

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2020

N°

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Mathilde VIBERT

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2020

Etude descriptive rétrospective de la prise en charge et des caractéristiques des cas humains de leptospirose diagnostiqués en Loire Atlantique et en Vendée entre 2014 et 2018

Président : Monsieur le Professeur David Boutoille

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Paul Le Turnier

Remerciements

Au Professeur David Bouteille. Merci de me faire l'honneur d'apporter votre expertise en présidant ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de ma considération.

Au Docteur Paul Le Turnier. Merci pour ton encadrement et ton investissement au cours de ce travail, les nombreux conseils procurés, toutes les idées que tu as eues, tes connaissances précieuses sur le sujet, ton enthousiasme et ta sympathie.

Au Docteur Thomas Guimard. Merci d'avoir accueilli ce projet avec enthousiasme, et de m'avoir aidée et encouragée à le mener à bien. Je suis honorée que vous fassiez partie de ce jury.

Au Docteur Stéphanie Larramendy. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Au Docteur Jocelyne Caillon. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Au Docteur Julia Brochard. Merci de m'avoir aiguillée dans ce travail à ses débuts, et pour ta disponibilité pour le recueil à Saint Nazaire.

Au Docteur Catherine Larrose du laboratoire du CHU de Nantes, et au Docteur Eve-Marie Takoudju du laboratoire du CHD de La-Roche-sur-Yon, pour leur aide dans le recueil de données.

Aux équipes médicales et paramédicales rencontrées au fil de ces stages d'internat, aux urgences et en médecine polyvalente à Saint Nazaire, aux urgences pédiatriques au CHU de Nantes, à l'UGOMPS, en gériatrie à La Roche-sur-Yon.

A mes maîtres de stage, pour leur accueil dans leurs cabinets.

Merci pour tout ce que vous m'avez enseigné et transmis, pour votre bienveillance et votre accompagnement, qui m'ont permis de prendre mon envol.

Aux Docteurs Anne Quillard et Aline Savage, vous m'avez montré une très belle manière d'exercer la médecine générale.

Au Docteur Pascale Renault, pour ta gentillesse, ton intérêt pour les zoonoses, ta soif de connaissance, pour les découvertes vendéennes ...

Aux Docteurs Maud Poirier et Véronique Carton, et à l'équipe de l'UGOMPS, pour votre engagement, et pour m'avoir fait découvrir votre pratique si riche. Ce stage m'a beaucoup apporté.

Au Docteur Albane Hamelin. Je suis admirative de tes compétences médicales et relationnelles. Merci pour ton implication dans mon projet professionnel, et pour ta confiance.

A ma famille,

A mes parents, pour votre présence à chaque étape, et pour votre confiance, merci de m'avoir toujours épaulée.

A Aude, pour ton soutien sans faille. Quelle heureuse coïncidence que l'on devienne docteurs à quelques jours d'intervalle ;)

A Guillaume, pour ta joie de vivre, ton humour si efficace. Pour tes talents en informatique et ton aide pour la réalisation des schémas de ce travail.

A mes amis,

Aux « Karcheriens ». Pour ces sympathiques années rennaises. Pour m'avoir fait tant de fois déstresser. C'est toujours un plaisir vous retrouver, merci pour votre fidélité.

A Claire, Marie, Anne Marie, et Pauline. Pour les pérégrinations en votre joyeuse compagnie, qui ont rythmé nos études. Pour vos oreilles si attentives.

Aux Berlinois, de la WG, de la Charité, aux « Klatsch und Tratsch ». J'ai beaucoup grandi à vos côtés.

Aux Nantais. De l'internat de Saint Nazaire aux cours de théâtre, merci pour ces trois années partagées, vous les avez rendues plus joyeuses, et parfois plus soutenables.

A Marie, pour la relecture.

A mes chers co-internes. Pour le quotidien, au cours de ces semestres en votre sympathique compagnie.

Table des matières

Remerciements	1
Abréviations	4
Introduction	5
Objectifs	6
Méthodes	7
Design de l'étude	7
Identification des cas	7
Définition des cas et critères d'inclusion.....	7
Modalités de recueil des données	8
Modalités d'information du patient.....	8
Définitions	9
Méthodes statistiques	9
Résultats	9
Population étudiée	9
Exposition aux facteurs de risque de leptospirose	13
Prise en charge.....	18
Tableau clinique et biologique	22
Modalités diagnostiques de la leptospirose.....	25
Traitement.....	26
Evolution	29
Suivi	30
Discussion	30
Aspects épidémiologiques	30
Facteurs d'exposition.....	30
Tableau clinique et gravité.....	33
Utilisation des tests de confirmation, et critères diagnostiques.....	34
Antibiothérapie.....	36
Un sous-diagnostic probable	37
La nécessité d'améliorer les dispositifs de prévention et d'information	39
Conclusion	42
Références bibliographiques	43
Annexes	48

Abréviations

AEG Altération de l'état général

ALAT Alanine aminotransférase

ASAT Aspartate aminotransférase

C3G Céphalosporine de troisième génération

CDC Centers for Disease Control and Prevention

CH Centre Hospitalier

CHD Centre Hospitalier Départemental

CHU Centre Hospitalier Universitaire

CIM Classification Internationale des Maladies

CNRL Centre National de Référence de la Leptospirose

CPAM Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CPK Créatine phospho kinase

CRP C-réactive protéine

ELISA *Enzyme-linked Immunosorbent Assay*

HAS Haute Autorité de Santé

Ig Immunoglobuline

IQ Interquartile

INVS Institut National de Veille Sanitaire

LCS Liquide cébrospinal

MAT *Microscopic agglutination test*

NR Non répondu

OR *Odds ratio*

PAL Phosphatases Alcalines

PCR *Polymerase chain reaction*

PCT Procalcitonine

PMSI Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PNN Polynucléaires neutrophiles

Introduction

La leptospirose est une zoonose cosmopolite, dont l'agent causal est une bactérie spirochète du genre *Leptospira*.

Si elle est endémique dans de nombreuses zones tropicales, où les conditions environnementales, sociales et économiques sont favorables à sa transmission, l'incidence rapportée de cette maladie est en augmentation à l'échelon mondial. C'est le cas particulièrement en zone tropicale et dans les pays émergents, mais aussi dans les pays développés et les zones tempérées (1,2).

En Europe, la leptospirose a suscité l'intérêt des médias à plusieurs reprises ces dernières années, notamment suite à des cas groupés survenus au décours d'activités de loisirs aquatiques ou d'évènements sportifs (3–5).

Selon les données du Centre National de Référence de la Leptospirose, l'incidence en France métropolitaine a presque doublé depuis 2014, le taux d'incidence annuel étant actuellement de 1/100 000, alors qu'il variait entre 0.1 et 0.6/100 000 de 2000 à 2013 (6).

Le nombre de cas recensés est très probablement sous-estimé (6). La faible spécificité des symptômes, les nombreux diagnostics différentiels, et la difficulté d'utilisation des outils diagnostics ainsi que leur évolution l'expliquent partiellement.

Si l'essentiel de la littérature française sur le sujet concerne les territoires ultra-marins, quelques études descriptives ont été réalisées en France métropolitaine ces dernières années. Deux d'entre elles ont été menées dans l'ouest de la France (7,8), une au CHU d'Angers, recensant 67 cas entre 1995 et 2005 (9), et une autre au CHU de Rennes décrivant une cohorte de 34 cas entre 1992 et 2002 (10). Les principaux facteurs d'exposition mis en évidence dans ces études étaient d'abord la pratique d'activités récréatives en milieu aquatique (le canoë-kayak étant l'activité à risque la plus fréquemment retrouvée dans l'étude rennaise, la pêche dans l'étude angevine), la proximité d'eaux stagnantes, puis l'exercice d'une activité professionnelle à risque. Ces études ont été réalisées il y a plus de 15 ans et il est possible que l'épidémiologie ait évolué.

En effet, cette pathologie est en constante évolution de par les modifications climatiques influant sur la survie des bactéries, de potentiels nouveaux réservoirs (animaux de compagnie, espèces sauvages, etc) et de par l'évolution des moyens diagnostiques (1,2,11).

L'indication des différents tests biologiques, à visée diagnostique, a été précisée par des recommandations de la HAS en 2011 (12,13). Elle dépend du délai après le début de la fièvre. De l'apparition des symptômes (ou de la fièvre) au dixième jour, le diagnostic repose sur la PCR sanguine. Elle peut aussi être réalisée sur les urines, où elle se positive un peu plus tardivement, sur le LCS ou les tissus. A partir du sixième jour de fièvre, les IgM anti-leptospira apparaissent et peuvent être recherchées par la technique ELISA. Le résultat est à confirmer par un test MAT, réalisé

exclusivement au CNRL. Ce test, spécifique, permet de déterminer le sérotype infectant, et ainsi d'assurer un suivi épidémiologique des souches circulantes.

D'après les données du CNRL, entre 2014 et 2018, les régions de métropole où l'incidence de la maladie est la plus élevée sont la Franche-Comté, la Corse, l'Aquitaine et la Basse-Normandie, avec des variations selon les années. Dans la région Pays de Loire, l'incidence moyenne annuelle de la leptospirose depuis 2014 est de 1.11/100 000, ce qui est légèrement supérieur à la moyenne nationale (14).

En Loire-Atlantique et en Vendée, les zones humides sont particulièrement nombreuses (marais littoraux : Brière, marais de Guérande, marais breton, lac de Grand Lieu et vastes plaines humides, etc), et le réseau de cours d'eau dense (15). A titre d'exemples, la Loire-Atlantique est le deuxième département français en terme de surface de marais (16), et le lac de Grand Lieu le plus grand lac de plaine de France. Ces zones humides abritent une faune sauvage diversifiée et sont le lieu d'activités agricoles, de loisirs, de chasse, de pêche, etc (15,16).

Par ailleurs, la pratique de loisirs classiquement considérés à risque, tels que les sports en eaux vives (17) et la course en pleine nature (trail, triathlon, etc) (18) est en augmentation en France. On ne dispose pas en revanche de données précises sur l'évolution de la pratique de ces sports dans la région.

Il nous semblait intéressant d'actualiser les connaissances sur la leptospirose dans la région, en déterminant les aspects épidémiologiques de la maladie, ainsi que ses modalités diagnostiques et thérapeutiques, afin d'améliorer la prise en charge.

Objectifs

L'objectif de ce travail était de dresser un état des lieux de la prise en charge de la leptospirose chez l'adulte dans la région, en décrivant :

- les aspects épidémiologiques : population touchée, facteurs d'expositions, aspects cliniques et biologiques,
- les aspects diagnostiques : délai entre le début des symptômes et l'évocation du diagnostic, diagnostics différentiels évoqués, modalités de réalisation des tests diagnostiques, notamment conformité aux recommandations de la HAS,
- les aspects thérapeutiques : délai entre l'évocation du diagnostic et l'introduction de l'antibiothérapie, molécules utilisées, durée de traitement.

Méthodes

Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective multicentrique, portant sur les patients suspects de leptospirose pris en charge au CHU de Nantes, au CHD de La-Roche-sur-Yon et au CH de Saint-Nazaire, entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2018.

Identification des cas

Les patients suspects de leptospirose ont été identifiés à partir des résultats des tests biologiques obtenus en croisant les données nominatives fournies par les laboratoires des hôpitaux respectifs, et les données anonymisées des laboratoires privés sous-traitants extérieurs aux hôpitaux.

Pour le CHU de Nantes, les résultats des tests biologiques n'étant disponibles qu'à partir de septembre 2014, l'identification des patients entre janvier et août 2014 a été réalisée à partir du PMSI (à partir du code CIM 10 de la leptospirose, A27).

Les tests de recherche d'IgM par la technique ELISA et PCR ont été réalisés par les laboratoires Biomnis (CHU de Nantes et CH de Saint Nazaire) et Cerba (CH de La-Roche-sur-Yon).

La détection des IgM est effectuée par le kit Serion® dans les deux laboratoires, Cerba et Biomnis (14). Le test était considéré positif si le taux d'anticorps était supérieur à 20 UI/L pour les dépistages réalisés par le laboratoire Cerba sur toute la période, et par le laboratoire Biomnis jusqu'en 2017. En 2018, suite à une étude menée par le CNRL en 2017, qui a comparé les tests ELISA commerciaux avec le test ELISA « maison » du CNR (6,14), le laboratoire Biomnis a revu le seuil de positivité du test à 50 UI/L (14).

Les tests MAT étaient tous réalisés au CNRL.

Définition des cas et critères d'inclusion

Les patients suspects de leptospirose étaient considérés comme des cas selon les critères suivants (définis selon les critères CDC (19)) :

- cas confirmés de leptospirose définis par une PCR positive dans le sang, les urines, le LCS ou les tissus,
- cas probables définis par :
 - un contexte épidémiologique et un tableau clinico-biologique évocateurs,
 - et l'absence de diagnostic différentiel,
 - et une IgM sérique positive.

Les cas pédiatriques n'ont pas été inclus (âge inférieur à 18 ans).

Modalités de recueil des données

Les données ont été collectées de manière standardisée à partir des dossiers des patients hospitalisés (compte-rendus de consultation ou d'hospitalisation) et consignées dans un cahier de recueil anonymisé (**Annexe 1**).

Les données collectées étaient les suivantes :

- épidémiologiques : âge, sexe, comorbidités, ville de résidence, données temporelles (mois et année), profession, loisirs, contact avec l'eau douce, contact avec les animaux, voyages dans les trois semaines précédant le début des symptômes,
- cliniques : date des premiers symptômes, signes ayant amené à consulter, signes cliniques présents à l'admission hospitalière, signes apparus après la prise en charge initiale (plus de douze heures après l'admission),
- biologiques : valeurs à l'entrée, valeurs extrêmes (NFS, TP, Créatinine, Transaminases, PAL, Bilirubine, Lipase, CPK, analyse cytologique du LCS),
- sévérité : nombre de cas admis en réanimation, nombre de décès (intra-hospitaliers),
- tests biologiques diagnostics réalisés, pour la leptospirose et les diagnostics différentiels, date et modalités de réalisation,
- modalités de prise en charge : date et nature du premier contact médical, date de la première évocation du diagnostic, date de réalisation des premiers tests diagnostics, diagnostics différentiels évoqués,
- traitement : antibiothérapie reçue ou non, date d'introduction de l'antibiothérapie, molécule(s) administrée(s) au cours des 10 premiers jours d'hospitalisation, voie d'administration, durée,
- évolution : durée de séjour en hospitalisation et/ou en réanimation, date et cause du décès, nombre de patients revus en consultation pour ce motif, réalisation de sérologies a posteriori.

La base de données Excel était anonymisée.

Modalités d'information du patient

Les patients ont été informés par lettre adressée à leur domicile, avec recueil de non opposition (note d'information en **annexe 2**).

L'étude a été déclarée à la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Nantes. La méthodologie était conforme à la MR004.

Définitions

Les facteurs d'expositions étaient considérés comme recherchés *a posteriori* s'ils étaient recherchés une fois le test diagnostique revenu positif.

Les signes cliniques étaient considérés comme absents s'ils n'étaient pas notifiés dans l'observation.

La prise en charge initiale était définie comme la prise en charge en ambulatoire, aux urgences, et à l'admission dans le service d'hospitalisation.

La suspicion initiale de leptospirose était retenue si elle était mentionnée dans le dossier médical du patient, ou si le test diagnostique avait été prélevé à la prise en charge initiale.

Les diagnostics différentiels évoqués étaient ceux notifiés dans le dossier médical lors de la prise en charge initiale.

Les formes graves de leptospirose ont été définies en se basant sur les données de la littérature (20,21) :

- utilisation d'agents vasopresseurs,
- et/ou dialyse,
- et/ou ventilation mécanique,
- et/ou décès.

Méthodes statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites avec la moyenne ou la médiane et l'interquartile 25-75, et les variables qualitatives ont été décrites avec des pourcentages.

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant la version 12 du logiciel Office Excel.

