UNIVERSITE DE NANTES

_____

FACULTE DE MEDECINE

_____

Année : 2017 N° 157

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Arnaud-Félix MIAILHE
né le 09/07/1986 à Paris

_____

Présentée et soutenue publiquement le 09/10/2017

_____

Etude épidémiologique des caractéristiques et de la prise en charge de la leptospirose sévère en réanimation ou en USC en France métropolitaine – Etude Leptorea

_____

Président : Monsieur le Professeur Karim ASEHNOUNE

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean REIGNIER

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Karim Asehnoune,
Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir accueilli à Nantes, de m'avoir encadré le long de mon internat et d'avoir permis mon épanouissement dans mon métier.

A Monsieur le Professeur Jean Reignier
Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail. Vous m'avez fait découvrir la réanimation et appris à aimer ce métier. Vous m'avez accompagné, transmis votre savoir et votre passion, je vous en remercie.

A Monsieur le Professeur Éric Maury
Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail de thèse. Merci pour votre accueil, pour le temps et l'énergie que vous avez pris à me transmettre votre façon de voir la réanimation qui est maintenant un peu mienne.

A Monsieur le Professeur François Raffi
Vous m'avez fait l'honneur de juger ce travail de thèse, qu'il me soit permis de vous témoigner mon profond respect.

A tous médecin anesthésiste et réanimateur de Nantes, La Roche sur Yon, Saint Nazaire et Saint Antoine qui ont croisé ma formation, qui ont construit brique après brique, cas après cas, garde après garde, le médecin que je suis aujourd'hui, merci.

A mes amis, pour hier, aujourd'hui et demain, merci !

A Alexandre l'optimiste.

A Guillaume, merci d'avoir tant partagé avec moi et d'avoir permis de rendre réel le rêve.

A Clément le grand blond réaliste.

A Anne la rebelle au milles idées.

A Marie l'énergique qui ne lâche rien.

A Benjamin, Etienne, Axel, mes vieux amis, une étape de plus qui marque l'avancée de nos vies. A la simplicité et l'authenticité de ce qui nous lie.

A Clément et Delphine, de Paris à Nantes, vous savez que vous êtes énormément dans ce qui me rends profondément heureux aujourd'hui, merci.

A mes co-internes, Antoine, Julien, Arthur, Camille, Maelle, Anne-Marine, nous partageons l'intimité des gens qui ont vécu la même chose, traversé les mêmes épreuves, les malheurs et les joies, les difficultés et les réussites, merci pour toute ces années, de la cage, à la thèse !

A mon frère et mes sœurs, Hadrien, Alexandra et Evangéline, merci d'être si vivant et présent autour de moi, d'avoir accompagné votre petit frère, je me souviens d'un jour ou l'on m'a dit que les choix se font uniquement après avoir réussis, alors j'ai choisis.

A mes parents, je vous dédicace ce travail, merci de m'avoir toujours soutenu, de m'avoir porté, laissé libre et fait confiance, merci pour ce si simple message d'amour que vous portez.

A Mathilde, merci pour tout, merci d'avoir choisis de partager ma vie, c'est incroyable à quel point on est plus fort à deux, tout est possible, et une chose est sure : le meilleur reste à venir !

Sommaire :

Remerciements : 2

Sommaire : 4

Glossaire : 6

Introduction : 7

Histoire : 7

Généralités : 7

Physiopathologie : 9

Epidémiologie : 11

Clinique : 12

Diagnostics différentiels : 13

Diagnostique paraclinique : 13

Traitement : 16

Rationnel de l'étude : 16

Méthode : 17

Design de l'étude : 17

Data management 17

Critères d'inclusions et de non-inclusions : 19

Statistique : 19

Aspects administratifs et réglementaires 19

Droit d'accès aux données et documents source 20

Considérations éthiques 20

Résultats : 21

Facteurs de contamination : 22

Diagnostic biologique : 23
Les patients : 24
Défaillances d'organes 27
Facteurs de risques de mortalité, analyse univariée : 30
Discussion : 32
La leptospirose sévère une maladie rare en France métropolitaine. 32
La leptospirose sévère une maladie grave : 32
Moins mortelle que prévue ? 34
Facteurs de risque de contamination : des loisirs au SDF. 35
La clinique : rien de nouveau ? 35
L'antibiothérapie est-elle utile dans le traitement de la leptospirose sévère ? 36
De nouveaux facteurs de risques de mortalité ? 37
Limite de l'étude : 38
Conclusion : 39
Annexes : 40
Annexe n°1 40
Annexe n°2 : Avis comité d'éthique de la SRLF : 45
Annexe n°3 : Autorisation CNIL et CCTIRS 46
Bibliographie : 47

Glossaire :

CNIL : commission national de l'informatique et des libertés

CNR : centre national de référence

CRF : Case Report Form (cahier de recueil d'information)

CRH : contre rendu d'hospitalisation

CRICS : Clinical research in intensive care and sepsis

CTIRS : Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

C3G : Céphalosporine de 3ème génération

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

IgM : immunoglobine de type M

IgG : Immunoglobine de type G

INVS : Institut de veille sanitaire

LCR : Liquide céphalorachidien

LPS : Lipopolysaccharide

MAT : Microscopic Agglutination Test

NAC : Nouveau animaux de compagnie

PCR : Polymerase Chain Réaction

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigue

SRLF : Société de réanimation de langue française

USC : Unité de surveillance continue

Introduction :

La Leptospirose en une anthropozoonose ubiquitaire qui prédomine dans les régions chaudes et humides, mais qui sévit aussi en France. Son incidence y est en constante augmentation. Elle se caractérise par une clinique aspécifique, mais qui peut engendrer des formes graves pouvant conduire en réanimation et parfois au décès.

