| = |\_\_|\_|**

Question	Answer	Score
<b>A Clinical data</b> Has the patient:		
Headache of sudden onset?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	2
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Fever?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	2
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
If "yes" is the temperature 39°C or more?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	2
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Conjunctival suffusion (bilateral)? *	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	4
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Meningism? *	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	4
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Muscle pain (especially calf muscle)? *	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	4
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Are all 3 features * present together?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	10
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Jaundice?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	1
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Albuminuria or nitrogen retention?	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	2
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Haemoptysis/Dyspnoea	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	2
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
		Score part A: _____
<b>B Epidemiological factors</b>		
Rainfall	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	5
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Contact with contaminated environment	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	4
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
Animal contact	Yes <input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	1
	No <input type="checkbox"/> <sub>0</sub>	0
		Score part B: _____
		Total: _____

**Hospitalisation I\_I (0=non, 1=oui)**

Date de première admission (hors CHT) (jj/mm/aaaa): I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I\_I\_I

Lieu d'admission antérieure: \_\_\_\_\_

**Date d'admission au CHT (jj/mm/aaaa): I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I\_I\_I**

Mode de référence: I\_I\_I Mode d'admission: I\_I\_I

Service 1: Service 2: Service 3:

Date de réadmission CHT (jj/mm/aaaa): I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I / I\_I\_I\_I\_I\_I

**Examen clinique d'entrée dans le système de soins**

Taille (cm): I\_I\_I\_I\_I Poids (kg): I\_I\_I\_I\_I

TAS: I\_I\_I\_I\_I mmHg TAD: I\_I\_I\_I\_I mmHg FC: I\_I\_I\_I\_I /min T°:

I\_I\_I\_I, I\_I\_I °C paracetamol I\_I\_I

**Valeurs extrêmes dans les 24h après admission**

TAS: I\_I\_I\_I\_I mmHg TAD: I\_I\_I\_I\_I mmHg FC: I\_I\_I\_I\_I /min T°:

I\_I\_I\_I, I\_I\_I

FR: I\_I\_I\_I\_I /min Saturation Air: I\_I\_I\_I\_I Saturation/O2: I\_I\_I\_I\_I O2(L/min):

I\_I\_I\_I\_I

**Bandelette urinaire: faite I\_I\_I 0=non 1=oui**

PH I\_I\_I, I\_I\_I\_I\_I densité I\_I\_I, I\_I\_I\_I\_I\_I\_I Hématies I\_I\_I

leucos I\_I\_I

Nitrites I\_I\_I bili I\_I\_I prot I\_I\_I sucre I\_I\_I cétone I\_I\_I

Etat cutané I\_I\_I Palpitations I\_I\_I Déshydratation

I\_I\_I

Asthénie I\_I\_I Troubles cognitifs I\_I\_I Glasgow:

I\_I\_I\_I\_I

Céphalées I\_I\_I Sd méningé I\_I\_I Convulsion I\_I\_I

S de localisation neurologique I\_I\_I Myalgies I\_I\_I Arthralgies: I\_I\_I

Ictère I\_I\_I Hyperémie/suffusion conjonctivale I\_I\_I

Baisse de l'acuité visuelle  __   __	Douleur ophtalmo  __	Epistaxis
Gingivorragies  __   __	Eruption:  __	Ecchymoses/pétéchies
Adénopathies  __	Splénomégalie  __	Hépatomégalie  __
Douleurs abdominales  __   __	Hématémèse  __	Nausées/vomissements
Diarrhées  __	Méléna  __	Hématurie  __
Diurèse  __   __	Dyspnée  __	Douleurs thoraciques
Toux  __  hémoptysie  __	Hémoptysie  __	Expecto sans

Autres: \_\_\_\_\_

### **Biologie à l'admission**

Confirmation Lepto PCR sang |\_\_|

Diagnostic Final : \_\_\_\_\_

Antibiothérapie : \_\_\_\_\_

CRP initiale : \_\_\_\_\_

**Score de FAINE: A+B= |\_\_|\_\_| +C= |\_\_|\_\_|**

Annexe 5 : Score « SF A+B », estimation de la probabilité clinique de leptospirose ; disponible sur le logiciel informatique du CHT de Nouvelle-Calédonie.

Questions	Réponses	Score	
<b>A Critères cliniques</b>			
Céphalée brutale ?	Oui <input type="checkbox"/>	2	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Fièvre ?	Oui <input type="checkbox"/>	2	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Si "oui" fièvre supérieure ou égale à 39°C ?	Oui <input type="checkbox"/>	2	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Suffusion conjonctivale bilatérale ? *	Oui <input type="checkbox"/>	4	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Méningisme ? *	Oui <input type="checkbox"/>	4	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Myalgies (en particulier des mollets) ? *	Oui <input type="checkbox"/>	4	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Les 3 critères* sont t'ils tous présents ?	Oui <input type="checkbox"/>	10	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Ictère?	Oui <input type="checkbox"/>	1	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Protéinurie à la BU ou oligo-anurie ?	Oui <input type="checkbox"/>	2	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Hémoptysie et/ou dyspnée ?	Oui <input type="checkbox"/>	2	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
		Score	partie
		A: _____	
<b>B Facteurs épidémiologiques retrouvés dans les 30 derniers jours avant le début des signes</b>			
Pluie ou inondation locale	Oui <input type="checkbox"/>	5	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Environnement à risque : pêche ou baignade en eau douce ; activités pieds nus en zone humide ; dépôts d'ordure à proximité de l'habitat ; nettoyage de déjections de rats ; travail en égouts, laboratoire ou abattoir.	Oui <input type="checkbox"/>	4	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
Contact avec un animal (rongeurs, bovins, porcs, cheval, cerfs, chien, chat et roussette)	Oui <input type="checkbox"/>	1	
	Non <input type="checkbox"/>	0	
		Score	partie
		B: _____	
		Total: _____	
<b>Résultats :</b>			
Si Score < 20 : Leptospirose peu probable			
Si Score entre 20 et 25 : Leptospirose possible			
Si Score > 25 : Leptospirose présumée			