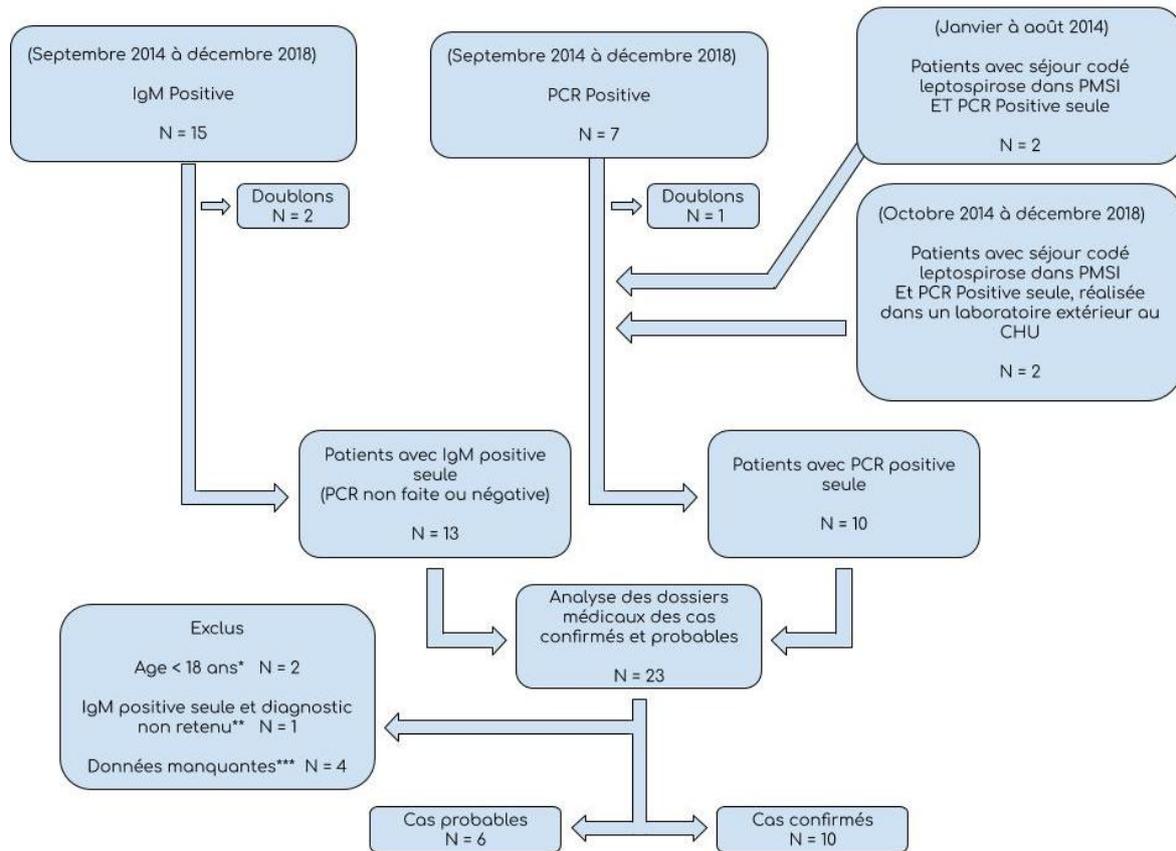
Résultats

Population étudiée

Quarante patients ont été inclus, parmi lesquels 27 cas confirmés (67.5%) et 13 probables (32.5%) (**figures 1 à 3**).

Au total, sur la période de l'étude, 341 tests ELISA et 230 tests PCR ont été prélevés au CHU de Nantes, 245 tests ELISA et 230 PCR au CHD de La-Roche-sur-Yon (**Annexe 3**).

Figure 1 – Diagramme de flux des patients du CHU de Nantes



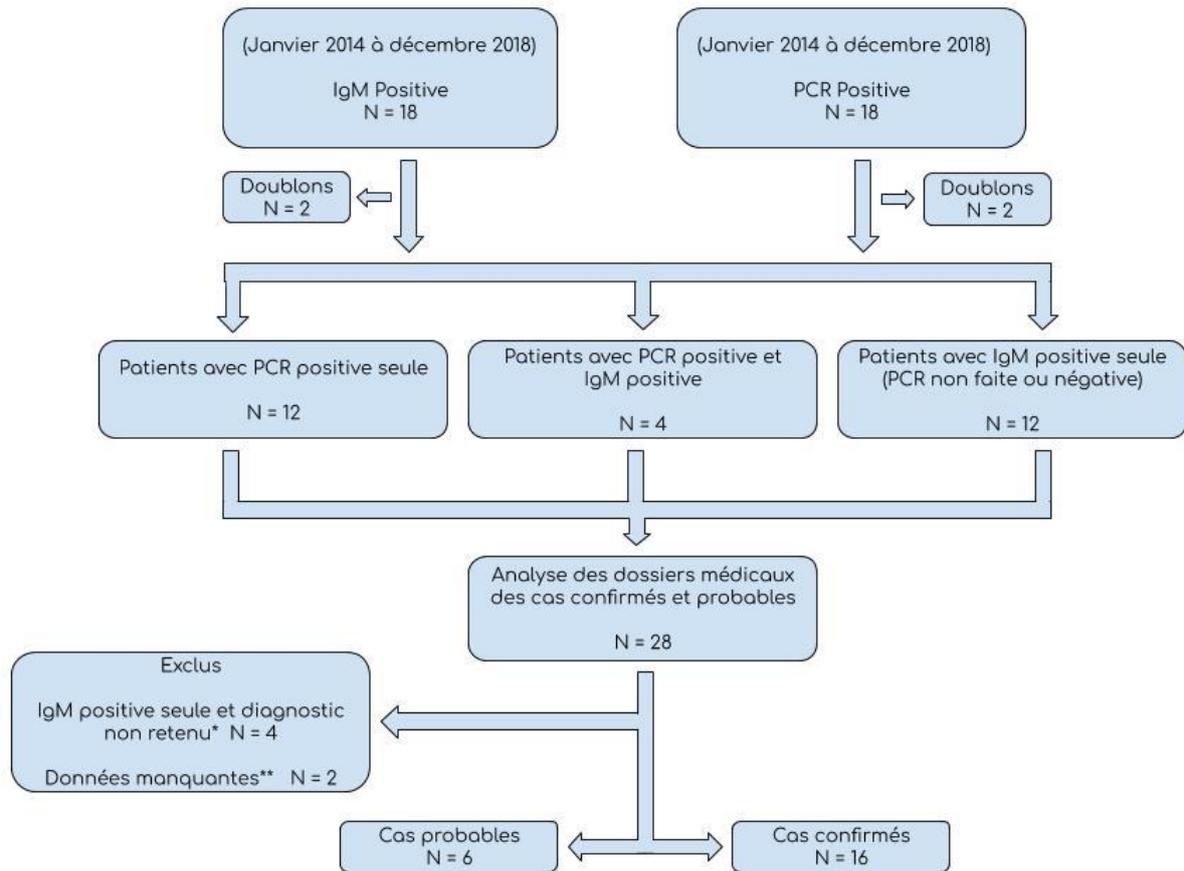
* Patients de 12 et 15 ans

** Patient avec IgM positive seule et pour lequel le diagnostic de leptospirose n'a pas été retenu :

- homme de 34 ans, AEG fébrile au retour d'Inde, toux, diarrhée et ictère, mise en évidence d'adénopathies médiastinales multiples au scanner thoracique, histologie en faveur d'une sarcoïdose (diagnostic retenu par les cliniciens ayant pris en charge le patient).

*** Dossiers vides

Figure 2 – Diagramme de flux des patients du CHD de La-Roche-sur-Yon

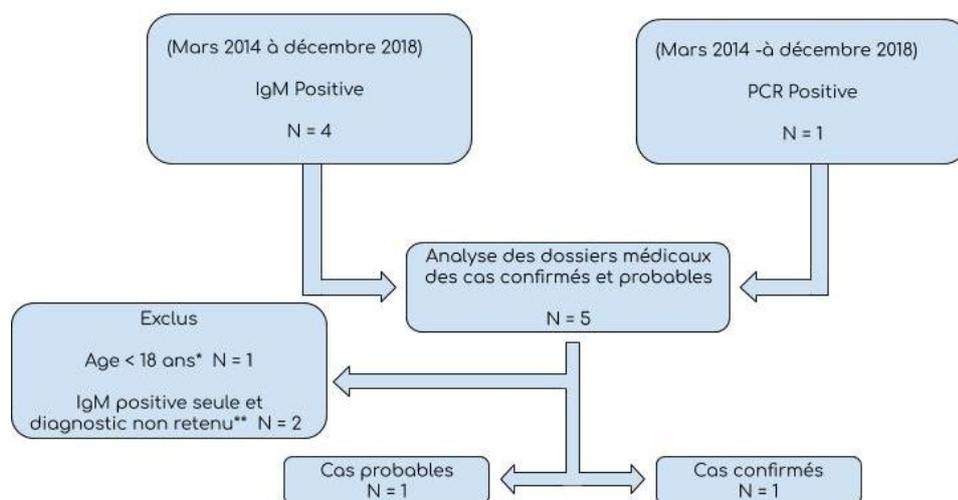


* Patients avec IgM positive seule et pour lesquels le diagnostic de leptospirose n'a pas été retenu :

- homme de 66 ans, angiocholite, bactériémie à Escherichia coli
- homme de 64 ans, spondylodiscite
- homme de 32 ans, pancytopénie fébrile, bilan étiologique en faveur d'une origine carencielle (fièvre en revanche non expliquée),
- homme de 63 ans, hépatite aigue non fébrile, origine médicamenteuse retenue (statine, évolution favorable à l'arrêt du traitement).

** Dossiers vides

Figure 3 – Diagramme de flux des patients du CH de Saint-Nazaire



* 14 ans

** Patients avec IgM positive seule et pour lesquels le diagnostic de leptospirose n'a pas été retenu :

- homme de 36 ans, primo-infection à CMV
- homme de 27 ans, fièvre au retour du Bénin, CRP à 9 mg/L, diagnostic de dengue retenu.

Les caractéristiques épidémiologiques des patients sont rapportées dans le **tableau 1**.

Le nombre de cas médian par année était de 7 (IQ : 6-7, min-max : 4-16).

Il y avait 34 hommes (85%) et 6 femmes (15%), le sex ratio H/F était de 5,7.

L'âge médian était de 57.5 ans (IQ : 33.5-69.5 ans, min-max 19-85). La catégorie d'âge 60-79 ans représentait 45% des patients.

Treize patients avaient des comorbidités (33%). Elles sont détaillées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 - Caractéristiques épidémiologiques des 40 patients de l'étude

	Détails	N (%)			
Nombre de cas par année	Médiane (IQ 25-75)	7 (6-7)			
	Min – Max	4–16			
	Détail	Année	Loire - Vendée Atlantique (N)	(N)	Total N (%)
		2018	4	3	7 (18)
		2017	3	1	4 (10)
		2016	3	4	7 (18)
		2015	2	4	6 (15)
		2014	6	10	16 (40)
Age	Médiane (années) (IQ 25 - 75)	57.5 (33.5-69.5)			
	Min-Max (années)	19-85			

Catégories d'âge	18-29 ans	5 (13)
	30-39 ans	7 (18)
	40-49 ans	5 (13)
	50-59 ans	3 (8)
	60-69 ans	10 (25)
	70-79 ans	8 (20)
	> 80 ans	2 (5)
Sexe	Femme	6 (15)
	Homme	34 (85)
Habitus	Tabagisme actif	15 (38)
	Ethylisme chronique	6 (15)
Comorbidités	Aucune	27 (68)
	HTA	6 (15)
	Diabète	5 (13)
	Cardiopathie	4 (10)
	Immunodépression	2 (5)
	Corticothérapie	1
	Grossesse*	1

* Premier trimestre

Exposition aux facteurs de risque de leptospirose

Il y avait 37 cas autochtones (93%), dont 31 contractés en Loire-Atlantique ou en Vendée (les lieux supposés de contamination des autres cas sont détaillés dans le **tableau 2**). Trois cas étaient importés, respectivement de Guadeloupe, d'Amérique du Sud (Costa Rica), et d'Asie du Sud-Est.

La **figure 4** représente le lieu de résidence des patients ayant contracté la maladie en Loire-Atlantique et en Vendée.

Les cas autochtones sont survenus entre juin et septembre pour 69% d'entre eux (**figure 5**).

Tableau 2 – Origine géographique et saisonnalité des cas

	Détails	N (%)		N (%)
Origine géographique des cas (N=40)	Cas autochtones	37 (93)	Contamination supposée en Loire-Atlantique ou en Vendée	31 (78)
			Contamination en France métropolitaine hors Loire Atlantique ou Vendée supposée	6 (15) (Mayenne (n=1), Indre et Loire (n=1), Auvergne (n=1), PACA (n=1), « Sud de la France » (n=1), Ardèche (n=1))

	Cas importés	3 (7)	Outre-Mer (Guadeloupe) (n=1), Amérique du Sud (Costa Rica) (n=1), Asie du Sud-Est (n=1)	
Répartition des cas autochtones au cours de l'année N=37	Printemps	4 (10)		
	Eté	26 (70)		
	Automne	3 (10)		
	Hiver	4 (10)		

Figure 4 - Lieu de résidence des 31 patients ayant contracté la leptospirose en Loire-Atlantique ou en Vendée (2014-2018)

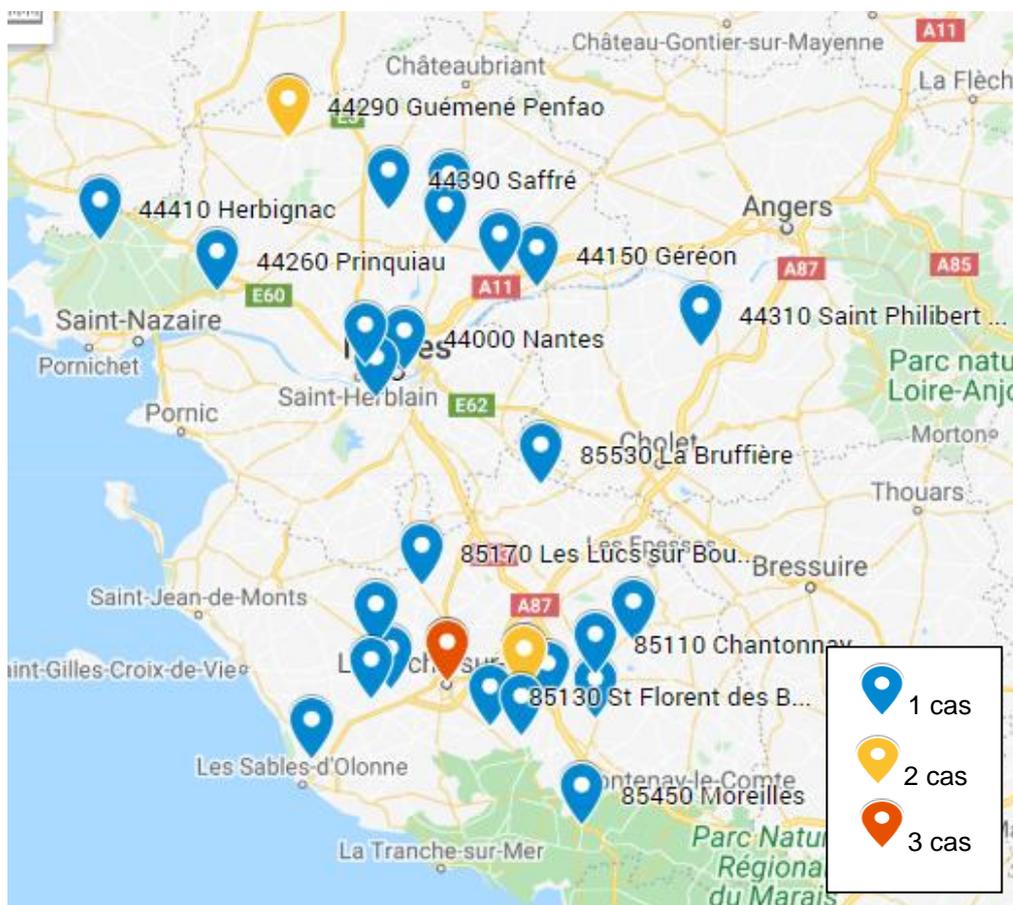
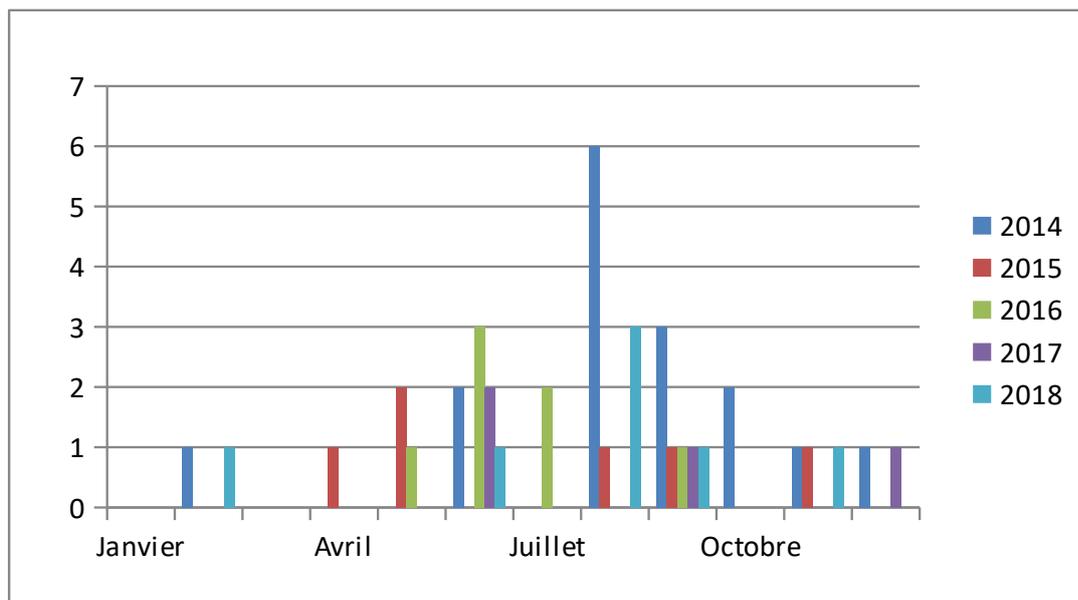


Figure 5 - Répartition temporelle des 40 cas entre 2014 et 2018



Les circonstances probables de contamination ont été documentées dans 34 cas.