Histoire :

Les premières descriptions de la leptospirose remontent à la Chine ancienne. Elle était connue pour toucher les travailleurs dans les rizières qui l'appelaient « fièvre d'automne ». *Leptospira interrogans* aurait été introduit en Europe de l'Ouest lors de l'extension du territoire de l'espèce de rats *Rattus norvegicus* en provenance d'Eurasie. Le rôle pathogène des leptospires a été mis en évidence pour la première fois en 1915 dans deux pays : par des japonais qui s'intéressaient aux mineurs atteint d'ictère, et par des allemands qui étudiaient les soldats malades dans les tranchées et appelaient la maladie « french disease » [1].

Généralités :

La leptospirose est une maladie infectieuse liée à des bactéries extracellulaires gram négatives, très allongées et héliocoïdales, d'où son nom. Cette bactérie mesure 0,15 µm de diamètre et 10 à 20 µm de long. Elle fait partie de la famille des spirochètes comme les *Borrelia* (maladie de Lyme) et *Treponema pallidum*, agent de la Syphilis. Il existe vingt-deux espèces génomiques de leptospires, comprenant des espèces pathogènes (*L.interrogans sl*) des espèces dites intermédiaires et des espèce non pathogènes *(L. biflexa sl*),. Une autre

classification plus ancienne, basée sur le caractère antigénique du locus LPS permet de classer les leptospires en sérovars, eux même regroupés en sérogroupe. Les sérovars les plus fréquemment rencontrés en contamination humaine en France sont *icterohaemorrhagiae, canicola, grippothyphosa et australis* [2].

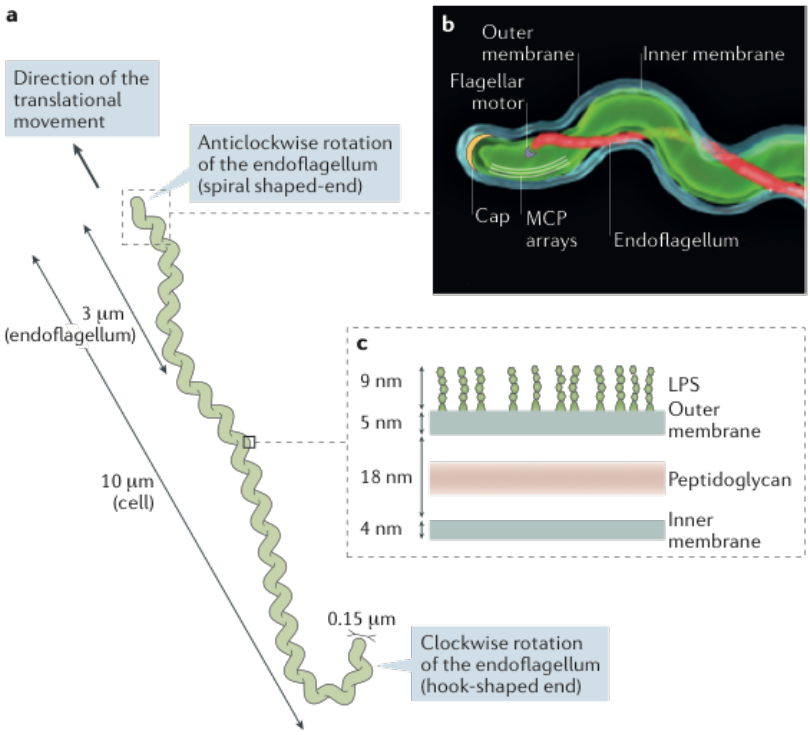
Le réservoir de la bactérie est animal, principalement les rongeurs [3], mais tous les mammifères domestiques et sauvages peuvent être infestés. La bactérie pathogène se maintient dans le tubule rénal des animaux. Elle est ainsi dispersée par les urines dans l'environnement. Elle peut y survivre jusqu'à plusieurs mois en fonction de la qualité de cet l'environnement, sachant que son milieu de prédilection doit être chaud et humide. Cela explique la recrudescence saisonnière de la leptospirose et sa présence au cours d'événements climatiques ponctuels telle que les ouragans, tsunamis, cyclones, inondations [1]. Sa survie dans différents environnements serait liée à sa capacité à créer un biofilm [4]. Il existe deux types de population animale : les hôtes intermédiaires et les hôtes accidentels. La maladie est présente de manière chronique dans les tubules rénaux des hôtes intermédiaires chez qui elle est endémique, et non ou peu symptomatique. Un animal peut être un hôte intermédiaire pour certains sérovars et un hôte accidentel pour d'autres.

La contamination peut être liée à un contact direct avec des urines animales contaminées, mais reste rare. La plupart du temps, le contact est indirect via un sol ou une eau souillée par les urines. Il se produit lors d'activités de loisirs ou professionnelles. Les bactéries passent au travers d'excoriations cutanées, des muqueuses conjonctivales, digestives ou pharyngées.