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*« Au moment d'être admise 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 la gloire.*

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

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

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

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



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

<p><b>Étude CalédoFaine : Evaluation clinique du score de Faine chez les patients suspects de leptospirose au Centre Hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie, 2018-2019.</b></p>
<p><b>Introduction :</b> La leptospirose est une zoonose endémique en Nouvelle Calédonie. Le diagnostic clinique est souvent difficile et l'évolution peut être rapidement fatale nécessitant une prise en charge spécifique avant la confirmation biologique. Le score de Faine a été proposé par l'OMS pour diagnostiquer la leptospirose sur des critères épidémiocliniques (parties A et B) et biologiques (partie C). L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la pertinence des critères épidémiocliniques du score de Faine (« SF A+B ») chez les patients suspects de leptospirose en Nouvelle-Calédonie. <b>Méthodes :</b> Une étude cas-témoin monocentrique a été menée chez les patients suspects pour lesquels une PCR leptospirose a été réalisée dans les 7 premiers jours des signes au CHT du 01/01/2018 au 01/04/2019. Les cas et les témoins ont été appariés sur le sexe et la catégorie d'âge avec un ratio de 1:2. Une analyse bivariée puis multivariée a étudié l'association entre le score « SF A+B » et une PCR Leptospirose positive, ajusté sur les variables retenues. <b>Résultats :</b> 35 cas et 70 témoins sélectionnés par tirage au sort ont été analysés. L'analyse multivariée par régression logistique a retrouvé une association significative entre un score « SF A+B » pris dans les catégories « leptospirose possible » (score 20-25) et « leptospirose présumée » (score<math>\geq</math>26) et le statut cas ou témoin (<math>p &lt; 0,0001</math>). La performance du modèle était élevée avec une aire sous la courbe à 99,27%, une sensibilité de 93,55% et une spécificité de 96,36%, classant correctement les sujets dans 95,35% des cas. <b>Conclusion :</b> L'étude suggère d'utiliser le score « SF A+B » pour identifier les cas possibles de leptospirose et initier l'antibiothérapie avant la confirmation biologique. Ce score devrait être testé dans des zones où d'autres diagnostics différentiels existent (paludisme, fièvre jaune etc.) et où la PCR n'est pas largement disponible.</p> <p><b>Discipline :</b> Médecine Générale</p>
<p><b>Mots clés :</b> leptospirose, diagnostic, score, signes et symptômes, facteurs de risque</p>
<p><b>CalédoFaine study : Clinical evaluation of the Faine score in leptospirosis-suspected patients at the Territorial Central Hospital of New Caledonia, 2018-2019.</b></p>
<p><b>Introduction:</b> Leptospirosis is an endemic zoonosis in New Caledonia. Clinical diagnosis is often difficult and the evolution can be fatal requiring a specific management before biological confirmation. Faine score has been suggested by WHO to diagnose leptospirosis on epidemiological (parts A and B) and biological (part C) criteria. The main objective of the study was to assess the relevance of the epidemiological-clinical criteria of the Faine score ("SF A+B") in patients suspected of leptospirosis in New Caledonia. <b>Methods:</b> A monocentric case-control study was conducted in suspect patients for whom a leptospirosis PCR was done in the first 7 days of signs at the CHT from 01/01/2018 to 01/04/2019. Cases and Controls were matched on sex and age category with a ratio of 1:2. A bivariate then multivariate analysis studied the association between the "SF A+B" score and a positive Leptospirosis PCR, adjusted on the variables retained. <b>Results:</b> 35 cases and 70 controls selected randomly were analysed. Multivariate analysis by logistic regression found a significant association between a "SF A+B" score taken from the categories "possible leptospirosis" (score 20-25) and "presumed leptospirosis" (score<math>&gt;</math>26) and the case or Control status (<math>p &lt; 0.0001</math>). Model performance was high with an AUC of 99.27%, sensitivity of 93.55% and specificity of 96.36%, correctly classifying subjects in 95.35% of cases. <b>Conclusion:</b> The study suggests using the "SF A+B" score to identify possible cases of leptospirosis and initiate antibiotic therapy before biological confirmation. This score should be tested in areas where other differential diagnoses exist (malaria, yellow fever etc.) and where PCR is not widely available.</p> <p><b>Discipline :</b> General Practice</p>
<p><b>Keywords :</b> leptospirosis, diagnostic, signs and symptoms, risk factors</p>