Les données sur l'exposition au risque de leptospirose sont répertoriées dans le **tableau 3** (exposition professionnelle) et le **tableau 4** (exposition non professionnelle).

Une exposition professionnelle a été retrouvée chez 7 patients. A noter qu'il était retrouvé chez 6 d'entre eux au moins un autre facteur d'exposition non professionnel, lié à la pratique d'activités à risque.

Les facteurs d'exposition non professionnels retrouvés chez les 22 patients non retraités étaient la baignade en eau douce (n=10), la marche à pied ou course à pied (n=4), la pêche (n=3), le jardinage (n=2), la chasse (n=1), la réalisation de travaux d'entretien (n=1).

Un contact avec les animaux était rapporté chez 9 patients non retraités, dans le cadre professionnel ou non (difficile à déterminer au vu du caractère rétrospectif du recueil).

Dix-huit patients étaient retraités (45%), dont 6 d'une profession exposée (15%, dont 5 agriculteurs retraités).

Sur ces dix-huit patients retraités, treize ont été pris en charge à La-Roche-sur-Yon, trois à Nantes. Les deux patients pris en charge à Saint Nazaire étaient retraités.

Les expositions identifiées chez les patients retraités étaient le jardinage (n=5), la réalisation de travaux d'entretien (n=4), la chasse (n=4), la pêche (n=3), la marche à pied (n=2), l'immersion en eau douce (n=2).

Un contact avec les animaux était noté chez 12 d'entre eux.

L'exposition a été recueillie *a posteriori* dans 7 cas (18%).

Tableau 3 – Facteurs d'exposition professionnels dans la population de l'étude

	N (%)		N (%)
Retraités	18(/40) (45)	Retraités d'une profession exposée N=6 (15) Agriculteur (n=5), Maçon (n=1)	
Profession exposée	7(/34) (21)	Travaux publics/ bâtiment	3
		Paysagiste	1
		Vétérinaire	1
		Agriculteur	1
		Educateur sportif	1
Profession non exposée	8(/34) (24)	Administration (n=3), ouvrier dans un secteur d'activité non exposé (n=2), commerçant (n=2), santé (n=1)	
Sans profession	1(/34) (3)		
Profession inconnue	6(/40) (15)		

Tableau 4 – Facteurs d'exposition non professionnels dans la population de l'étude

Détails	N (%)		N (%)
Baignade ou immersion en eau douce	12 (30)	Canyoning	3 (Ardèche (n=1), Auvergne (n=1), Costa Rica (n=1))
		Hors Pays de Loire	7*
		En Pays de Loire	5 (Loire (n=1), Lac du Plessis (n=1), Sèvre Nantaise (n=1), non précisé (n=2))
Marche à pied/ trail/ course à pied	6 (15)	Randonnée ou marche à pied (n=4) Trail en rivière près du lac de Grand Lieu (n=1) Autre (n=1) (Marche en rizière en Asie du Sud Est)	
Pêche	6 (15)	Dans la région de Marais (n=1), non précisé (n=5)	
Chasse	5 (13)	Chasse du ragondin (n=2)	
Canoë-kayak	0		
Jardinage	7 (18)		
Travaux d'entretien	5 (13)	Entretien de canalisations (n=2) Nettoyage de toitures / restauration de plafonds (n=2) Non précisé (n=1)	
Bassin extérieur ou puits / collecteur d'eaux de pluie au domicile	5 (13)		

Eaux stagnantes à proximité du domicile	3 (8)	
Contact avec les animaux	21 (53)	Rongeurs N =10 (25) Rats (n=4), ragondins (n=2), souris (n=1), mulots (n=1), non précisé (n=4)
		Ovins N=3
		Caprins N=2
		Volailles N=6
		Chiens N=7
		Porcins N=2
		Bovin (N=1), lapin (N=1), chat (N=1), canard (N=1), cheval (N=1)
Morsure	0	
Sans domicile fixe	0	

* Canyoning en Ardèche (n=1), canyoning en Auvergne (n=1), canyoning au Costa Rica (n=1), baignade en eau douce en Guadeloupe (n=1), baignade dans le Sud de la France (n=2), baignade près de Tours (n=1)

Entre août et octobre 2014, 11 cas sont survenus (28%), dont 2 contractés hors de la région (un en Ardèche, un en Auvergne). Sept patients sur neuf étaient vendéens, mais les lieux de résidence étaient répartis sur l'ensemble du département, comme le montre la **figure 6**.

Les expositions retrouvées, détaillées dans le **tableau 5**, étaient diverses.

Tableau 5 - Facteurs d'exposition retrouvés chez les 9 cas contractés en Loire-Atlantique et en Vendée entre août et octobre 2014

Lieu de résidence	Exposition retrouvée
85450 Moreilles	Chasse des ragondins
85480 Fougéré	Pêche des écrevisses, contact avec les rongeurs
85170 Les Lucs sur Boulogne	Entretien de cages de perdrix avec déjections de rongeurs, pêche dans la région de Marais
85190 Aizenay	Consommation d'eau de puits, point d'eau stagnante à 500 mètres du domicile
85320 Château Guibert	Contact avec des déjections d'animaux sauvages en rangeant du bois, présence d'une mare dans le jardin
85150 St Georges de Pointidoux	Contact avec caprins et ovins
85110 Monsireigné	Exposition aux fientes de rongeurs lors de la réfection d'un plafond
44521 Couffé	Consommation d'eau du puits, a soigné un chien fébrile (vétérinaire)
44390 Les Touches	Chute dans la Sèvre Nantaise

Figure 6 - Lieu de résidence des 9 cas contractés en Loire-Atlantique et en Vendée entre août et octobre 2014



Prise en charge

Le délai médian entre le début des symptômes et le premier contact médical était de trois jours (IQ 1.5-4 ; min-max 0-7).

Les motifs de consultation les plus fréquents étaient la fièvre (90%), des troubles digestifs (23%), des myalgies (18%), une altération de l'état général (15%). Ils sont détaillés dans le **tableau 6**.

Vingt-cinq patients ont consulté en ambulatoire en premier lieu (63%), dont vingt-trois chez un médecin généraliste. Quatorze patients (35%) ont consulté d'emblée aux urgences.

L'âge médian des patients qui consultaient leur médecin généraliste était de 43 ans. Celui des patients qui consultaient d'emblée aux urgences était de 62 ans.

Tableau 6 - Premier contact médical chez les patients de l'étude

	Détails	N (%)
Délai entre le début des symptômes et le premier contact médical (jours)	Médiane (Interquartile 25-75)	3 (1.5–4)
	Min – Max	0-7
Motifs de consultation (initiale)	Fièvre	36 (90)
	Troubles digestifs	9 (23)
	Myalgies	7 (18)
	AEG	6 (15)
	Douleur abdominale	3 (8)
	Dyspnée	3 (8)
	Autre	13

Premier contact médical	Ambulatoire	25 (62.5)	Médecin généraliste	23 (58)
			SOS médecins	1
			Gastro-entérologue	1
	Hospitalier	15 (37.5)	Urgences	14 (35)
			Hospitalisation en psychiatrie (tentative de suicide par immersion dans la Loire)	1

Tous les patients de l'étude ont été hospitalisés au moins une nuit. Trente-sept patients (93%) sont passés par les urgences.

Le délai médian entre le début des symptômes et l'hospitalisation était de 4 jours (IQ 2-5 ; min-max 0-8). Les patients étaient le plus souvent hospitalisés dans les 24 heures après le premier contact médical (délai médian 0 jours ; IQ 0-1.5 ; min-max 0-6).

Sept patients (18%) avaient reçu une antibiothérapie avant la prise en charge hospitalière.

Le motif d'hospitalisation le plus fréquent était une fièvre sans point d'appel (25%). Les autres motifs sont détaillés dans le **tableau 7**.

Quinze patients (38%) ont été admis en réanimation d'emblée après leur passage aux urgences.

Tableau 7 – Prise en charge hospitalière chez les patients de l'étude

	Détails	N (%)
Passage par les urgences	37 (93)	
Antibiothérapie antérieure à la prise en charge hospitalière	Amoxicilline	4
	Amoxicilline – Ac. Clav	1
	Ceftriaxone	1
	Roxithromycine	1
Délai entre le début des symptômes et l'hospitalisation (en jours)	Médiane (IQ 25-75)	4 (2-5)
	Min-Max	0-8
Délai entre le premier contact médical et l'hospitalisation (en jours)	Médiane (IQ 25-75)	0 (0-1.5)
	Min-Max	0-6
Motif d'hospitalisation notifié dans le dossier	Fièvre sans point d'appel	10 (25)
	Sepsis sévère	3 (8)
	Choc septique	6 (15)

	Fièvre et anomalie biologique	3 (8)
	Fièvre au retour de voyage	3 (8)
	AEG fébrile	2 (5)
	Suspicion de leptospirose	1 (3)
	Autre	11 (28)
	NR	1 (3)
Service d'hospitalisation initial	Réanimation	15 (37.5)
	Médecine	25 (62.5)

La leptospirose était suspectée dès la prise en charge initiale pour 15 patients (38%). Le diagnostic était évoqué par un médecin généraliste chez 4 des 25 patients ayant consulté en ambulatoire au préalable.

Le délai médian entre le début des symptômes et l'évocation du diagnostic était de 5 jours (IQ 3-6, min-max 2-19). Les délais et modalités de l'évocation du diagnostic sont détaillés dans le **tableau 8**.

Les diagnostics différentiels les plus fréquemment évoqués à la prise en charge initiale étaient les suivants : sepsis sévère sans point d'appel (n=10), pneumopathie (n=8), infection intra-abdominale (n=8), méningite (n=6), infection urinaire (n=5), virose (n=4), paludisme (n=3), arbovirose (n=5).

Tableau 8 – Modalités de l'évocation du diagnostic chez les patients de l'étude

	Détails	N (%)
Diagnostic de leptospirose évoqué à la prise en charge initiale	15 (38%)	Hospitalière N=11/40
		Ambulatoire N= 4/25 (16%)
Spécialité du médecin qui a évoqué le diagnostic	Infectiologue	14 (35)
	Réanimateur	11 (28)
	Urgentiste	3 (8)
	Médecin généraliste	4 (10)
	Gastro-entérologue	3 (8)
	Interniste	3 (8)
Délai entre le début des symptômes et l'évocation du diagnostic (en jours)	Médiane (IQ 25-75)	5 (3-6)
	Min-Max	2-19
Délai entre le premier contact médical et l'évocation du diagnostic (en jours)	Médiane (IQ 25-75)	2 (1-3)
	Min-Max	0-16
Délai entre le début d'hospitalisation et l'évocation du diagnostic (en jours)	Médiane (IQ 25-75)	1 (0-2)
	Min-Max	0-10

Diagnostiques différentiels évoqués à la prise en charge initiale (plusieurs diagnostics différentiels pouvaient être évoqués chez le même patient)	Sepsis sévère ou choc septique sans point d'appel	10 (25)
	Pneumopathie	8 (20)
	Infection intra-abdominale	8 (20) Sigmoïdite (n=2), cholécystite (n=3), angiocholite (n=2), colite infectieuse (n=1)
	Méningite	6 (15)
	Infection urinaire	5 (13)
	« Virose »	4 (10)
	Arbovirose	5 (13)
	Hépatite virale	3 (8)
	Paludisme	3 (8)
	Fièvre Q	2 (5)
	Spondylodiscite (n=1), angine (n=1), pancréatite (n=1), grippe (n=1), mononucléose infectieuse (n=1), yersiniose (n=1), amibiase (n=1), fièvre thyphoïde (n=1), bilharziose (n=1), microangiopathie thrombotique (n=3), « maladie auto-immune » (n=2), maladie de Horton (n=1), fièvre paranéoplasique (n=1), syndrome lymphohistiocytaire (n=1), syndrome de Guillain Barré (n=1), hépatite médicamenteuse (n=2), décompensation d'une hépatopathie chronique (n=1)	

La **figure 7** résume les différents délais de prise en charge de patients après le début des symptômes. Les boîtes à moustache représentent les extrêmes, interquartiles, et médianes (trait épais) des différents délais de prise en charge des patients.

Figure 7 – Délais de prise en charge après le début des symptômes des patients

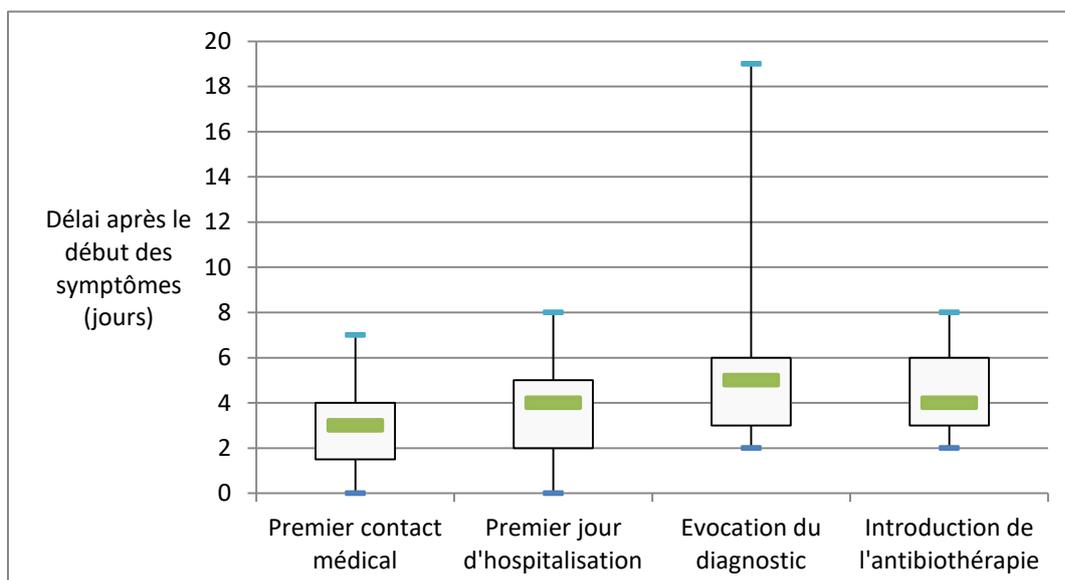


Tableau clinique et biologique

Quatre-vingt-quinze pour cent des patients ont été fébriles, avec des frissons rapportés dans un tiers des cas.

Les caractéristiques cliniques et paracliniques des cas sont rapportées dans le **tableau 9**.

La fièvre était fréquemment associée à un syndrome douloureux, avec des arthro-myalgies chez 29 patients (73%), des céphalées chez 17 patients (43%), des douleurs abdominales chez 16 patients (40%).

Un ictère était constaté chez 16 patients (40%), dont 6 pour lesquels il est apparu en cours d'hospitalisation.

Des signes hémorragiques ont été mis en évidence chez 5 patients (dès la prise en charge initiale dans 3 cas, au décours dans 2 cas).

Parmi les signes apparus en cours d'hospitalisation, les plus fréquents étaient les signes respiratoires (dyspnée (n=4), toux (n=2)), neurologiques (confusion (n=4), céphalée (n=2)), et digestifs (ictère (n=6), douleur abdominale (n=3), diarrhée (n=3)).

Tableau 9 – Caractéristiques cliniques et radiologiques des patients

		A la prise en charge initiale		Total N (%)	
Signes généraux	Fièvre	Fièvre « déclarative » (interrogatoire)	37/40	38 (95)	
		Température >38°C à l'admission	22/34	J1 des symptômes	30/38 (79)
				J2	3/38
		Hypothermie <36°C à l'admission	2/34	J3	4/38
	J4			1/38	
	Frissons	13	13 (33)		
	Asthénie	28	28 (70)		
Anorexie	14	14 (35)			
Perte de poids	2	2 (5)			
Signes neurologiques	Confusion	1	5 (13)		
	Convulsion	0	0		
	Céphalée	15	17 (43)		
	Rigidité nucale	5	6 (15)		
	Anomalie des paires crâniennes	1 (paralysie oculomotrice)	1		

Signes cardio-respiratoires	Douleur thoracique	1	2 (5)
	Dyspnée	6	10 (25)
	Toux	8	10 (25)
	Hémoptysie	1	1
	Anomalie auscultatoire	9	12 (30)
	Anomalies à la radiographie thoracique (a)	8/26	10/26 (38)
	Anomalies au scanner thoracique (b)		7/18 (39)
	Anomalies ECG (non connues) (c)	8/26	8/26 (31)
	Anomalies ETT		3/9 (Aspect de myocardite (n=2) Cardiopathie hypertrophique (n=1))
Signes digestifs	Diarrhée	9	12 (30)
	Nausées / vomissement	20	22 (55)
	Douleur abdominale	13	16 (40)
	Ictère	10	16 (40)
	Hépatomégalie	1	1
	Anomalies à l'échographie abdominale (d)	5/22	17/32 (53)
	Anomalies au scanner abdominal (d)	10/20	
Douleurs	Arthro-myalgies	29	29 (73)
	Lombalgies	6	6 (15)
Signes hémorragiques	Hémorragie extériorisée	3	5 (13) (épistaxis (n=1), hémoptysie (n=1), rectorragie (n=1), méléna (n=1), rectorragie (n=1))
	Purpura	2	2 (5)
Signes cutanés	Eruption cutanée	2	3 (8)
Autres	Conjonctivite	1	1
	Odynophagie	2	2 (5)
	Dysphonie	1	1

Bandelette urinaire	Protéines	15/19	15/19 (79)
	Sang	14/19	14/19 (74)

- (a) Anomalies à la radiographie thoracique : condensation(s) alvéolaire(s) (n=3/26), anomalie interstitielle (n=1/26), syndrome alvéolo-interstitiel (n=6/26)
- (b) Anomalies au scanner thoracique : condensations(s) alvéolaire(s) (n=2/18), syndrome alvéolo-interstitiel (n=3/18), pleurésie (n=1/18), épanchement pleural bilatéral minime (n=2/18)
- (c) Anomalies ECG : troubles du rythme (n=4/26), troubles de repolarisation (n=1/26), troubles de conduction (n=2 /26), aspect de myocardite (n=1/26), *ECG anormal mais non modifié* (n=3/26)
- (d) Anomalies à l'imagerie abdominale : hépatosplénomégalie (n=10/32), atteinte biliaire (n=3/32), ascite (n=1/32), aspect de colite (n=2/32), autre (n=1/32)

Neuf patients ont eu un bilan biologique en ville avant l'admission à l'hôpital. On peut noter que dans 5 cas, les patients présentaient un tableau clinique peu spécifique, et étaient adressés aux urgences par le médecin vu en ambulatoire pour des anomalies biologiques (thrombopénie, insuffisance rénale, hépatite principalement).