Physiopathologie :

Le pouvoir pathogène des leptospires est lié à de nombreux facteurs de virulence. Cependant l'un des principaux est dû à leur forme en spirale associée à deux endoflagèles, qui leur permet une grande mobilité dans les différents milieux et facilite leur passage entre les différents tissus. Des études récentes ont montré que les leptospires pathogènes possèdent un grand nombre de gènes impliqués dans la pathogénèse , ces facteurs de virulence sont encore peu caractérisés car les leptospires ont un temps de génération très lent (plus de 20h comparativement à 20 min chez *E.coli*) et parce que la mutagénèse dirigée ne fonctionne pas [5].

Figure 1 : Morphologie cellulaire et architecture de l'enveloppe de L. interrogans [5].



L'infection par les leptospires commence par le passage de la peau grâce à des excoriations ou les muqueuses. Ils passent ensuite dans le système sanguin et leur dissémination est hématogène. Ils adhèrent ensuite aux cellules endothéliales sanguines et pénètrent dans les

différents organes. La pression de sélection des leptospires varie d'un organe à l'autre et d'une espèce à l'autre. Par exemple, les leptospires présents dans les tubules rénaux des rats ne sont pas soumis à la même pression immunitaire que dans les autres tissus.

La réponse immunitaire aux leptospires est encore très mal comprise. Les leptospires peuvent interagir avec les macrophages et dans certaines conditions induire leur apoptose [6]. Ils semblent bien résister au stress oxydatif. Certains leptospires peuvent recruter des médiateurs du complément pour se protéger du complexe lytique dirigé contre leurs membranes. Les leptospires peuvent aussi se lier à la thrombine, diminuant la formation de caillot et induisant des hémorragies. Ils possèdent un certain nombre d'autres mécanismes induisant un pouvoir pathogène [7].

La réponse adaptative de l'hôte est principalement humorale, avec la formation d'immunoglobulines dirigées contre le lipopolysaccharide (LPS) des leptospires. Le LPS des leptospires induit la voie de signalisation de TLR2, mais aussi TLR4 et TLR5 [8]. Chez la souris, les LPS membranaires sont reconnus par l'association TLR2 - TLR4 entrainant la reconnaissance immunologique des leptospires et l'annihilation des leptospires dans le sang. L'absence de reconnaissance par TLR4 chez l'homme des certains leptospires pourrait expliquer leur effet pathogène [9].

Chez l'homme, après un contact avec des leptospires, la synthèse d'anticorps spécifiques anti-leptospires a lieu au bout de 5 à 7 jours en moyenne. Mais la séroconversion peut aussi survenir au bout de 10 jours voire plus. Les IgM apparaissent plus tôt que les IgG, et peuvent rester détectables pendant des mois voire des années. La détection des IgG est quant à elle plus variable, ils peuvent rester indétectables ou détectables pendant seulement une courte période.

Les raisons permettant d'expliquer, pourquoi certains patients développent des formes sévères de la maladie, d'autres des formes frustres voir asymptomatiques, restent mal connues.

Epidémiologie :

La leptospirose sévit dans le monde entier, avec une prédominance dans les régions chaudes et humides, mais on la retrouve aussi sous nos latitudes. Elle serait responsable dans le monde entier de 1,03 millions de cas par an et de 58 900 décès [10]. Dans les zones tempérées, l'incidence est de 0,1 à 1/100000 habitants alors que dans les zones endémiques, l'incidence de la leptospirose est de 10 à 100/100000 habitants [10].

En France métropolitaine, le Centre national de référence de la leptospirose de l'institut Pasteur a recensé en 2015 en Métropole 628 cas de leptospirose, soit une incidence de 0,98 cas/100000 habitants. C'est la plus forte incidence enregistrée depuis qu'une surveillance a été mise en place en Métropole, cette incidence élevée est confirmée pour l'année 2016 avec 0,93 cas / 100000 habitants. Ces records confirment l'augmentation déjà marquée en 2013-2014. La sous-estimation du nombre de cas est possiblement importante. L'évaluation de son incidence est largement dépendante du système de surveillance mis en place localement, de la sensibilisation des médecins locaux à la maladie puis à sa déclaration (qui n'est pas obligatoire) et des outils diagnostics disponibles.

L'incidence des leptospiroses sévères est de 6%[11] à 59%[12] selon les études. Son taux de mortalité global varie entre de 3,6% [13] à 13%[14] pour les leptospiroses hospitalisées et jusqu'à 48% de décès pour les leptospiroses sévères [15] .

Clinique :

Le diagnostic clinique est très difficile à poser car la présentation de la leptospirose est aspécifique. Après inoculation, la période d'incubation dure entre 2 à 20 jours. Il est traditionnellement décrit deux phases cliniques, caractérisées par une fièvre biphasique. La première phase correspondant à la présence des leptospires dans le sang ; elle dure une semaine en moyenne. La deuxième phase est liée à l'apparition des anticorps et à l'excrétion des leptospires dans les urines. C'est lors de cette phase que surviennent les leptospiroses sévères.

La plupart des infections par la leptospirose sont infra cliniques ou peu sévères. Au Nicaragua, une étude a réalisé de manière systématique des sérologies chez 566 patients : 15% étaient positifs, et seulement un quart de ces patients décrivaient un tableau infectieux dans les deux mois précédents [16].

Pour les autres cas, la leptospirose a une symptomatologie clinique très polymorphe, non spécifique, allant du simple syndrome pseudo-grippal, à la défaillance multi-viscérale conduisant au décès. Les tableaux cliniques recensés dans les différentes études sont très variés.

Plusieurs équipes se sont demandées s'il existait un lien entre le tableau clinique et le sérovars. Aujourd'hui, la plupart des experts s'accordent à dire que non [17], cependant certains sérovars semblent associée à un facteur de gravité [18].