Le **tableau 10** résume les caractéristiques biologiques des patients.

Tableau 10 – Caractéristiques biologiques des patients à l'admission et au cours du séjour

	Valeur à l'admission N (%)	Valeur extrême sur l'ensemble du séjour
Hémoglobine (g/dL)*	13,7 (11,7-14,6)	
Leucocytes (G/L)*	9,4 (7-12)	
Lymphocytes (G/L)*	0,4 (0,3-0,6)	
Plaquettes (G/L)*	88,5 (63-130)	68 (26-115)
Plaquettes < 150 G/L	31/39 (79%)	33/39 (85%)
Plaquettes < 100 G/L	21/39 (54%)	27/39 (69%)
TP < 70%	5/22 (23%)	
CRP (mg/L) *	213 (186-292)	
PCT (µg/L) *	2 (1,4-6,9)	
Créatinine (µmol/L)*	118 (87-233)	158 (104-425)
Bilirubine totale (mmol/L)*	17 (10-52)	31 (15-63)
ALAT > 2N	13/38 (34%)	22/39 (56%)
ASAT > 2N	15/38 (43%)	22/39 (56%)
ASAT et/ou ALAT > 10N	5/38 (14%)	5/39 (13%)
Pleïocytose LCS (>5 éléments/mm ³)	3/7 **	

* médiane (IQ 25-75)

** Formule : prédominance de PNN (n=2), non disponible (n=1))

Dix-huit patients (45%) présentaient des critères de gravité, onze d'emblée à l'admission hospitalière (28%), et sept secondairement (après au moins 12 heures de prise en charge hospitalière).

On retrouvait chez l'ensemble de ces 18 patients une défaillance hémodynamique. Une défaillance respiratoire était rapportée pour 9 patients (23%), et une défaillance neurologique pour 3 d'entre eux.

Modalités diagnostiques de la leptospirose

La PCR a été réalisée chez 35 patients (88%). Parmi eux, 16 patients ont eu une PCR sanguine et urinaire, 17 une PCR sanguine seule, 1 une PCR urinaire seule, 1 une PCR sanguine et sur le LCS (**tableau 11**).

Le délai médian de réalisation de la PCR après le début des symptômes était de 6 jours (IQ 4-7 ; min-max 3-9). Aucune PCR n'a été réalisée au-delà du 10^e jour des symptômes.

Un test de recherche des IgM (ELISA) a été réalisé au moins une fois chez 25 patients (63%).

Le délai médian de réalisation du premier test ELISA était de 8 jours (IQ 7-11 ; min-max 5-24).

Seul un test a été réalisé avant le 6^e jour des symptômes.

Le test ELISA a été répété chez 6 patients (à deux reprises chez l'un d'entre eux), et une séroconversion a été objectivée chez 3 d'entre eux. Chez les 3 autres, le premier test était déjà positif, la répétition du test a permis de montrer une élévation du titre d'anticorps.

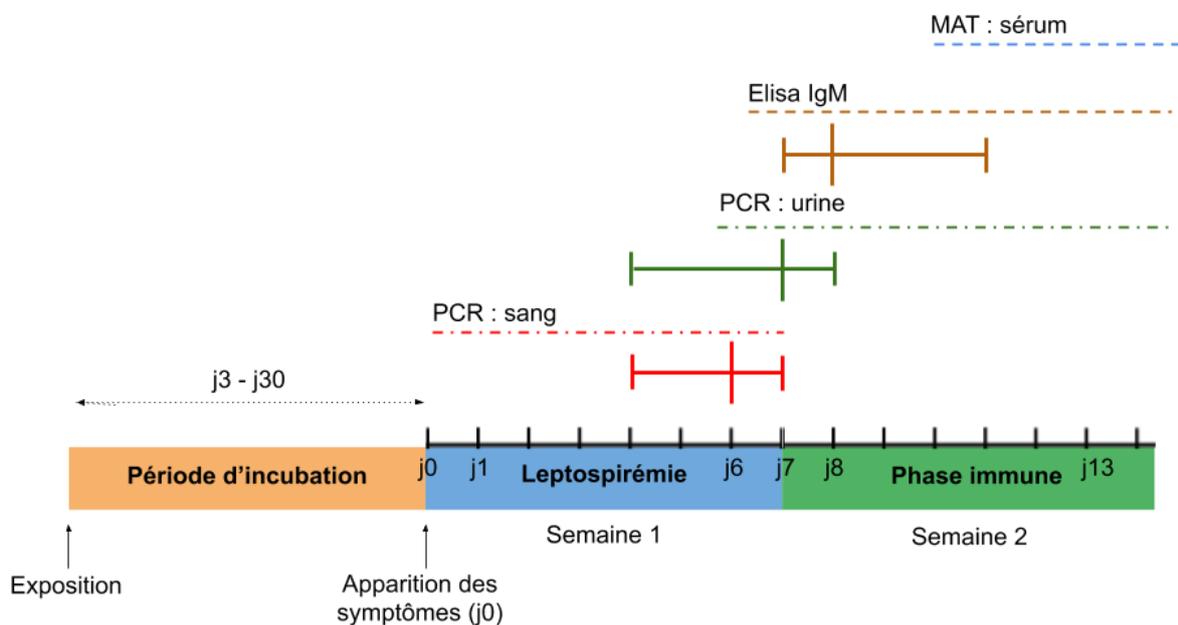
La réalisation d'un test MAT a été notifiée dans le dossier pour seulement 2 patients. Le résultat était disponible pour un seul de ces patients, et il s'agissait d'une souche de sérotype Louisiana.

Tableau 11 – Tests diagnostiques de la leptospirose

		N (%)	
Tests PCR positifs		Sang	23/36 (64)
		Urines	5/17 (29)
		LCS	1/1
Délai de réalisation de la première PCR sanguine après le début des symptômes (jours)		Médiane (IQ 25-75)	6 (4-7)
		Min-Max	3-9
Délai de réalisation de la première PCR urinaire après le début des symptômes (jours)		Médiane (IQ 25-75)	7 (4-8)
		Min-Max	3-10
Délai de réalisation du premier test ELISA après le début des symptômes		Médiane (IQ 25-75)	8 (7-11)
		Min-Max	5-24
Résultats ELISA	Première sérologie positive	14/25 (56)	
	Première sérologie limite	2/25	
	Première sérologie négative	7/25	
	Résultat non disponible	2/25	
	Séroconversions	3/6	

La **figure 8** représente la répartition temporelle des tests réalisés chez les patients de l'étude, mise en rapport avec la cinétique de la maladie, d'après une figure de Bourhy et al (22). La présence théorique des leptospires dans le sang est représentée par un trait rouge pointillé, dans les urines par un trait vert pointillé. L'apparition d'anticorps IgM dans le sang, détectables par ELISA, est matérialisée par un trait marron pointillé. Le test de micro-agglutination MAT se positive plus tardivement (trait bleu pointillé). Les traits verticaux représentent les médianes et interquartiles de réalisation des différents tests diagnostiques chez les patients de l'étude.

Figure 8 – Répartition temporelle des tests diagnostiques réalisés chez les patients de l'étude, en fonction de l'histoire naturelle de la leptospirose, figure adaptée de Bourhy et al. (22)



Traitement

Trente-cinq patients (88%) ont reçu une antibiothérapie.

Le délai médian d'introduction de l'antibiothérapie après le début des symptômes était de 4 jours (IQ 3-6 ; min-max 2-8).

Vingt-trois patients ont reçu des antibiotiques dès l'admission à l'hôpital.

Treize des quinze patients chez qui le diagnostic de leptospirose était évoqué ont reçu une antibiothérapie lors de la prise en charge initiale.

Chez les 10 autres patients, l'antibiothérapie était administrée de manière empirique, et/ou pour traiter les affections évoquées à l'admission.

L'antibiothérapie a été introduite dès l'admission chez tous les patients qui présentaient des critères de gravité.

Quatorze patients étaient déjà sous antibiotiques lorsque le diagnostic a été évoqué (35%).

Quand ce n'était pas le cas, dans 19 cas sur 21, l'antibiothérapie était introduite dans les 24 heures après l'évocation du diagnostic (médiane 0 jours, IQ 0-0 ; min-max 0-6).

L'antibiothérapie a été débutée plus de 24 heures après l'évocation du diagnostic chez deux patients. Dans un cas, il s'agissait d'un tableau de céphalée et douleur abdominale fébriles avec diarrhées chez un homme de 61 ans, sans signes de gravité. Le diagnostic a été évoqué après un jour d'hospitalisation, l'antibiothérapie a été introduite après 4 jours d'hospitalisation, après réception du résultat positif de la PCR.

L'autre patient était un homme de 67 ans, pêcheur, présentant un tableau de vomissements fébriles avec insuffisance rénale aigue. Le diagnostic a été évoqué par son médecin généraliste le deuxième jour des symptômes, il a été adressé aux urgences, est retourné à son domicile. Il a été de nouveau admis aux urgences puis en réanimation devant une dégradation clinico-biologique, au septième jour des symptômes, et l'antibiothérapie a été débutée.

Les modalités de l'antibiothérapie sont détaillées dans le **tableau 12**.

Le traitement de première ligne était une céphalosporine de troisième génération dans la majorité des cas (28 patients, 80%), de l'amoxicilline chez 5 patients (14%), une cycline chez 2 patients (6%).

L'antibiothérapie était introduite à visée « anti-leptospirose » (c'est-à-dire notifiée comme tel dans le dossier), dans 14 cas (40%).

L'antibiothérapie a été adaptée secondairement chez 10 patients, par de l'amoxicilline dans 8 cas et de la doxycycline dans 2 cas.

Les autres molécules utilisées ont été choisies pour traiter les diagnostics différentiels évoqués, ainsi que les éventuelles complications.

La durée médiane de traitement était de 10 jours, avec des durées voisines pour les formes graves (10 jours) et non graves (9 jours).

Tableau 12 – Modalités de l'antibiothérapie chez les 35 patients traités par antibiotiques

		N (%)
Délai d'introduction après le début des symptômes (jours)	Médiane (IQ 25-75)	4 (3-6)
	Min-Max	2-8
Délai d'introduction après la prise en charge initiale hospitalière (jours)	Médiane (IQ 25-75)	0 (0-1)
	Min-Max	0-5
Délai d'introduction après l'évocation du diagnostic (jours)	Patients déjà sous antibiotiques lorsque le diagnostic est évoqué	N=14 (35%)
	Médiane (IQ 25-75)	0 (0-0)
	Min-Max	0-6

Classe thérapeutique reçue en première ligne	C3G		28/35 (80)
	Amoxicilline		5/35 (14)
	Aminoside		10/35 (29)
	Macrolide		9/35 (26)
	Imidazolé		5/35 (14)
	Cycline		2/35 (6)
	Autre		Fluoroquinolone (1/35), Oxalizinone (1/35)
Classes thérapeutiques reçues au cours des dix premiers jours de prise en charge	C3G		30/35 (86)
	Amoxicilline		13/35 (37)
	Pipéracilline-Tazobactam		3/35 (9)
	Macrolide		11/35 (31)
	Aminoside		12/35 (34)
	Imidazolé		7/35 (20)
	Cycline		4/35 (11)
	Autre		Cloxacilline (1/35), Oxalizinone (2/35), Fluoroquinolone (1/35), Carbapénème (1/35), Bactrim (1/35)
Durée (jours)	Population entière	Médiane (IQ 25-75)	10 (8-10)
		Min – Max	1-15
	Formes graves	Médiane (IQ 25-75)	10 (8-10)
		Min* – Max	1-14
	Formes non graves	Médiane (IQ 25-75)	9 (8-10)
		Min – Max	3-15
Réaction de Jarisch-Herxheimer	1 (patient traité par C3G)		

*2 patients décédés rapidement ont par conséquent reçu une antibiothérapie de courte durée, respectivement de 1 et 2 jours.

Cinq patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie (13%).

L'âge médian de ces patients était de 42 ans (IQ 34-43 ; min-max 30-75). Ils ne présentaient pas de critères de sévérité. Le diagnostic était évoqué chez eux après une médiane de 1.5 jour d'hospitalisation (min-max 0-3).

Le diagnostic a été confirmé biologiquement après guérison spontanée pour les 5 patients.

Quatre d'entre eux avaient été hospitalisés en infectiologie. La durée médiane d'hospitalisation de ces patients était de 4 jours (IQ 3-8 ; min-max 3-8).

Evolution

Au total, 22 patients (55%) ont séjourné en soins intensifs ou réanimation (15 ont été admis directement au décours de la prise en charge aux urgences, 7 secondairement, c'est à dire après 12 heures de prise en charge hospitalière). L'âge médian des patients admis en soins intensifs ou réanimation était identique à celui de l'ensemble de l'échantillon, c'est-à-dire de 57.5 ans (IQ 32.5-38.5 ; min-max 19-81). La durée de séjour médiane était de 4 jours (IQ 3-10 ; min-max 2-24).

Dix-sept patients (43%) ont nécessité l'administration de drogues vaso-actives, 5 (13%) des séances d'épuration extra-rénale, 8 (20%) une ventilation mécanique.

La durée d'hospitalisation médiane était de 8 jours (IQ 5-12 ; min-max 2-39).

Quatre patients sont décédés (10%). Ils étaient tous hospitalisés en réanimation.

Le taux de mortalité en réanimation était de 18%.

Ces 4 patients étaient des hommes, l'âge moyen était de 70.5 ans. Le délai médian de consultation après le début des symptômes chez ces patients était de 3.5 jours, alors qu'il était de 3 jours pour l'ensemble de la population. Le délai médian entre le premier contact médical et l'évocation du diagnostic était de un jour. Les tableaux cliniques sont résumés dans le **tableau 13**. Une antibiothérapie efficace (Ceftriaxone) avait été introduite d'emblée pour trois d'entre eux (après 24 heures d'hospitalisation chez le quatrième, apyrétique initialement, avec un tableau neurologique peu évocateur).

Tableau 13 - Vignettes cliniques des 4 patients décédés

Homme de 74 ans, tableau initial de myalgies non fébriles avec déficit musculaire proximal, déficit des paires crâniennes. Consultation aux urgences à J4 des symptômes. Aggravation au cours des premières 24 heures d'hospitalisation, transfert en réanimation, insuffisance rénale aigue anurique, myocardite fulminante et choc cardiogénique conduisant au décès 48h après l'admission.
Homme de 73 ans, tableau de douleur abdominale fébrile avec ictère. Consultation du médecin traitant à J2 des symptômes qui l'adresse aux urgences. Etat de choc à l'admission. Dégradation respiratoire en réanimation, hémothorax, puis colite ischémique. Décès après un séjour de 16 jours en réanimation.
Homme de 53 ans, tableau d'altération de l'état général non fébrile, avec ictère et vomissements, dyspnée. Consultation aux urgences à J4 des symptômes. Dégradation respiratoire et neurologique aux urgences nécessitant une intubation. Arrêt cardio-respiratoire quelques minutes après l'admission en réanimation.
Homme de 81 ans, tableau d'altération de l'état général fébrile avec myalgies, anurie, ictère. Consultation aux urgences à J3 des symptômes. Dégradation respiratoire en réanimation. Décès après 10 jours d'hospitalisation en réanimation.

Suivi

Vingt-et-un patients (sur les 36 patients survivants) ont été revus en consultation d'infectiologie à distance pour la leptospirose (58%).

Des tests sérologiques ont été réalisés à distance de l'hospitalisation chez 9 patients (25%).

Dans 2 cas, le diagnostic n'avait pas été évoqué en hospitalisation et il s'agissait du premier test.

Dans 7 cas, il s'agissait de patients chez qui la PCR réalisée à la prise en charge initiale était revenue négative. Pour 2 de ces 7 patients, aucun test ELISA n'avait été réalisé en hospitalisation ; pour 2 autres, le test ELISA initial était négatif et la répétition du test a permis d'objectiver une séroconversion ; pour 3, le test ELISA initial était positif. La sérologie a été répétée à deux reprises chez un de ces patients pour identifier le sérotype.

Discussion

Aspects épidémiologiques

Le profil des patients est marqué par une moyenne d'âge élevée (53.2 ans), la moyenne d'âge des patients en France métropolitaine étant de 45 ans (14), avec une proportion importante de retraités (45%). De manière comparable aux données de la littérature, la maladie touche en grande majorité les hommes.

Le **tableau 14** compare les aspects épidémiologiques décrits dans les études menées en France métropolitaine ces dernières années.

Facteurs d'exposition

On retrouvait une exposition professionnelle chez 21% des patients, ce qui est proche des résultats des autres études menées en métropole, à l'exception de l'étude normande (23), où une exposition professionnelle était retrouvée chez 52% des patients (**tableau 14**).

A noter que chez les personnes exposées professionnellement, vivant pour la plupart en milieu rural, il est difficile de déterminer si la contamination est en lien avec une exposition professionnelle ou avec une autre activité à risque.

Parmi les 18 patients retraités de l'étude, 6 étaient retraités d'une profession exposée, dont 5 anciens agriculteurs, pour lesquels on peut supposer qu'ils vivent dans un milieu à risque, en gardant potentiellement une activité.

La leptospirose peut être reconnue au titre de maladie professionnelle. Nous nous sommes interrogés sur la proportion de cas déclarés. Entre 2014 et 2018, une seule demande de reconnaissance en maladie professionnelle a été enregistrée par la CPAM de Loire-Atlantique, deux par la CPAM de Vendée. Les deux patients vendéens n'étaient pas des patients de notre étude. Nous n'avons en revanche pas pu obtenir de données de la Mutualité Sociale Agricole, chez qui un certain nombre de patients exposés de l'étude sont probablement assurés.

Il n'a pas été mis en évidence de cluster lié à des événements ou à des clubs sportifs. En 2016, 14 cas groupés de leptospirose avaient été identifiés parmi les membres des clubs de canoë-kayak d'Ille-et-Vilaine (3).

Aucun cas n'a été mis en lien avec la pratique du kayak dans notre étude, alors qu'il s'agissait du premier facteur de risque dans l'étude rennaise de 2005 (10). Nous n'avons pas retrouvé de données à ce sujet, mais peut-être pratique-t-on moins le canoë-kayak dans nos régions. Une autre hypothèse pourrait être le fait que les zones de pratique du kayak en Loire-Atlantique et en Vendée soient moins propices à la contamination.

Les activités à risques retrouvées sont identiques à celles retrouvées classiquement, et décrites dans un rapport déjà ancien documentant les expositions des cas entre 1988 et 2003, à savoir la baignade (30%), et la pêche (18%) (24). Le **tableau 14** rapporte les expositions retrouvées dans les études récentes menées en France métropolitaine.

Du fait du caractère rétrospectif, le taux d'exposition aux animaux est incertain, et peut-être sous-estimé, mais il était notifié pour 53% des cas. Avec les activités récréatives, c'est un des facteurs les plus fréquemment retrouvés en France et dans les zones tempérées (22,24). A noter que les bactéries peuvent infecter la quasi-totalité des mammifères, et même quelques batraciens (25).

Dans l'étude, il était retrouvé un contact avec des rongeurs chez 25% des cas. A noter que dans l'étude normande (23) où les patients étaient contactés par téléphone a posteriori pour s'enquérir de leurs expositions, ce taux était de 75%. De même, il était difficile de distinguer un contact direct avec les rongeurs, ou bien la présence d'un environnement souillé par les rongeurs. Il est rapporté dans une étude que la simple vision des rongeurs dans l'environnement proche constitue un facteur de risque de contracter la maladie (26). Aucun patient n'a rapporté avoir de rongeur « de compagnie », identifié par une étude comme source potentielle de la maladie, en France notamment (27).

Plusieurs études se sont intéressées à la prévalence de la leptospirose chez les espèces d'élevage (28,29), pour lesquels un contact a été noté chez 20% des patients dans notre étude, notamment chez les ovins et bovins (30,31). Une étude menée en Equateur dans des zones rurales, a montré une prévalence de la maladie nettement supérieure chez les bovins et les porcins, par rapport aux rongeurs (32). Si les rongeurs constituent le réservoir majeur de la maladie, en zone rurale, les espèces d'élevage jouent probablement un rôle important dans le maintien des leptospires. Ces animaux pourraient être une source importante de contamination chez les patients de notre étude.

Concernant la répartition temporelle, on retrouve une classique prédominance des cas en été et au début de l'automne, notamment au cours de l'année 2014. Ceci peut s'expliquer par des circonstances climatiques favorables (pluviométrie et ensoleillement excédentaire). Le lien entre pluviométrie et recrudescence des cas a été clairement établi dans les zones tropicales. Dans les zones tempérées, on évoque plutôt le réchauffement des zones d'eau douce et l'augmentation de la pratique d'activités de loisirs à risque pour expliquer la saisonnalité de la maladie (6,22,33).

Le nombre de cas important observé entre août et octobre 2014 (11 cas, dont 9 contractés dans la région) peut être mis en lien avec les données météorologiques de l'été 2014 en Pays de Loire (34).

En effet, il a été noté une pluviométrie très importante, avec un excédent dépassant 50% par rapport aux normales au cours des mois d'été, et un ensoleillement excédentaire de 10% pour le sud des Pays de Loire sur l'année (avec un excédent de 30 à 40% au mois de septembre).

Tableau 14 – Récapitulatif des résultats des séries françaises descriptives des 15 dernières années

Etude	Jauréguiberry et al., 2005	Abgueguen et al., 2008	Estavoyer et al., 2013	Watrin et al., 2014	Vibert et al., 2020
Lieu d'étude – durée	CHU Rennes 1992-2002	CHU Angers 1995-2005	CHU Besançon 1994-2008	Normandie 2010-2014	Loire-Atlantique et Vendée 2014-2018
Nombre de cas Critères diagnostiques	N=34 MAT > 1/100 – ELISA > 1/400	N=62 Culture ou PCR positive, sérocon- version MAT, IgM positive	N=77 PCR positive ou MAT positif (> 1/400 ou sérocon- version)	N=46 MAT positif (seuil > 1/100)	N=40
Age moyen	43 ans	45 ans	42 ans	50 ans	53 ans
Sex ratio H/F	4.6/1	9/1	19/1	10/1	5.7/1
Cas importés	6%	0	5%	11%	7.5%
Exposition professionnelle	Non précisé	19%	28.6%	54%	21%
Facteurs d'exposition autres que professionnels	Canoe-kayak (26%) Chasse ou pêche (18%) Baignade (12%)	Activité aquatique (42%)	Activité aquatique (50.6%), dont canoe-kayak (10%) Travaux d'entretien (11.7%)	Environnement aquatique (57%) Activité de plein air (70%) Activité nautique (17%) Expositions aux rongeurs (70%)	Baignade (30%) Chasse ou pêche (22.5%) Marche à pied (15%) Jardinage (17.5%) Travaux d'entretien (12.5%)
Délai moyen début des symptômes – hospitalisation	4 jours	Non précisé	4 jours	Non étudié (étude épidémiologique)	3.9 jours

Hospitalisation en réanimation – dialyse	15%	19 % - 10 %	10% - 3%	Non étudié	55%
Létalité	0	0	n=1/77	Non étudié	n=4/40
Administration d'antibiotiques	80%	93.5%	97.4%	Non étudié	87.5%
Délai médian introduction antibiothérapie après le début des symptômes	Non précisé	5.6 jours		Non étudié	4 jours
Molécule	Bétalactamine (60%)	Amoxicilline seule (50%) Pénicilline G (22%) Pénicilline seule ou en association (74%)	Amoxicilline (61%) C3G (33%) Monothérapie amoxicilline ou C3G (70%)	Non étudié	C3G (86%) Amoxicilline (37%)
Durée moyenne de l'antibiothérapie	Non précisé	Non précisé	Amoxicilline : 11.5 jours Ceftriaxone : 4 jours	Non étudié	9.6 jours

Tableau clinique et gravité

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients étaient sensiblement identiques à celles décrites dans la littérature et dans les autres études françaises. On peut noter qu'hormis l'ictère, la plupart des signes cliniques étaient présents dès l'admission hospitalière.

Notre étude a recensé 45% de formes graves, et une létalité de 10%. Ces taux sont supérieurs à ceux d'autres études, menées en métropole (**tableau 14**) comme dans les départements ultramarins (35). Une revue de la littérature de 80 études à l'échelle mondiale a en effet rapporté une létalité de 6% (1). Ces chiffres élevés sont à mettre en rapport avec l'âge élevé des patients de notre cohorte (âge médian de 57.5 ans, en réanimation comme en médecine), identifié dans plusieurs études comme un facteur associé au décès (7,22).

Le taux de mortalité en réanimation dans notre étude était de 18%, contre 8.8% dans l'étude Leptoréa, étude rétrospective multicentrique des cas de leptospiroses hospitalisés en USC ou en

réanimation en France entre 2012 et 2016 chez 147 patients (8). L'âge médian des patients dans l'étude Leptoréa était de 54 ans. Même si la taille de notre échantillon est moindre, la létalité en réanimation dans notre étude est donc particulièrement élevée.

On peut aussi supposer que les formes graves soient explorées de manière plus exhaustive, en réanimation notamment, et par conséquent « sur-représentées ». On peut imaginer que la létalité dans la région soit inférieure, en raison des potentiels cas pris en charge exclusivement en ambulatoire.

Le délai médian entre le début des symptômes et l'hospitalisation était identique à celui de deux autres séries françaises (7,10). Ceci laisse supposer l'absence de retard de prise en charge évident chez les patients de notre étude.

L'antibiothérapie avait été introduite d'emblée à la prise en charge initiale chez tous les patients de l'étude qui présentaient des critères de gravité. Dans la plupart des cas, l'antibiothérapie précoce liée à la suspicion d'autres pathologies limitait le retard thérapeutique.

A noter que dans une étude réunionnaise de 2015 s'intéressant aux déterminants du délai thérapeutique, les deux facteurs associés à un délai thérapeutique allongé étaient la survenue de la maladie en dehors de la période épidémique, et le fait de consulter son médecin généraliste en premier lieu, mais aucun critère socioéconomique ou démographique n'était retrouvé (36). L'association entre le fait de consulter un médecin généraliste en premier lieu et le délai thérapeutique allongé était mise en lien avec la clinique initiale pauvre et aspécifique de la maladie, et le fait que les tests diagnostiques ne sont pas réalisés en laboratoire de ville à La Réunion. Le contexte et l'organisation du système de soins dans notre région différent, mais on peut noter que dans notre étude, 5 patients présentant un état fébrile peu spécifique ont été adressés aux urgences par un médecin de ville pour des perturbations importantes du bilan biologique (thrombopénie, insuffisance rénale, hépatite principalement). Ceci pourrait inciter à la prescription d'un bilan biologique chez les patients présentant des facteurs d'exposition, pour rechercher des arguments en faveur du diagnostic. Ce d'autant qu'un certain nombre d'anomalies biologiques sont identifiées comme des facteurs associés à la gravité de la maladie (9) ou à la mortalité (8,22).

Utilisation des tests de confirmation, et critères diagnostiques

L'utilisation des tests biologiques de confirmation est complexe, et nécessite une bonne connaissance de l'histoire de la maladie, ce qui rend l'identification des cas délicate.

Ces tests doivent être réalisés dans un timing précis, et parfois répétés (37).

Les résultats de l'étude montrent que les tests PCR ont été réalisés dans des délais conformes à ceux préconisés par les recommandations de la HAS (dans les 10 premiers jours des symptômes). Néanmoins, comme représenté ci-dessus sur la **figure 8**, les leptospires sont détectables dans le sang pendant seulement quelques jours, et dans les urines à partir du 7^{ème} jour, soit plus tard que la médiane de réalisation des PCR urinaires dans cette étude. Cependant, différer la PCR peut ne pas être judicieux car elle peut se négativer après quelques jours d'antibiothérapie.

De même, pour les tests ELISA, le délai de prélèvement par rapport au début des symptômes était dans la majorité des cas conforme aux recommandations, mais le test a été répété chez 6 cas, ne

permettant pas de mettre en évidence une éventuelle séroascension ou séroconversion chez d'autres patients. Dans la série rennaise de 2005, seules 47% des sérologies initiales étaient positives (10).

En outre, une antibiothérapie précoce (comme c'est le cas chez la plupart des patients dans cette étude) peut rapidement éliminer la bactérie, et empêcher l'apparition d'anticorps. Ainsi, un certain nombre de prélèvements ont pu être négatifs.

L'ensemble de ces difficultés aboutit à un sous diagnostic très probable. Un certain nombre de patients pour lesquels le contexte épidémiologique et le tableau clinique étaient évocateurs, mais chez qui les tests n'ont pas été réalisés au moment adéquat, ou n'ont pas été répétés, n'ont pu être inclus dans l'étude.

La majorité des patients dans cette étude ont eu un test PCR, test sensible et considéré comme le nouveau gold standard (38).

A noter que sur les 7 patients ayant eu une ponction lombaire, un seul test PCR sur le LCS a été effectué (revenu positif).

Les tests ELISA ont permis d'identifier des cas chez qui la PCR était revenue négative (chez 7 patients) ou bien n'avait pas été réalisée, ainsi que des cas pour lesquels le diagnostic a été évoqué tardivement.

Le principal inconvénient de ce test est son manque de spécificité. Des réactions sérologiques croisées avec un certain nombre d'autres pathogènes (la fièvre Q notamment) ont été mises en évidence (39) (bien qu'il s'agissait dans cette évaluation du test PanBio®, et non Serion®, utilisé dans notre étude). Dans les zones de haute endémie, ce qui n'est pas le cas dans notre région, la spécificité est également affectée par la présence d'anticorps liés à une exposition préalable, à des leptospires environnementales notamment (40).

En 2017, le test ELISA IgM Serion®, utilisé par les laboratoires Biomnis et Cerba, a été évalué par le CNRL, en comparant les résultats des sérums analysés avec le test commercial et avec le test « maison » Pasteur, puis par MAT en cas de discordance. Un certain nombre de discordances pour les tests ELISA Serion positifs avec un taux d'IgM entre 20 et 50 UI/L ayant été rapportées, le CNRL a préconisé une élévation du seuil de positivité à 50 UI/L, et un élargissement de la « zone grise » entre 20 et 50 UI/L (6). Le laboratoire Biomnis a modifié le seuil de positivité dès l'année 2018 (14). Ainsi, 7 patients dont les prélèvements, adressés à Biomnis par le CHU de Nantes en 2018, retrouvaient un taux d'anticorps entre 20 et 50 UI/L, donc douteux, n'ont pas été inclus.

Les critères biologiques utilisés pour inclure les patients dans notre étude sont donc discutables, mais notre région étant une zone de faible endémicité, nous avons décidé d'inclure les patients avec une IgM positive seule et un tableau clinique évocateur, en l'absence de diagnostic différentiel, selon le seuil du laboratoire au moment où le test a été réalisé.

Du fait de ce manque de spécificité, il est recommandé que tout test ELISA douteux ou positif soit adressé au CNRL pour confirmer le résultat par un test MAT. Celui-ci n'étant plus remboursé depuis le changement de nomenclature des actes de la sécurité sociale en 2014, les tests ELISA réalisés par

les laboratoires privés ne sont plus adressés systématiquement au CNRL pour demande de confirmation. Ainsi, un test MAT a été notifié dans le dossier pour seulement 2 patients dans notre étude. Nous n'avons donc pas pu utiliser les critères MAT pour la définition des cas, bien qu'il s'agisse d'une technique de référence, et qu'ils soient utilisés dans la plupart des études. Les cas dans notre étude ont donc été définis à partir des critères CDC (19) sans les critères MAT du fait de ce très faible nombre de résultats disponibles.

Le test MAT permet par ailleurs de déterminer les sérogroupes. Or, le résultat du test était disponible pour un seul patient de l'étude. Les rapports du CNRL de 2017 et 2018 confirment que pour les cas diagnostiqués au cours de ces années en France métropolitaine, le séro groupe n'a pu être identifié dans plus de 85% des cas (6,14).

Il n'a donc pas été possible de préciser les sérogroupes circulants dans la région.

A noter qu'aucune culture n'a été réalisée dans l'étude. Cette technique, fastidieuse (incubation à 28-30°C dans l'obscurité, nécessité d'observer au microscope à fond noir chaque semaine pendant deux mois), n'est plus utilisée en routine (33). L'intérêt historique de la culture était l'identification de l'espèce. Il existe en effet deux classifications des leptospires : une répertoriant 22 espèces génomiques, reposant sur l'analyse de l'ARN ribosomal, et une classification sérologique en 23 sérogroupes divisés en sérovars, basée sur les proximités antigéniques de surface. Ces dernières années, le séquençage des génomes des principales espèces de leptospires rencontrées en pathologie humaine a permis le développement de méthodes moléculaires permettant de déterminer l'espèce infectante (22). Ainsi, des techniques permettant le diagnostic positif et d'espèce par PCR dès le début des signes cliniques devraient être bientôt disponibles (41).