L'atteinte clinique de la leptospirose associant un ictère à une atteinte rénale a été rapportée il y plus de 100 ans par Adolf Weil et porte aujourd'hui le nom de syndrome de Weil. En cas de leptospirose sévère, celle-ci peut entrainer des tableaux cliniques très divers comme des hémorragies intra-alvéolaires, des SDRA, des insuffisance rénales aigues.

Les autres complications sont plus rares, comme les méningites (<25 %), ou des myocardites (leur incidence n'est pas évaluable). Au plan digestif, des cas cliniques rapportent l'existence de cholécystites alithiasiques ou de pancréatites aigues liées à la leptospirose [19]. Lorsque la leptospirose se chronicise, elle peut entrainer des uvéites.

Diagnostics différentiels :

Les diagnostics différentiels sont nombreux et dépendent du contexte. Hors zone d'endémie, la leptospirose peut facilement se confondre avec une angiocholite, dans sa forme ictérique. Les diagnostics différentiels sont aussi fonctions de la présentation clinique : méningite, pneumopathie, autres étiologies d'hémorragie intra alvéolaire.

Dans les zones d'endémies tropicales, la leptospirose peut se confondre avec de nombreuses autres pathologies infectieuses comme les arboviroses telles que la Dengue, le Paludisme, les Rickettsioses ou encore une séroconversion VIH. Dans une étude en Thaïlande seulement 49,8% des patients suspects de leptospirose étaient confirmés sérologiquement. La maladie présentait une co-infection dans 13,8% des cas [20] .

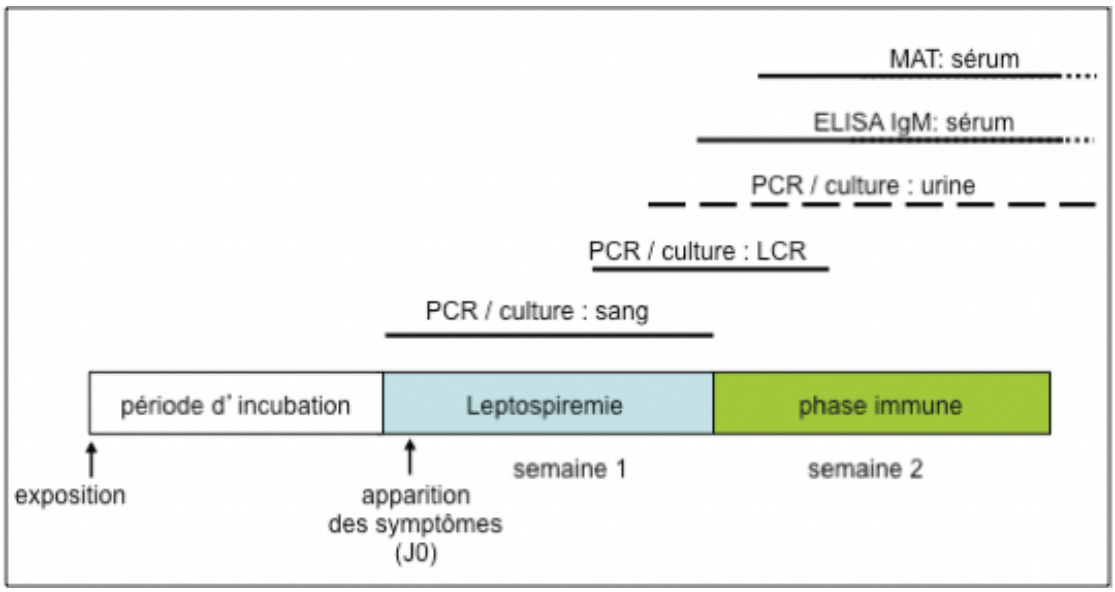
Diagnostique paraclinique :

Difficile à reconnaitre cliniquement, la leptospirose est aussi difficile à mettre en évidence biologiquement avec un test diagnostique de référence de plus en plus controversé.

Les bactéries sont présentes dans le sang durant les 10 premiers jours de la maladie. Elles peuvent aussi être retrouvées dans différents fluides corporels comme les urines (2ème et

3ème semaine) ou le LCR, mais aussi dans certains tissus. Les anticorps quant à eux apparaissent entre le 5ème et le 10ème jour.

Figure 2 : Cinétique de la leptospirose au cours d'une infection.



La présence d'IgM n'est pas toujours la preuve d'une infection récente, car les anticorps peuvent persister longtemps après une infection (des mois voire des années). C'est pourquoi il est conseillé de prélever 2 échantillons pour étudier l'évolution du taux d'anticorps ou mettre en évidence une séroconversion. Le diagnostic peut aussi être posé sur un taux d'IgM élevé. Le *cut-off* va dépendre de la zone d'endémie à laquelle le patient appartient. L'OMS valide les cas lors d'une séroconversion ou lors d'une multiplication par 4 du taux d'IgM (« fourfold »). Néanmoins, de faibles niveaux d'anticorps ont été notés chez des cas sévères, des patients immunodéprimés ou lors d'antibiothérapies débutées précocement.

Le test de référence pour poser le diagnostic de leptospirose est une sérologie : « the microscopic agglutination test » : MAT. Il met en évidence l'agglutination des anticorps anti-leptospirose à différents niveaux de concentration. Ce test est très spécifique et permet d'identifier le sérogroupes dans certains cas, il est un outil épidémiologiques important.

Il existe des tests ELISA commerciaux ou non qui permettent de détecter précocement la présence des anticorps, cependant ce type de test ne permet pas de caractériser le sérotype.

L'examen direct sur des liquides biologiques n'est utile que si les leptospires sont en très grande quantité. La reconnaissance des leptospires est difficile, particulièrement en faible nombre, ce qui entraine de nombreux faux positifs et négatifs.

La mise en culture du sang ou d'autres fluides corporels est possible, mais uniquement si l'échantillon est prélevé dans les 10 premiers jours. Les premières cultures peuvent être analysées au bout de 6 à 8 semaines.

La PCR permet un diagnostic rapide et précoce, avant la séroconversion. Le test est très sensible ; il permet un diagnostic même quand l'antibiothérapie a été débutée précocement. Il donne aussi la charge bactérienne qui pourrait être un facteur pronostique.

Un examen réalisé au mauvais moment, ou non reproduit, ne sert à rien. Une sérologie unique demandée avant l'apparition des anticorps, ou une PCR demandée trop tardivement, ne donneront rien. Dans une série française de patients atteints de leptospirose, 53% des premières sérologies réalisées étaient négatives [21] .

Le diagnostic de Leptospirose est donc parfois difficile à poser ; il est nécessaire de corréler les résultats biologiques à la clinique.

Traitement :

Le traitement de référence de la leptospirose est la Penicilline G 1,5MUI 4 fois par jour pendant 7 jours. Mais d'autres antibiotiques ont aussi montré leur efficacité comme la Doxycycline et les céphalosporines de 3ème génération (C3G). Il existe une controverse sur l'efficacité et l'utilité de l'antibiothérapie dans le traitement de la leptospirose sévère, car de nombreux cas de leptospirose se résolvent uniquement grâce à un traitement symptomatique. Malgré le manque d'évidence scientifique, les experts préconisent toujours de traiter la leptospirose par antibiothérapie [22].

Rationnel de l'étude :

Il existe très peu d'études menées dans le monde concernant les patients atteints d'une leptospirose sévère. La plupart sont mono-centriques. La plus grande étude sur la leptospirose en réanimation a été menée à la Réunion et compte 80 cas de leptospirose sévère [14]. Les deux plus grosses études prospectives menées dans le même contexte comptent 42 patients de réanimation chacune. Et aucune étude de grande ampleur n'a été conduite en France métropolitaine à ce jour. L'objectif de cette étude épidémiologique rétrospective et multicentrique est d'apporter des informations cliniques et biologiques sur la leptospirose sévère en France métropolitaine, les facteurs de risques de contamination sous nos latitudes, les sérovars incriminés, et les risques individuels de gravité et de mortalité.

Méthode :

Design de l'étude :

L'étude était rétrospective, multicentrique et observationnelle. 95 réanimations de France métropolitaine ont été sollicitées avec l'objectif de constituer une cohorte importante d'au moins 150 patients admis en réanimation. L'étude a été proposée au réseau de recherche CRICS.

Chaque service de réanimation participant a identifié tous les patients admis pour leptospirose dans leur établissement de santé pendant une période de 5 ans incluant les années 2012, 2013, 2014, 2015, jusqu'à sept 2016, à partir des codes CIM 10 de la leptospirose : A27.0, A27.9 et A27.9.

Data management

Pour les patients recensés par le centre mais non hospitalisés en réanimation, il a été demandé au centre participant de nous transmettre le CRH des patients, sans autre détail.

Pour les patients hospitalisés en réanimation, il est demandé au centre participant de collecter des données. Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients dans un cahier de recueil anonymisé. Les cahiers de recueil remplis ont été adressés par courrier à l'investigateur principal, associés à tous les CRH du patient concernant la période donnée. Les données ont été saisies sur informatique. La base de données active (fichier Excel) est anonymisée et conservée dans un support informatique institutionnel verrouillé par un mot de passe.

Les données collectées sont les suivantes (annexe n°1) :

Caractéristiques démographiques :

- âge, sexe, poids, taille
- Comorbidités : Diabète, OH, BPCO, HTA, cirrhose, insuffisance rénale chronique, autre cause d'immunosuppression

Facteurs de risque de contamination :

- Contact avec les animaux : Rongeurs, bovins, rats, chevaux, chiens, porcs, autres…

- Contact avec de l'eau douce : rivière ou étang
- Activités à risques
- Voyage dans un pays endémique récent

Caractéristiques à l'admission :

- Motif d'admission
- SOFA
- IGS II
- Date des premiers symptômes
- Symptômes présents à l'admission

Caractéristiques durant le séjour :

- Ventilation mécanique invasive
- Ventilation non invasive
- Vasopresseur
- Complications infectieuses
- EER
- ECMO
- CIVD
- Bilan biologique général : Valeur à l'entrée en réanimation. Pire valeur durant la première semaine. Date de normalisation de la valeur ou meilleure valeur et date de cette valeur.

Caractéristiques de la leptospirose :

- Moyen diagnostique
- Sérogroupe

Evaluation du traitement :

- Date de début de l'antibiothérapie
- Caractéristiques de l'antibiothérapie : molécule, voie d'admission, durée

Evolution

- Survie en réanimation, à l'hôpital.
- Durée du séjour en réanimation
- Durée de séjour à l'hôpital
- Date et cause éventuelle du décès

Critères d'inclusions et de non-inclusions :

Les critères d'inclusion étaient les patients adultes (âge > 18 ans) et hospitalisés en réanimation ou en unité de surveillance continue attenante à un service de réanimation et chez qui il a été mis en évidence une leptospirose par l'une des techniques suivantes : MAT seuil : 1/100, ELISA, PCR, culture, examen direct.