Antibiothérapie

La grande majorité des patients dans l'étude ont reçu une antibiothérapie (88%).

Dans la littérature, l'intérêt d'une antibiothérapie est discuté. Une méta-analyse de 2012 indique qu'il n'y aurait pas de bénéfice sur la mortalité (42). En revanche, plusieurs études ont montré qu'une antibiothérapie retardée constituait un facteur de risque de sévérité (20,43,44). Ainsi, les recommandations de l'OMS (45), et plusieurs avis d'experts préconisent d'introduire une antibiothérapie le plus tôt possible, idéalement dans les cinq premiers jours des symptômes (22,46). Ceci y compris dans les formes non sévères, dans la mesure où il est difficile de prédire si une présentation fébrile peu spécifique peut évoluer vers une leptospirose sévère.

Dans notre étude le délai médian entre le début des symptômes et l'initiation de l'antibiothérapie était de 4 jours. Celui-ci était de 5.6 jours dans l'étude menée à Angers (9), et de 4 jours dans une étude réunionnaise de 2015 s'intéressant aux déterminants du délai thérapeutique (36). Dans l'étude réunionnaise, il n'a d'ailleurs pas été retrouvé comme facteur associé à la gravité.

Les leptospires sont sensibles à de nombreux antibiotiques (pénicillines, céphalosporines, pénèmes, cyclines, macrolides, fluoroquinolones) (47). La ceftriaxone, l'amoxicilline, et la doxycycline, principales molécules utilisées chez les patients de l'étude à visée « antileptospirose », sont les molécules de référence (la ceftriaxone et l'amoxicilline étant proposées dans les formes sévères, la doxycycline dans les formes légères à modérées) (45).

Dans l'étude, nous n'avons retenu que les molécules administrées au cours des dix premiers jours d'hospitalisation, de manière à s'intéresser plus spécifiquement au traitement de la leptospirose, et non à celui des éventuelles complications ou infections nosocomiales, contractées notamment au cours des séjours en réanimation.

Dans notre étude la durée de traitement était assez longue, de 9.6 jours en moyenne, avec des durées voisines que la forme soit grave ou non grave.

L'OMS recommande des durées de traitement courtes (5 à 7 jours). Certains préconisent des durées plus courtes (3 à 6 jours), y compris dans les formes graves (48). Une étude de non infériorité menée par le CHU de Martinique est en cours (intitulée Lepto 3), comparant deux durées de traitement antibiotique (3 *versus* 7 jours) chez les cas de leptospirose non grave dans 5 départements d'outre-mer (49).

Un sous-diagnostic probable

Pour des raisons de faisabilité, l'étude s'est intéressée uniquement aux cas pris en charge à l'hôpital, et donc aux formes particulièrement sévères. Certains patients ont pu être pris en charge uniquement en médecine générale, peut-être sans certitude diagnostique dans certains cas, sans test de confirmation réalisé ou bien avec un résultat non contributif.

Par ailleurs, les cas de l'étude sont ceux diagnostiqués dans les trois principales structures hospitalières des deux départements, mais en observant le rapport du CNRL, on constate une différence notable entre le nombre de cas répertoriés par le CNRL dans chaque département et le nombre de cas objectivé dans cette étude. En effet, sur la période, le CNRL a recensé 86 cas en Loire-Atlantique et en Vendée. Nous aurions donc identifié seulement 47% de ces cas. Les chiffres sont détaillés dans le **tableau 15**. Ceci est probablement lié au fait qu'un certain nombre de cas sont diagnostiqués dans d'autres hôpitaux (Châteaubriand, Challans, Fontenay-Le-Comte notamment), ou en ville.

Tableau 15 - Répartition annuelle du nombre de cas de l'étude comparée avec les données du CNRL (14)

Année	Etude (nombre de cas)		Données du CNRL (nombre de cas)	
	Loire-Atlantique	Vendée	Loire-Atlantique	Vendée
2014	6	10	8	19
2015	2	4	8	7
2016	3	4	9	9
2017	3	1	7	6
2018	4	3	8	5
Total	18	22	40	46

En outre, les cas exposés dans les deux départements de l'étude mais diagnostiqués dans d'autres départements n'ont pas été pris en compte.

Ainsi, le nombre de cas recensés est probablement sous-évalué du fait des biais de l'étude (inclusion exclusive des cas pris en charge à l'hôpital, dans les trois principaux centres hospitaliers des départements seulement), mais aussi de la rareté et de la relative méconnaissance de la maladie, et des difficultés liées à la confirmation biologique du diagnostic détaillées ci-dessus.

Le diagnostic était évoqué chez 37.5% des patients à la prise en charge initiale. Si ce n'était pas le cas, il était évoqué très rapidement, le délai médian entre le premier contact médical et l'évocation du diagnostic étant de 2 jours, et de seulement 1 jour après l'admission à l'hôpital.

On peut considérer ces délais comme satisfaisants, surtout dans une région où cette maladie n'est pas endémique.

Les délais plus longs peuvent s'expliquer par le tableau clinique peu spécifique, le caractère rare de la maladie, ainsi que la sensibilisation variable de la communauté médicale et des patients, au sujet des expositions à risque notamment.

Une étude allemande menée en 2008-2009 dans le Baden-Württemberg (50), a retrouvé des IgG anti-leptospirose dans le sérum de 42 patients parmi 1050 volontaires. Parmi ces 42 patients, 5 décrivaient rétrospectivement un tableau clinique évocateur, mais le diagnostic n'avait été évoqué chez aucun d'entre eux, suggérant une maladie souvent peu symptomatique, et sous-diagnostiquée.

En France Métropolitaine, la leptospirose ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire depuis 1986 (51). Le CNRL assure une surveillance passive, en analysant les données fournies par les laboratoires privés notamment (14).

Dans les départements d'Outre-Mer, des systèmes de surveillance spécifiques ont été mis en place.

En Océan Indien (52,53), les médecins ou les laboratoires déclarent les cas à une plateforme de veille de l'ARS, qui dans les suites organise un recueil des informations médicales par questionnaire, et une investigation environnementale au domicile des patients, permettant de délivrer une information et des

messages de prévention. Aux Antilles, une étude prospective en 2011 a impliqué des réseaux de médecins généralistes «sentinelles » pour investiguer les syndromes « dengue-like », permettant d'identifier davantage de cas de source ambulatoire que de source hospitalière (respectivement 291 et 216 cas) (35).

Dans ces études, le nombre de cas plus élevé qu'attendu était mis en lien avec une plus grande disponibilité des tests, mais aussi avec la sensibilisation et l'information des médecins locaux.

De même, une étude rétrospective menée à Wallis et Futuna a montré que l'information de la communauté médicale liée à la mise en place de systèmes de surveillance actifs, et l'information du grand public, ont entraîné une augmentation de l'incidence de la maladie (54).

On peut imaginer que la mise en place de telles pratiques en métropole puisse également améliorer le diagnostic et la prise en charge.

[La nécessité d'améliorer les dispositifs de prévention et d'information](#)

Il apparaît essentiel de renforcer l'information, auprès de la population générale comme de la communauté médicale.

Il n'existe pas de données précises sur la connaissance des patients de la leptospirose, mais dans l'étude normande (23), la majeure partie des patients contactés rétrospectivement par téléphone rapportaient ignorer l'existence de la maladie avant de l'avoir contractée. On peut supposer que les patients, notamment âgés, ne connaissant pour la plupart ni les symptômes ni les expositions à risque, ne consultent pas forcément et ne mentionnent pas aux professionnels les activités à risques qu'ils peuvent pratiquer.

A contrario, suite à des événements marquants (cas groupés dans un club de kayak dans la Vilaine, cas mortel chez un triathlète dans la région de Libourne en 2016), les pratiquants de sports à risques semblent être de plus en plus conscients de la maladie, mais cette information est à renforcer, dans les clubs et à l'occasion de l'inscription à des événements notamment.

Une amélioration des connaissances pourrait permettre une réduction du délai entre l'apparition des symptômes et l'évocation du diagnostic, puis la mise en place d'une antibiothérapie rapide, comme l'a montré une étude menée à Wallis et Futuna (54).

Les messages de prévention individuelle pour éviter la contamination doivent être diffusés largement (port de gants, de vêtements de protection, de lunettes et de bottes en cas de contact avec les animaux ou l'environnement souillé, surtout en présence de plaies, lavage des mains à l'eau potable et désinfection des plaies, port de pansements étanches, etc).

En milieu rural et chez les agriculteurs, le renforcement des mesures d'hygiène, autour des élevages notamment, pourrait permettre de limiter les contaminations humaines (nettoyage et dératisation régulière des locaux, local poubelle fermé, isolement des animaux malades, transport des déchets et des cadavres dans des sacs étanches, etc).

Un autre élément important, en milieu urbain comme en milieu rural, est la lutte contre les décharges sauvages, identifiées comme sources environnementales de la maladie (55).

Des recommandations déjà anciennes précisent les mesures de prévention et d'information dans le cadre d'une exposition professionnelle (24). Elles sont destinées aux personnes suivies par la médecine du travail, mais concernent par exemple peu les agriculteurs, particulièrement exposés, et qui représentaient 15% des patients de notre étude (retraités ou non).

Par ailleurs, les retraités représentaient une part importante de la population de notre étude (45%), or ils ne sont pas la cible des dispositifs actuels de prévention, qui reposent principalement sur la médecine du travail et les associations sportives.

Des outils pour transmettre ces messages pourraient être des panneaux d'information au sein des zones humides particulièrement fréquentées, un affichage et/ou la mise à disposition de prospectus dans les salles d'attente des cabinets médicaux et dans les lieux fréquentés par les personnes exposées (clubs de sports, campings, animaleries, lors de la délivrance du permis de chasse, lors de l'inscription à des événements sportifs, etc), d'éventuels spots publicitaires, en particulier pendant les périodes de l'année à risque.

Ces outils pourraient permettre de délivrer de manière conjointe des informations sur les risques liés à d'autres zoonoses, comme la tularémie, dont les facteurs d'exposition sont similaires.

Concernant la reconnaissance de la leptospirose en maladie professionnelle, on peut noter le faible nombre de demandes de reconnaissance (un seul patient dans notre étude). La liste limitative des travaux du tableau de la maladie semble d'ailleurs assez restrictive, pour le régime général comme le régime agricole. Il n'y est pas mentionné la profession d'agriculteur par exemple, même si le système prévoit une potentielle reconnaissance en sollicitant le Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles, si l'activité du patient ne rentre pas dans la liste limitative du tableau (56).

Une meilleure déclaration contribuerait à la prévention des risques professionnels, et à la veille épidémiologique pour améliorer la santé au travail, et éviter la survenue de cas similaires.

Un vaccin humain contre la leptospirose est disponible en France (Spirolept®), constitué de *L. interrogans* sérovar Icterohaemorrhagiae, considéré comme le sérovar le plus fréquemment impliqué en pathologie humaine et générateur des formes les plus graves (22).

Son indication est à discuter au cas par cas, après une évaluation individualisée du risque. Elle est recommandée pour les travailleurs exposés (égoutiers, employés de voirie, mais aussi travailleurs agricoles, vétérinaires etc), en complément des autres mesures (protection individuelle, information à l'embauche et répétée) (24). Si dans les grandes villes la majorité des égoutiers sont vaccinés, très peu d'agriculteurs et de vétérinaires le sont (22).

Ce vaccin présente plusieurs limites. Il ne protégerait que de la souche de la composition vaccinale (et des sérovats voisins comme Copenhageni), sur les 300 sérovats décrits. Par ailleurs il est peu immunogène, ce qui rend les rappels fréquents (schéma comprenant deux injections à 15 jours d'intervalle, puis un rappel à 3 à 6 mois, puis tous les 2 ans), entraînant parfois des réticences de la part du personnel (22). Il n'est pas pris en charge pas l'assurance maladie en dehors du cadre professionnel.

Des travaux sont en cours pour élaborer un vaccin plus performant, ce qui permettrait de diminuer l'impact de la maladie.

Comme évoqué précédemment, plusieurs études ont montré le lien entre la sensibilisation de la communauté médicale et l'augmentation du nombre de cas rapportés, notamment via la mise en place de réseaux de médecins généralistes sentinelles (35,52,53).

Les médecins généralistes sont en effet en première ligne, la plupart des patients de l'étude ayant d'abord consulté leur médecin traitant.

La leptospirose semble encore relativement méconnue dans la communauté médicale, considérée par un certain nombre de praticiens comme une pathologie du retour de voyage, ou bien une maladie liée à une exposition professionnelle chez les égoutiers, pas comme une affection liée à la fréquentation d'un environnement rural en général. C'est le cas pour d'autres zoonoses, plus ou moins connues des praticiens, comme la tularémie par exemple, dont l'incidence en France est en augmentation notable (57), et ce particulièrement en Vendée (58).

Les résultats de notre étude invitent à reconsidérer les profils des patients classiquement considérés à risque, à évoquer le diagnostic et à rechercher des facteurs de risque chez les patients âgés retraités. Ainsi, l'organisation de formations continues sur les zoonoses en milieu rural semble pertinente pour permettre aux cliniciens d'évoquer plus systématiquement le diagnostic, et ainsi améliorer la prise en charge de ces patients.

Un autre élément important est la collaboration avec les vétérinaires. A titre d'exemple, en Polynésie Française, certains vétérinaires organisent des enquêtes prospectives chez les humains autour des cas létaux de leptospirose animale, et notamment canine (59). En Polynésie Française également, où la leptospirose fait partie des maladies à déclaration obligatoire, la fiche de déclaration incluait jusqu'à récemment une enquête auprès des vétérinaires de la zone du domicile du patient (cas de leptospirose suspectés et confirmés chez les animaux dans les trois semaines précédant le début des symptômes du patient) (60).

La réalisation d'études chez l'animal dans notre région pourrait permettre de préciser les réservoirs, et de mieux analyser les déterminants de la maladie.

Cette approche multidisciplinaire des questions sanitaires est celle du concept « One Health », largement pertinent pour les maladies zoonotiques, au vu de l'influence de la santé animale et de la santé de l'écosystème sur la santé humaine (61).

Un certain nombre d'études se sont d'ailleurs intéressées à l'impact des changements climatiques sur l'évolution épidémiologique de la leptospirose, et prédisent une augmentation de l'incidence globale de la maladie, ainsi que la survenue d'épidémies lors d'évènements climatiques (11,62).

Conclusion

Notre étude sur la leptospirose en Loire-Atlantique et en Vendée révèle un profil de patients particulièrement âgés, souvent exposés via leur environnement, sans notion de voyage ou d'activité sportive. Ces populations ne constituent habituellement pas la cible des dispositifs d'information et de prévention actuels (reposant principalement sur la médecine du travail et les associations sportives), et ne sont classiquement pas considérées à risque par les cliniciens.

Malgré sa présentation clinique très polymorphe, et le fait que la leptospirose soit relativement rare dans nos régions métropolitaines, le diagnostic était évoqué dans un tiers des cas à la prise en charge initiale. Dans la grande majorité des cas, les tests diagnostics étaient réalisés selon les recommandations, mais les tests sérologiques étaient trop peu répétés pour confirmer certains diagnostics douteux et les tests MAT insuffisamment réalisés pour maintenir une veille épidémiologique des sérogroupes circulants.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie professionnelle, le nombre de demande de reconnaissance est faible et devrait être amélioré.

Le renforcement des dispositifs d'information et de prévention apparaît donc nécessaire, au même titre que d'autres zoonoses, auprès des patients comme auprès de la communauté médicale.

En effet, on peut imaginer que l'augmentation du nombre de cas mise en évidence ces dernières années se poursuive, favorisée par les changements climatiques notamment. La leptospirose a d'ailleurs été identifiée par un groupe d'experts français comme l'une des six maladies les plus susceptibles d'être affectées par les modifications climatiques (11,62). Cette maladie est ainsi considérée un problème de santé publique émergent, y compris en Europe et dans nos régions métropolitaines (63).