Les critères de non-inclusion étaient les patients mineurs ou le refus de participer à des recherches sur ses données ; indiqué au préalable par le patient.

Statistique :

Dans le cadre de cette étude rétrospective, l'analyse des données était majoritairement descriptive, incluant les caractéristiques de la population à l'admission en réanimation, les traitements spécifiques entrepris, les causes du décès et leur délai de survenue. Ces variables ont été décrites en effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives et en moyennes (écart-types) ou médianes [25-75ème percentiles] pour les variables quantitatives.

Une analyse univariée a été réalisée afin de déterminer les facteurs de risque de mortalité de la leptospirose grave. Cette analyse a été réalisée à partir d'un modèle de Cox à risques proportionnels.

S'agissant d'une étude observationnelle, plus le nombre de patients était élevé et plus notre population saurait représentative de l'ensemble des patients atteints de leptospirose en France. C'est pourquoi notre objectif a été d'inclure un maximum de centres pour participer à cette étude, avec un objectif d'inclure environ 150 patients et d'obtenir une photographie fiable de la leptospirose en France métropolitaine.

Aspects administratifs et réglementaires

Cette étude a reçu l'avis favorable de la commission d'éthique de la SRLF (annexe n°2) mais aussi de la CNIL et du CCTIRS (annexe n°3).

Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patient n'ont été transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celle-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

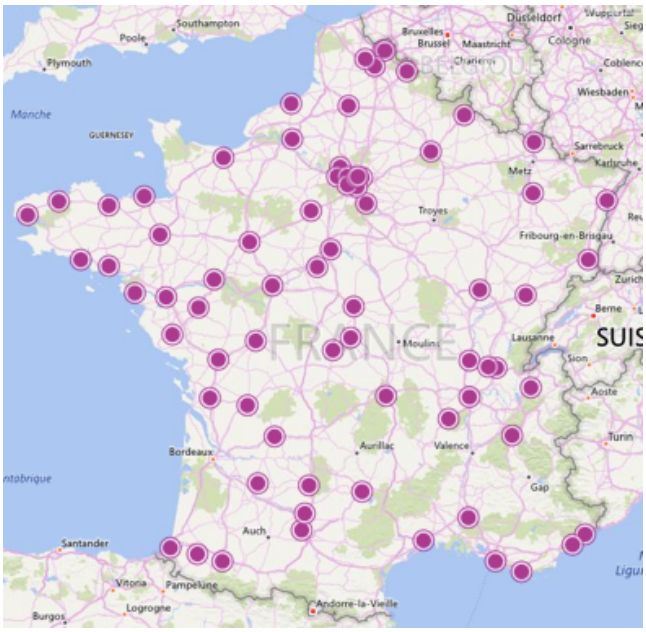
Considérations éthiques

Cette étude était rétrospective, basée sur la collection de données issues du dossier du patient. Elle n'a entraîné aucune modification de la prise en charge des patients. Les paramètres recueillis étaient ceux habituellement recueillis lors de la prise en charge. Etant donné le caractère rétrospectif de ce travail, il n'est pas apparu possible de remettre une information spécifique au patient ou à ses proches *a posteriori* concernant l'exploitation des données. Néanmoins, nous nous sommes assurés que tous les services participant à l'étude disposent d'un livret d'accueil remis systématiquement au patient et aux proches, et mentionnant l'utilisation éventuelle des données relatives aux patients pour des travaux de recherche. Dans ce contexte, et vu les difficultés à recontacter les personnes, selon l'article 57 de la loi Informatique et Libertés, une demande de dérogation à l'obligation individuelle d'information a été effectué auprès de la CNIL et a été accepté (annexe n°3). Par ailleurs, un avis d'éthique favorable a été obtenu auprès de la Commission d'Ethique de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) en annexe du présent protocole (annexe n°2).

Résultats :

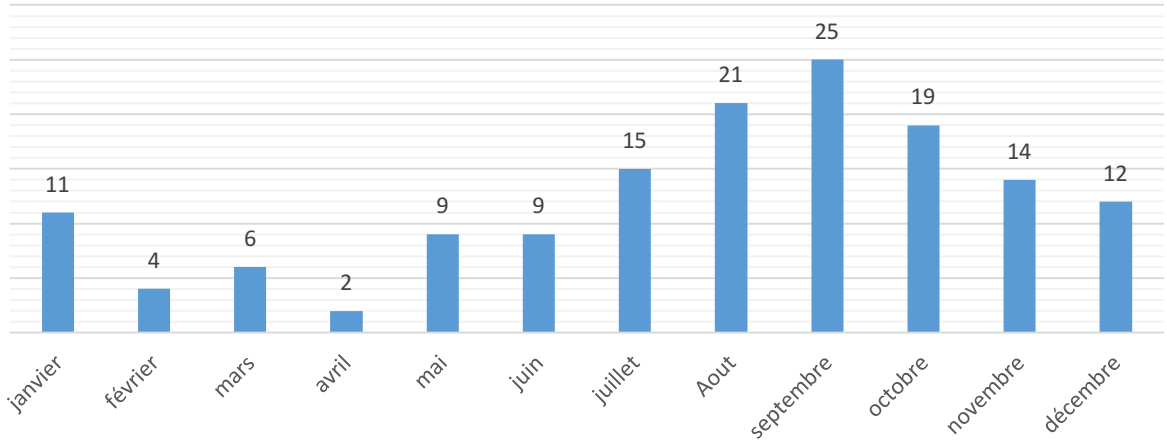
Pour l'étude, 95 réanimations de France métropolitaine ont été contactées. Au total, 73 réanimations ont participé (Figure 3). Les autres centres ont refusé de participer (n=3) ou n'ont pas répondu aux différentes sollicitations (n=19).