Références bibliographiques

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Disease*. Septembre 2015 ; 9(9): e0003898. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898>
2. Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A, Drancourt M, et al. Human leptospirosis: an emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. Mars 2014;37(2):77-83. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2013.12.002>
3. Guillois Y, Bourhy P, Ayrat F, Pivette M, Decors A, Aranda Grau JH, et al. An outbreak of leptospirosis among kayakers in Brittany, North-West France, 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. nov 2018;23(48). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.48.1700848>
4. Radl C, Müller M, Revilla-Fernandez S, Karner-Zuser S, de Martin A, Schauer U, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in Langau, Austria, 2010. *Wien Klin Wochenschr*. déc 2011;123(23-24):751-5.<https://doi.org/10.1007/s00508-011-0100-2>
5. Brockmann S, Piechotowski I, Bock-Hensley O, Winter C, Oehme R, Zimmermann S, et al. Outbreak of leptospirosis among triathlon participants in Germany, 2006. *BMC Infect Dis*. déc 2010;10(1):91.
6. Centre National de Référence de la leptospirose. Rapport annuel d'activités - Année 2017 [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
7. Estavoyer JM, Chirouze C, Faucher JF, Floret N, Couetdic G, Leroy J, et al. Leptospirosis in Franche-Comté (FRANCE): clinical, biological, and therapeutic data. *Med Mal Infect*. sept 2013;43(9):379-85. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.06.018>
8. Mialhe A-F, Mercier E, Maamar A, Lacherade J-C, Le Thuaut A, Gaultier A, et al. Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs. *Intensive Care Med*. 2019;45(12):1763-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05808-6>
9. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chenebault JM, Cottin J, Fanello S, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect*. sept 2008;57(3):171-8.
10. Jauréguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, Gacouin A, Le Meur A, Arvieux C, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2005;11(5):391-4.
11. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 2010;104(10):631-8. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2010.07.002>
12. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la leptospirose [Internet]. 2011 [cité 21 sept 2019]. 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
13. Bourhy P, Picardeau M. Leptospirose : moyens diagnostiques. *EMC - Biol Médicale*. [Internet]. 2015 [cité 07/09/20] 11(1):1-10. [Article 90-05-0205-A]. Disponible sur <https://www.em-premium.com/article/991313/resultatrecherche/1>

14. Centre National de Référence de la leptospirose. Rapport annuel d'activité- Année 2018. [Internet].2019 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
15. Préfet de la région Pays de Loire. Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement des Pays de Loire. Profil environnemental des pays de Loire [Internet]. 2018 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.profil-environnemental.pays-de-la-loire.developpement-durable.gouv.fr/IMG/pdf/profil-environnemental-2017.pdf>
16. Préfet de la Loire Atlantique. Environnement. Un département marqué par les zones humides. [Internet]. 2018 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.loire-atlantique.gouv.fr/Politiques-publiques/Environnement/Un-departement-marque-par-les-zones-humides>
17. Allag-Dhuisme F, Monnereau R, Perrin T. Le développement des sports d'eau vive en France, Rapport CGEDD n° 009206-01, IGJS n°2015-I-27 [Internet]. 2016 [cité 29 oct 2019]. Disponible sur: http://www.sports.gouv.fr/IMG/pdf/version_definitive-23-02-2016-rapport_eauxvives-avec-logo.pdf
18. Ministère des Sports, Bureau de l'économie des sports. Etat des lieux de la pratique du running. SportEco [Internet]. mai 2019 [cité 29 oct 2019];(Note d'analyse numéro 17):2-9. Disponible sur: http://www.sports.gouv.fr/IMG/pdf/sporteco_17_running_v2.pdf
19. Center for Disease Control and Prevention. Leptospirosis | 2013 Case Definition [Internet]. [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: [/nndss/conditions/leptospirosis/case-definition/2013/](http://www.cdc.gov/nndss/conditions/leptospirosis/case-definition/2013/)
20. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1991. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001991>
21. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010–2013. *Emerg Infect Dis*. déc 2015 ;21(12):2221-4. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2112.141099>
22. P. Bourhy, L. Epelboin, M. Picardeau. Leptospirose. *EMC - Mal Infect*. [Internet]. 2019 [cité 07/09/20] 0(0):1-14. [Article 8-039-Q-10]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/1324809/leptospirose#>
23. Institut de Veille Sanitaire. Watrin M. Étude descriptive des cas de leptospirose diagnostiqués en Normandie sur la période 2010-2014.[Internet].2016 [cité 21 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/regions/normandie/documents/rapport-synthese/2016/etude-descriptive-des-cas-de-leptospirose-diagnostiques-en-normandie-sur-la-periode-2010-2014>
24. Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose. [Internet].2005 [cité 07 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports2>
25. Barragan V, Olivas S, Keim P, Pearson T. Critical Knowledge Gaps in Our Understanding of Environmental Cycling and Transmission of *Leptospira* spp. *Appl Environ Microbiol*. 15 sept 2017 ;83(19). <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.01190-17>. Print 2017 Oct 1
26. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS. Studying Risk Factors Associated with Human Leptospirosis. *J Glob Infect Dis*. 2014 ;6(1):3-9. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.127941>

27. Mori M, Bourhy P, Le Guyader M, Van Esbroeck M, Djelouadji Z, Septfons A, et al. Pet rodents as possible risk for leptospirosis, Belgium and France, 2009 to 2016. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* oct 2017;22(43). <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.43.16-00792>
28. Koizumi N, Yasutomi I. Prevalence of leptospirosis in farm animals. *Jpn J Vet Res.* févr 2012;60 Suppl:S55-58. <http://dx.doi.org/10.14943/jjvr.60.suppl.s55>
29. Hatem ME, Samir A. The first recorded epidemic of leptospirosis in sheep in Egypt. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot.* [Internet]. déc 2014 [cité 07 septembre 2020]; 33(3):889-92. Disponible sur : <https://pdfs.semanticscholar.org/9f3c/dbd5bf410023659e877d1b330a539ba39def.pdf>
30. Benschop J, Collins-Emerson J, Maskill A, O'Connor P, Tunbridge M, Yupiana Y, et al. Leptospirosis in three workers on a dairy farm with unvaccinated cattle. *N Z Med J.* [Internet]. 2017 [cité 07 septembre 2020]; 130(1462):102-8. Disponible sur : https://global-uploads.webflow.com/5e332a62c703f653182faf47/5e332a62c703f6bed82fd71a_NZMJ-1462-FINAL.pdf#page=102
31. McLean M, Ruscoe Q, Kline T, King C, Nesdale A. A cluster of three cases of leptospirosis in dairy farm workers in New Zealand. *N Z Med J.* [Internet]. janv 2014 [cité 07 septembre 2020]; 127(1388):13-20. Disponible sur : https://global-uploads.webflow.com/5e332a62c703f653182faf47/5e332a62c703f678f72fd75c_NZMJ-1388.pdf#page=13
32. Barragan V, Chiriboga J, Miller E, Olivas S, Birdsell D, Hepp C, et al. High *Leptospira* Diversity in Animals and Humans Complicates the Search for Common Reservoirs of Human Disease in Rural Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis.* 13 sept 2016;10(9):e0004990. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004990>
33. Le Turnier P, Epelboin L. Mise au point sur la leptospirose. *Rev Médecine Interne* [Internet]. mai 2019;40(5):306-12. <https://doi.org/10.1016/J.REVMED.2018.12.003>
34. Météo France. Bilan climatique de l'année 2014 [Internet]. [cité 5 août 2020]. Disponible sur: <http://www.meteofrance.fr/climat-passe-et-futur/bilans-climatiques/bilan-2014/bilan-climatique-provisoire-de-l-annee-2014>
35. Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, et al. Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis.* avr 2016;10(4):e0004668. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004668>
36. Lebeau-Desmoulin L, et al. Identifying factors associated with treatment delay in leptospirosis : a retrospective study of patients admitted to hospital in Reunion (Indian Ocean) between 2014 and 2015. *Med Mal Infect.* 2020;50(4):352-360. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.09.008>
37. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: A challenge. *J Microbiol Immunol Infect.* 1 août 2013;46(4):245-52. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2013.03.001>. Epub 2013 Apr 29
38. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Med Mal Infect.* janv 2013;43(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.11.005>
39. Winslow WE, Merry DJ, Pirc ML, Devine PL. Evaluation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin M antibody in diagnosis of human leptospiral infection. *J Clin Microbiol* [Internet]. août 1997 [cité 6 août 2020];35(8):1938-42. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC229880/>

40. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5
41. Esteves LM, Bulhões SM, Branco CC, Carreira T, Vieira ML, Gomes-Solecki M, et al. Diagnosis of Human Leptospirosis in a Clinical Setting: Real-Time PCR High Resolution Melting Analysis for Detection of *Leptospira* at the Onset of Disease. *Jun 15;8(1):9213*. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27555-2>
42. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 15 févr 2012;(2):CD008264. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008264.pub2>
43. Lee N, Kitashoji E, Koizumi N, Lacuesta TLV, Ribo MR, Dimaano EM, et al. Building prognostic models for adverse outcomes in a prospective cohort of hospitalised patients with acute leptospirosis infection in the Philippines. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 01 2017;111(12):531-9. <https://doi.org/10.1093/trstmh/try015>
44. 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. <https://doi.org/10.3201/eid1602.090139>
45. World Health Organization. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control [Internet]. 2003 [cité 1 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/human-leptospirosis-guidance-for-diagnosis-surveillance-and-control>
46. Vinetz JM. A mountain out of a molehill: do we treat acute leptospirosis, and if so, with what? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2003;36(12):1514-5. <https://doi.org/10.1086/375275>
47. Ressler RA, Griffith ME, Beckius ML, Pimentel G, Miller RS, Mende K, et al. Antimicrobial susceptibilities of geographically diverse clinical human isolates of *Leptospira*. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2008;52(8):2750-4. <https://doi.org/10.1128/AAC.00044-08>
48. Faucher J-F, Chirouze C, Hoen B, Leroy J, Hustache-Mathieu L, Estavoyer J-M. Short-course treatment with ceftriaxone for leptospirosis: a retrospective study in a single center in Eastern France. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. mars 2015;21(3):227-8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.09.002>
49. Essais cliniques sur Leptospirose légère: 3 jours d'antibiothérapie - Registre des essais cliniques - ICH GCP [Internet]. [cité 20 sept 2020]. Disponible sur: <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04211649>
50. Brockmann SO, Ulrich L, Piechotowski I, Wagner-Wiening C, Nöckler K, Mayer-Scholl A, et al. Risk factors for human *Leptospira* seropositivity in South Germany. *SpringerPlus*. 2016;5(1):1796. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3483-8>
51. Antoniotti S, Pellissier V, Siméoni MC, Manuel C. Déclaration obligatoire des maladies infectieuses. *Sante Publique (Bucur)* [Internet]. 2002 [cité 7 sept 2020];Vol. 14(2):165-78. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-sante-publique-2002-2-page-165.htm>
52. Pagès F, Collet L, Henry S, Margueron T, Achirafi A, Bourhy P, et al. Leptospirosis in Mayotte: contribution of epidemiological surveillance, 2008-2015. *Bull Épidémiologique Hebd* [Internet]. 2017 [cité 1 août 2020];(No.8/9):147-56. Disponible sur: <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/20173253725>

53. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq Js, Picardeau M, Caillère N, et al. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 10 janv 2014 [cité 1 août 2020];11(1):968-82. Disponible sur: <https://europepmc.org/article/med/24434593>
54. Massenet D, Yvon J-F, Couteaux C, Goarant C. An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data. *PloS One*. 2015;10(11):e0142063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142063>
55. Reis RB, Ribeiro GS, Felzemburgh RDM, Santana FS, Mohr S, Melendez AXTO, et al. Impact of Environment and Social Gradient on *Leptospira* Infection in Urban Slums. *PLoS Negl Trop Dis*. 23 avr 2008;2(4):e228. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000228>
56. Institut National de Recherche et de Sécurité. Tableaux des maladies professionnelles - Leptospiroses (Régime général et régime agricole) [Internet]. [cité 24 août 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RA%205>
57. Santé Publique France. Tularemie - Donnees epidemiologiques 2018. oct 2019 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/documents/donnees/tularemie-donnees-epidemiologiques-2018>
58. Orane Colin, Thomas Guimard. Augmentation du nombre de cas de tularémie en Vendée en 2018 : description des cas et table ronde des différents acteurs concernés [Internet]. Université de Nantes; 2019 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=0306f5fc-09a0-433c-8ad6-37adf8d61331>
59. Benoît de Coignac C. La leptospirose humaine en Polynésie française: étude épidémiologique du 1er janvier 2007 au 31 décembre 2016 [Internet]. Université de La Réunion; 2018 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01905621/document>
60. Direction de la Santé de Polynésie Française. Déclaration de leptospirose [Internet]. Centre d'hygiène et de salubrité publique. 2010 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/leptospirose_fiches_enquete.pdf
61. Sikkema R, Koopmans M. One Health training and research activities in Western Europe. *Infect Ecol Epidemiol*. 29 nov 2016 ; 6:1–9. <https://doi.org/10.3402/iee.v6.33703>
62. Dufour B, Moutou F, Hattenberger AM, Rodhain F. Global change: impact, management, risk approach and health measures--the case of Europe. *Rev Sci Tech Int Off Epizoot* [Internet]. août 2008 [cité 16 sept 2020];27(2):529-50. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18819676/>
63. Bertherat É. Leptospirosis : an emerging disease or an emerging issue ? *Bull Épidémiologique Hebd* [Internet]. 2017 [cité 16 sept 2020];(8-9):130. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/2017_8-9_0.html

Annexes

Annexe 1 – Fiche de recueil

FICHES DE RECUEIL DE DONNEES ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE LEPTOSPIROSE VENDEE ET LOIRE-ATLANTIQUE

ETAT CIVIL

Identifiant patient : _____	DDN : / /
Commune de résidence: _____ <input type="checkbox"/> NR	
Sexe <input type="checkbox"/> masculin <input type="checkbox"/> féminin	
Séjour hors de son domicile ou de France métropolitaine dans les 21 jours précédant l'apparition des signes : <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> NR	
Pays : _____	
Date du séjour du /__/_/_____/ au /__/_/_____/	
Profession principale: _____	
<input type="checkbox"/> sans profession	
<input type="checkbox"/> exposée (<input type="checkbox"/> agriculteur <input type="checkbox"/> vétérinaire <input type="checkbox"/> bâtiments <input type="checkbox"/> travaux publics <input type="checkbox"/> égoutier / pêcheur (eau douce)	
<input type="checkbox"/> boucher <input type="checkbox"/> boucher /employé d'abattoir)	
<input type="checkbox"/> non exposée (<input type="checkbox"/> chef d'entreprise – cadre, <input type="checkbox"/> administration, <input type="checkbox"/> enseignant <input type="checkbox"/> artisan - commerçant)	
<input type="checkbox"/> Autre : _____ <input type="checkbox"/> NR	

Exposition recherchée au cours de la prise en charge : <input type="checkbox"/> NR Facteur d'exposition	OUI	NON	NR
Pêche			
Canoë-kayak			
Triathlon			
Baignade en eau douce			
Trail			
Chasse			
Inondation			
Travaux d'entretien			
Jardinage			
Aquarium / piscine / bassin extérieur			
Sans domicile fixe			
Contact fréquent avec animal	Préciser : <input type="checkbox"/> rongeur <input type="checkbox"/> bovin <input type="checkbox"/> volaille		

	<input type="checkbox"/> cochon <input type="checkbox"/> caprin <input type="checkbox"/> NAC <input type="checkbox"/> Lequel _____		
Morsure par un animal entre 2009 et 2018			

Exposition recueillie a posteriori : NR

Facteur d'exposition	OUI	NON	NR
Pêche			
Canoë-kayak			
Triathlon			
Baignade en eau douce			
Trail			
Chasse			
Inondation			
Travaux d'entretien			
Jardinage			
Aquarium / piscine / bassin extérieur			
Sans domicile fixe			
Contact fréquent avec animal	Préciser : <input type="checkbox"/> rongeur <input type="checkbox"/> bovin <input type="checkbox"/> volaille <input type="checkbox"/> cochon <input type="checkbox"/> caprin <input type="checkbox"/> NAC <input type="checkbox"/> Lequel _____		
Morsure par un animal entre 2009 et 2018			

Autre exposition: _____
Après le diagnostic biologique? oui non
Lors de la consultation de suivi ? oui non

ANTECEDENTS ET COMORBIDITES

Antécédents généraux	<input type="checkbox"/> aucun	<input type="checkbox"/> NR
<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> Obésité
<input type="checkbox"/> IRespC	<input type="checkbox"/> OH chr	<input type="checkbox"/> Tabac
<input type="checkbox"/> Cancer	<input type="checkbox"/> ID non VIH	<input type="checkbox"/> VIH
<input type="checkbox"/> Insuffhépatique/cirrhose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autre/détails	_____	
	<input type="checkbox"/> Insuffisant rénal	<input type="checkbox"/> Cardiopathie (±congénitale)
	<input type="checkbox"/> Drépanocytose	<input type="checkbox"/> Grossesse en cours
	<input type="checkbox"/> Corticothérapie	<input type="checkbox"/> Immunosuppresseur

Terme, si grossesse : 1er trimestre 2ème trimestre 3ème trimestre

HISTOIRE DE LA MALADIE

Date de début des symptômes: /___/___/___/ NR
Fièvre oui non NR **Date de début de la fièvre (si différent):**
 /___/___/___/ NR
Date de la première consultation :
Motif de consultation :
Antibiothérapie avant 1ère consultation : Oui laquelle : _____ NR
 Non NR
Hospitalisation oui non NR **Si hospitalisation date de début d'hospitalisation** /___/___/___/
Motif d'hospitalisation :
Passage via les urgences ? oui non
Service d'hospitalisation : Médecine SMIT Réanimation Autre : _____
Gestion ambulatoire pure oui non
Diagnostic évoqué à la prise en charge initiale OUI NON Si oui, Ambulatoire Hospitalière
Date à laquelle le diagnostic est évoqué (mentionné dans le dossier ou prélèvement biologique lepto) si non évoqué initialement : /___/___/___/
Spécialité du médecin qui a évoqué : _____
Diagnostics différentiels évoqués :