Figure 3 : répartition sur le territoire français des réanimations participant à l'étude Leptoréa :



Nous avons recensé, de 2012 à septembre 2016, 147 patients hospitalisés en réanimation (USC et réanimation) et atteints d'une leptospirose et 223 patients hospitalisés en dehors de la réanimation et atteints d'une leptospirose. 40% des leptospiroses hospitalisées ont été hospitalisé en réanimation. La répartition des cas sur l'année a montré une recrudescence des leptospiroses sévères durant l'été et le début de l'automne (tableau A).

Tableaux A : Répartition du nombre de cas par mois des patients atteints de leptospiroses sévères (n=nombre de cas)



Facteurs de contamination :

Les facteurs de risques de contamination sont recensés dans le tableau B. Le principal facteur de risque de contamination via les animaux était le rat (17,3%) suivi du chien (15%) et des autres rongeurs (12,8%). Le contact avec les rivières et les lacs correspondait aux deux principaux sites de contamination avec l'eau douce. Quatre activités à risque ressortaient : la pêche (19%), le jardinage (17,6%), les baignades (17,6%), et la chasse (16,2%). Les leptospiroses étaient importées de l'étranger, définit par un voyage récent de moins d'un mois (Tableau B) dans 12,3% des cas et 6% des patients n'avaient aucun facteur de risque retrouvé.

Tableau B : Facteurs de risques de contamination :

Facteurs de risques de contamination :	Nombre de patients pour qui l'information est connue N=147	Nombre de patients concernés	Pourcentage de patients concernés
Contact avec les animaux :	133	73	54,9%
Aucun	133	60	45,1%
Autre*	133	35	26,3%
Rats	133	23	17,3 %
Chiens	133	20	15 %
Autre rongeur	133	17	12 ,8 %
Bovin	133	8	6 %
NAC**	133	4	3 %
Chevaux	133	1	0,75 %
Porc	133	1	0,75 %
Contact avec l'eau douce :	140	91	67,9%
Rivière	140	49	35 %
Lac/étang	140	49	35 %
Aucun	140	45	32,1 %
Fossé	140	9	6,4 %
Egout	140	7	5 %
Inondation	140	7	5 %
Activité à risque :	142	91	65%
Aucune	142	51	35 %
Pêche	142	27	19 %
Bain	142	25	17,6 %
Jardinage	142	25	17,6 %
Chasse	142	23	16,2 %
Chute accidentelle	142	6	4,2 %
Canoé/rafting/kayak	142	6	4,2 %
Trail	142	2	1,4 %
SDF	142	4	2,8 %
Activité loisir autre°	142	11	7,7 %
Activité professionnelle °°	142	18	12,7 %
Voyage récent* **	138	17	12,3 %
Aucun facteur de risque de contamination connu	133	8	6 %

*Contact animal autre : Chat n=9, Volaille n=19, Mouton n=3, Ecrevisse n=1, Furet n=1, lièvre n=1, sangsue n=1, serpent n=1. **NAC = nouveaux animaux de compagnie
***Voyage récent, destination : Asie centrale n=1, Asie du sud-est n=6, Europe du nord n=2, Afrique du sud n=1, Amérique du sud n=1, Europe du sud n=4, ile du pacifique n=1.
° Activités loisirs autres : habitat dans les marais, cueillette de champignons, camp scout, nettoyage de rivière, contact avec puits, nettoyage de lavoir, randonnée, golf.
°° Activité professionnelle : vétérinaire, agriculteur, entreprise de traitement des eaux, éleveur de serpent, pisciculture, vendeur de rat, employé d'entreprise d'assainissement des eaux, travaux de canalisation

Diagnostic biologique :

Les prélèvements ayant permis le diagnostic de la leptospirose ont été réalisés dans 90% des cas en réanimation, le reste des prélèvements a été réalisé avant l'entrée. Le diagnostic était quant à lui posé dans 48,5% des cas en réanimation. Les examens ayant

permis le diagnostic étaient la PCR dans 53% des cas, l'ELISA dans 39% des cas, la MAT dans 33% des cas, la PCR urinaire dans 11% et pour 1 cas l'examen direct avec le microscope à fond noir. La somme des examens est supérieure à 100% car dans certains cas plusieurs examens sont revenus positifs.

Dans 27% des cas le sérogroupe est identifié. Les principaux sont *L. Icterohaemorrhagiae* n=12 (30%), *L. Australis* n=8 (20%), *L. Patoc* n=5 (13%) et *L. Biflexia* n=4 (10%).

Les patients :

Les caractéristiques démographiques de la population sont présentées dans le tableau C. L'âge médian était de 54 ans et l'IGS II médian d'entrée était 39.

Tableau C : Caractéristiques des patients atteints de leptospirose en réanimation.