	OUI	NON
Sepsis sévère		
Pneumopathie		
Légionellose		
Méningite		
Pyélonéphrite		
Angiocholite		
Cholécystite		
Zoonose bactérienne	<input type="checkbox"/> Tularémie <input type="checkbox"/> Fièvre Q <input type="checkbox"/> Brucellose <input type="checkbox"/> Psittacose <input type="checkbox"/> Rickettsiose <input type="checkbox"/> Autre : _____	
Grippe		
Hépatites	<input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> E	
EBV		
CMV		
Paludisme		
Dengue		
Autre arbovirose	<input type="checkbox"/> Chikungunya <input type="checkbox"/> Autre : _____	

Autres diagnostics différentiels évoqués : _____

SIGNES FONCTIONNELS AYANT AMENE A CONSULTER

Fièvre	Oui	Non	NR						
Asthénie	Oui	Non	NR	Anorexie	Oui	Non	NR	Amaigrissement	Oui
	Non	NR							
Céphalées	Oui	Non	NR	Myalgies	Oui	Non	NR	Arthralgies	Oui
	Non	NR							
Dlr thoracique	Oui	Non	NR	Dyspnée	Oui	Non	NR	Toux	Oui
	Non	NR							
Hémoptysie	Oui	Non	NR	Diarrhées	Oui	Non	NR	Nausées/ vmts	Oui
	Non	NR		Autre :	_____				

SIGNES CLINIQUES INITIAUX AU PREMIER CONTACT HOSPITALIER

FC / _____ / NR		TAS / _____ / NR		TAD / _____ / NR		FR / _____ / NR		SPO₂	
_____ / NR									
Oligurie	Oui	Non	NR	GCS / _____ / 15	NR	T°C / _____ /	NR	Frissons	Oui
	Non	NR							
Asthénie	Oui	Non	NR	Anorexie	Oui	Non	NR	Amaigrissement	Oui
	Non	NR							
Céphalées	Oui	Non	NR	Rigidité nucale	Oui	Non	NR	Confusion	Oui
	Non	NR							
Convulsions	Oui	Non	NR	Anomp. crâniennes	Oui	Non	NR	Conjonctivite	Oui
	Non	NR							
Myalgies	Oui	Non	NR	Arthralgies	Oui	Non	NR	Dlr thoracique	Oui
	Non	NR							
Dyspnée	Oui	Non	NR	Toux	Oui	Non	NR	Hémoptysie	Oui
	Non	NR							
Diarrhées	Oui	Non	NR	Nausées/ vomissements	Oui	Non	NR	Odynophagie	Oui
	Non	NR							
Anomalie auscultatoire	Oui	Non	NR	<input type="checkbox"/> crépitants	<input type="checkbox"/> sibilants	<input type="checkbox"/> ronchis	<input type="checkbox"/>		
baisse du MV									
Douleur abdominale	Oui	Non	NR	Douleur lombaire	Oui	Non	NR		
Défense	Oui	Non	NR	Contracture	Oui	Non	NR		
Hépatomégalie	Oui	Non	NR	Splénomégalie	Oui	Non	NR		
Hémorragie	Oui	Non	NR	Purpura	Oui	Non	NR	pétéchial	
ecchymotique nécrotique									
Siège hémorragie	cutané	urinaire	hématémèse	méléna/rectorragies	NR				
Ictère	Oui	Non	NR	Eruption cutanée	Oui	Non	NR	Prurit	Oui
	Non	NR							
BU NR leucocyturie	Oui	Non	hématurie	Oui	Non	protéinurie	Oui	Non	

SIGNES CLINIQUES APPARUS APRES HOSPITALISATION

Asthénie	Oui	Non	NR	Anorexie	Oui	Non	NR	Amaigrissement	Oui
	Non	NR							
Céphalées	Oui	Non	NR	Rigidité nucale	Oui	Non	NR	Confusion	Oui
	Non	NR							
Convulsions	Oui	Non	NR	Anomp. crâniennes	Oui	Non	NR	Conjonctivite	Oui
	Non	NR							
Myalgies	Oui	Non	NR	Arthralgies	Oui	Non	NR	Dlr thoracique	Oui
	Non	NR							
Dyspnée	Oui	Non	NR	Toux	Oui	Non	NR	Hémoptysie	Oui
	Non	NR							
Diarrhées	Oui	Non	NR	Nausées/ vomissements	Oui	Non	NR	Odynophagie	Oui
	Non	NR							
Anomalie auscultatoire	Oui	Non	NR	<input type="checkbox"/> crépitants	<input type="checkbox"/> sibilants	<input type="checkbox"/> ronchis	<input type="checkbox"/>		
baisse du MV									

Douleur abdominale	Oui	Non	NR	Douleur lombaire	Oui	Non	NR
Défense	Oui	Non	NR	Contracture	Oui	Non	NR
Hépatomégalie	Oui	Non	NR	Splénomégalie	Oui	Non	NR
Hémorragie	Oui	Non	NR	Purpura	Oui	Non	NR
ecchymotique nécrotique				pétéchial			
Siège hémorragie	cutané	urinaire	hématémèse	méléna/rectorragies	NR		
Ictère	Oui	Non	NR	Eruption cutanée	Oui	Non	NR
	Non	NR		Prurit	Oui		

SIGNES DE GRAVITE

Présence dès la prise en charge initiale OUI NON NR

Aggravation clinique OUI NON NR

Défaillance neurologique ? OUI NON NR

Défaillance respiratoire ? OUI NON NR

Défaillance hémodynamique ? OUI NON NR

Hémorragie ? OUI NON NR

BILAN BIOLOGIQUE INITIAL

Date du bilan : /___/___/_____/ Fait en ville à l'hôpital

NFS : Hb (g/dl) : Plaquettes (G/L) :
 GB (G/L) : PNN (G/L) : Lymphocyte (G/L) :

Hémostase : TP (%) si syndrome hémorragique:
 Inflammation : CRP (mg/l) : PCT (ug/l):
 Biochimie creat(umol/l):
 Bilan Hépatique SGPT /ALAT (UI/l): SGOT/ASAT(UI/l) : PAL(UI/l):

Bilirubine (umol/l) Totale : Conjuguée: Lipase (U/L) si pancréatite :

Muscle: CPK(U/L) :
 Ponction lombaire NR date /___/___/_____/ Cellules(EI/mm³): %PNN :
 %Lympho:
 Glycorachie(mmol/l): Rapport glycorachie/glycémie si possible: Protéinorachie (g/l):

BL bilirubine GB globules blancs -Hb hémoglobine - ALAT Alanine aminotransferase - ASAT Aspartate aminotransferase
 CPK Creatinephosphokinase - LCR Liquide céphalo rachidien - PCT Procalcitonine-
 CRP C reactive protéine - TP Taux de prothrombine

BILAN BIOLOGIQUE PENDANT EVOLUTION (si différente de la valeur initiale et pathologique)

Valeur la plus élevée :
 creat (umol/l):
 SGPT /ALAT (UI/l): SGOT/ASAT(UI/l) : Bili Totale :

Valeur la plus basse :
 Plaquettes (G/L) : TP (%) si syndrome hémorragique :

BILAN ICONOGRAPHIQUE

Radiographie thoracique Normale pathologique NR

Si pathologique anomalie de type:
 alvéolaire interstitielle alvéolo-interstitielle nodulaire pleurésie

TDM thoracique: Normale pathologique NR

Si pathologique anomalie de type

alvéolaire interstitielle alvéolo-interstitielle nodulaire pleurésie
 autre _____
 Echographie abdominale NR
 Scanner abdo NR
 Hépatomégalie Splénomégalie Ascite Cholecystite
Autre: _____
 ECG NR **Normal** **Anormal**
Si anormal trouble de : rythme repolarisation conduction
autre : _____
Autre imagerie : _____

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LEPTOSPIROSE

PCR leptospirose : Réalisée oui non
Si oui,
Date /___/___/___ Positif Négatif sang urine LCS
Date /___/___/___ Positif Négatif sang urine LCS
Date /___/___/___ Positif Négatif sang urine LCS
Sérologies
IGM ELISA Depistage CERBA ou **Biomnis**
1^{er} test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
2^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
3^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
IGM ELISACNR
1^{er} test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
2^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
3^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre :
 NR
Séroconversion IGM oui non
MAT :
1^{er} test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre max:
 NR
2^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre max:
 NR
3^e test : Date /___/___/___ Négatif limite Positif titre max:
 NR
Séroconversion MAT : oui non
Séroascension sup ou égal à 4 fois oui non
Titre MAT le plus haut : _____ >1/100 oui non
Identification séro groupe (1 titre MAT prédominant) oui non
Si oui, lequel : icterohaemorrhagiae Ballum Australis Canicola Tarassovi
 Louisiana
 Panama Pomona Javanica Celledoni Mini Hebdomadis
 harjoe

EVOLUTION

Traitement antibiotique reçu : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> NR					
Date début	Classe / DCI	Visée anti leptos ?	Voie	Durée	Date fin
Première ligne					
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
Deuxième ligne					
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
Troisième ligne					
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___
___/___/___			<input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> NR	___jrs	___/___/___

Aggravation avec nécessité de soins intensifs ou de réanimation : oui non NR

Date d'entrée en réanimation/soins intensifs : /___/___/___/

 1/Ventilation mécanique : oui non NR

 2/Epuration extra rénale oui non NR

 3/ Amines vasoconstrictrices : oui non NR

Date de sortie de réanimation/soins intensifs : /___/___/___/

Date de sortie d'hospitalisation : /___/___/___/

Décès oui non **Date de décès :** /___/___/___/

Evolution connue post hospit oui non

Revu en consultation pour la leptospirose ? oui non

Sérologie post hospit (cf dates de diagnostic)

Annexe 2 – Note d'information aux patients

Note d'information pour la participation à la recherche
« Etude descriptive rétrospective des caractéristiques et de la prise en charge des cas humains de leptospirose diagnostiqués en Loire Atlantique et en Vendée entre 2014 et 2018 »
Promoteur : CHU de Nantes

Madame, Monsieur,

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes souhaite mener une recherche dont il est le promoteur (c'est à dire qu'il en est responsable et qu'il l'organise). Vous avez été pris en charge au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation pour une infection appelée leptospirose. Cette maladie est transmise le plus souvent par contact direct ou indirect avec un environnement souillé par des animaux infectés, principalement les rongeurs. Ces infections sont rares et potentiellement sévères et se traitent par antibiotiques le plus précocement possible. Le nombre de cas rapportés est en augmentation partout dans le monde, et notamment en France. Il n'y a pas d'étude récente sur cette pathologie dans la région. L'objectif de la recherche est de décrire les caractéristiques des patients atteints de leptospirose dans la région ainsi que les facteurs de contamination notamment.

Cette recherche est réalisée à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge. Elle pourra également comprendre les données relatives à vos habitudes de vie qui avaient été colligées lors de votre prise en charge par votre médecin (ville de résidence, profession, loisirs, voyages). Les données nécessaires à cette recherche étant déjà présentes dans votre dossier médical, cette recherche ne nécessitera pas d'intervention de votre part ou de prélèvement supplémentaire.

Les bénéfices attendus de cette recherche sont de dresser un état des lieux de la prise en charge de la leptospirose dans la région, pour en améliorer le diagnostic et le traitement.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec le Centre Hospitalier de La-Roche-sur-Yon et le Centre Hospitalier de Saint Nazaire.

Cette recherche ne présente pas de risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine des maladies infectieuses.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre : cela permettra d'analyser les résultats de la recherche et de remplir l'objectif de la recherche.

Pour cela, les données vous concernant seront recueillies dans un fichier informatique.

Afin d'assurer leur confidentialité, ces données seront anonymisées et identifiées par un numéro de code et vos initiales.

Vos données pourront, dans des conditions assurant leur confidentialité, via des plateformes ou serveurs sécurisés, faire l'objet de transferts nationaux ou internationaux (comme, par exemple, aux personnes ou sociétés agissant pour le compte du CHU, aux autorités sanitaires habilitées) pour cette étude, ou pour d'autres recherches ultérieures, exclusivement à des fins scientifiques. Au sein de l'Europe la protection de vos données est garantie (Règlement européen UE 2016/679).

Vos données seront susceptibles d'être exploitées dans le cadre de publications ou de communications ; dans ce cas votre anonymat sera préservé.

Si vous décidez de retirer votre consentement pour participer à la recherche, les données obtenues avant que celui-ci n'ait été retiré seront utilisées. Les données recueillies après le retrait de votre consentement ne seront pas utilisées pour cette recherche et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés (loi modifiée du 6 janvier 1978), de la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et du Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD), vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, et de limitation du traitement de vos données personnelles. Vous pouvez également porter une réclamation auprès d'une autorité de contrôle (CNIL pour la France : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte/>).

Ces données pourront être utilisées lors de recherches ultérieures exclusivement à des fins scientifiques. Vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ultérieure ou exercer votre faculté d'opposition à tout moment.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vos données seront conservées tout au long de la recherche. Après la fin de la recherche, les données seront archivées pour une durée de 15 ans, puis détruites.

L'investigateur pourra vous informer, sur votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour en savoir plus ou exercer vos droits concernant vos données, voir en fin de document, paragraphe « vos contacts ».

Cette recherche est conforme :

- à la loi « Informatique et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée et la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles

- au Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données (RGPD)

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude merci de bien vouloir nous contacter pour nous faire part de votre décision. En l'absence de réponse de votre part dans le mois qui suit la réception de ce courrier nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche.

VOS CONTACTS :

Pour toute question concernant l'étude, retrait de consentement, ou pour exercer vos droits concernant vos données (accès, rectification, etc...), votre contact privilégié est :

L'investigateur coordonnateur de la recherche :

Dr LE TURNIER Paul

✉ Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, 44093
Nantes Cedex 1

☎ 02.40.08.33.15

Pour toute question générale sur le traitement de vos données :

Le promoteur de la recherche, responsable du traitement :

CHU de Nantes, direction de la recherche
5 allée de l'Île Gloriette, 44093 NANTES Cedex 1

Le Délégué à la Protection des Données (DPO) :

vosdonneespersonnelles@chu-nantes.fr

Merci de conserver cette notice d'information

Annexe 3 - Nombre total de tests réalisés par an au CHU de Nantes et au CHD de La Roche sur Yon, et nombre de tests positifs

	CHU de Nantes				CHD de La-Roche-sur-Yon			
	Tests ELISA réalisés	Tests ELISA positifs	PCR réalisées	PCR positives	Tests ELISA réalisés	Tests ELISA positifs	PCR réalisées	PCR positives
2014*	12	1 (8.3%)	13	4 (30.7%)	64	9 (14%)	43	8 (18.6%)
2015	69	4 (5.7%)	29	0 (0%)	58	3 (5.2%)	41	3 (7.3%)
2016	104	3 (2.8%)	53	2 (3.8%)	90	4 (4.4%)	64	3 (4.7%)
2017	81	3 (3.7%)	46	1 (2.2%)	30	1 (3.3%)	35	1 (2.9%)
2018	75	4 (5.3%)	89	1 (1.1%)	3	1 (33%)	47	3 (6.4%)
Total	341	15 (4.4%)	230	8 (3.5%)	245	18 (7.3%)	230	18 (7.8%)

*septembre à décembre pour le CHU de Nantes

Vu, le Président du Jury,

Professeur David BOUTOILLE

Vu, le Directeur de Thèse,

Docteur Paul LE TURNIER

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : VIBERT PRENOM : Mathilde

Titre de Thèse : Etude descriptive rétrospective de la prise en charge et des caractéristiques des cas humains de leptospirose diagnostiqués en Loire Atlantique et en Vendée entre 2014 et 2018

RESUME

La leptospirose est une zoonose cosmopolite, dont l'incidence est en augmentation en France métropolitaine. Notre étude s'est intéressée aux aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques de 40 cas de leptospirose diagnostiqués au CHU de Nantes, au centre hospitalier de La-Roche-sur-Yon, et au centre hospitalier de Saint Nazaire entre 2014 et 2018.

Nous avons mis en évidence par cette étude une épidémiologie proche de celles des régions françaises voisines. La particularité de notre population était son âge élevé (âge médian de 57.5 ans).

Le diagnostic était évoqué dans un tiers des cas à la prise en charge initiale. Dans l'ensemble, les tests diagnostics étaient réalisés selon les recommandations, mais les tests MAT insuffisamment réalisés pour maintenir une veille épidémiologique des sérogroupes circulants.

La létalité était importante, probablement en lien avec l'âge des patients, et le fait que l'étude ne s'intéresse qu'aux patients pris en charge à l'hôpital.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie professionnelle, le nombre de demande de reconnaissance est faible.

Il apparaît nécessaire de renforcer les dispositifs d'information et de prévention, auprès des patients comme auprès de la communauté médicale, notamment en impliquant et en formant davantage les praticiens en ambulatoire.

MOTS-CLES

**LEPTOSPIROSE – ZONOSE – EPIDEMIOLOGIE –
PREVENTION - MALADIE DE WEIL**