Caractéristiques de la population	Nombre de patients pour qui l'information est disponible Total N=147	Nombre de patients atteints Total N=147	Médiane : N (Q1 –Q3) Moyenne : %
Données épidémiologiques :			
Age	147		54 (38-65)
Sexe M / F	147		90 % / 10 %
IMC	125		25,50 (22,70 – 29)
IGS II	147		39 (28 – 56)
Comorbidités			
Tabac	144	45	31,25 %
Alcool	146	26	17,81 %
Cancer	147	2	1,36 %
Diabète	147	7	4,76 %
Cirrhose	147	0	0 %
Hypertension portale	147	0	0
Hépatopathie chronique *	147	5	3,40%
Insuffisance cardiaque **	147	0	0
IRC ***	147	0	0
Hypercapnie	147	0	0
O2 à domicile	147	0	0
Insuffisance rénale			
non dialysée	147	1	0,68%
dialysé	147	0	0

*Hépatopathie chronique : sans signe de cirrhose ou hypertension portale **Insuffisance cardiaque : NYHA IV ; ***IRC = insuffisance respiratoire chronique

Le délai médian entre le début des symptômes et l'admission en réanimation était de 5 jours. Parmi les symptômes présentés avant et lors de leur admission en réanimation, la fièvre était présente dans 87% des cas, associée à un syndrome pseudo-grippal dans plus de la moitié des cas. Un ictère n'était présent que dans 44,2% des cas, des céphalées dans 31,3% des cas. Les autres symptômes étaient nombreux et présents de façon variable (Tableau D).

Tableau D : Symptômes présentés par les patients atteints de leptospirose avant et à l'entrée en réanimation.

Symptômes à l'entrée :	Nombre de patients concernés : N=147	Pourcentage de patients atteints
Fièvre	129	87 ,7%
Myalgie	90	61,2%
Altération de l'état général	76	51,7%
Ictère	65	44,2%
Céphalée	46	31,3%
Vomissement	45	30,6%
Diarrhée	39	26,5%
Dyspnée	38	25,8%
Douleur abdominale	35	23,8%
Arthralgie	34	23,1%
Toux	33	22,5%
Autre*	11	7,48%
Confusion	10	6,8%
Trouble de la vigilance	9	6,1%
Syndrome hémorragique**	10	6,8%
Hémoptysie	10	6,8%
Douleur thoracique	6	4,1%

*Autre signe clinique : angine n=3, syndrome méningé n=3, frisson n=2, dysphonie n=1, éruption diffuse n=1, sueur n=1, gonalgie n=1, épilepsie n=1.
**Syndrome hémorragique : hématémèse, rectorragie, épistaxis, purpura thrombopénique, bulle ecchymotique.

A l'entrée en réanimation, la fréquence cardiaque médiane était de 101 btm/min et la PAM médiane de 68,5 mmHg (Tableau E). La température médiane était de 37,8°C. La diurèse était de 900 cc/24h, le Glasgow était de 15. Après leur première journée de réanimation, ces valeurs se dégradaient. Au cours de la première semaine de suivi, la température était à 38,4 °C, la fréquence cardiaque 114 btm/min, la PAM à 58 mmHg, la diurèse de 750 cc/ 24h et la fréquence respiratoire à 30 (médiane des pires valeurs observées).

Du point de vue paraclinique (tableau E), à leur entrée en réanimation, 57% des patients présentaient une thrombopénie inférieure à 50 G/, 71% une insuffisance rénale aigue avec une créatinémie supérieure à 200 µmol/L. Une cytolyse > 150 UI/L était présente dans 32% des cas et la bilirubine totale était supérieure à 150 µmol/L dans 31% des cas. Un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose > 12 G/L était présent dans 40% des cas.

La plupart des patients s'aggravaient au plan biologique durant la première semaine en réanimation, 60% des patients présentaient une thrombopénie inférieure à 50 G/L, 78% une insuffisance rénale aigue avec une créatinémie supérieure à 200 µmol/L, 42% une cytolyse > 150 UI/L et 45% une bilirubine totale supérieure à 150 µmol/L.

La plupart de ces paramètres se corrigeaient comme le montrent les données recueillies le jour de la sortie de réanimation des patients. 88% des patients avaient des plaquettes > 50 G/L, 67% des patients avaient une creatininémie < 200 µmol/L, 85% des patients avaient moins de 150 µmol/L de bilirubine totale et 88% des patients possédaient une cytolyse > 150 UI /L. Les seuils utilisés pour ces résultats correspondent aux seuils utilisés dans les différentes études sur les leptospiroses sévères [14]. Nous avons décidé de les

réutiliser ici pour faciliter la comparaison avec les différentes études, bien que ces valeurs soient discutables.

Tableau E : présentation clinique et paraclinique des patients atteints de leptospirose sévère à J1, pire, J8 et le jour de leur sortie de réanimation.

	Pire valeur à J1		Pire valeur durant première semaine		Pire valeur jour de sortie	
	n/ntotal	% Médiane (Q1 – Q3)	n/ntotal	% Médiane (Q1 – Q3)	n/ntotal	% Médiane (Q1 – Q3)
FC		101 (87 – 117)		114 (95 – 138)		80 (70 – 92)
PAS		101 (87 – 117)		90 (75 – 104)		123 (110 – 140)
PAM		68,5 (58 – 80)		58 (50 – 66)		79 (71 – 87)
FR		23 (18 – 29)		30 (25 – 36)		20 (18 – 24)
T°C		37,8 (37 – 39)		38,4 (37,6 – 39)		37 (36,6 – 38)
Diurèse		900 (262 – 1850)		750 (106 – 1600)		2000 (1065 – 3325)
GSC		15 (15 – 15)		15 (15 – 15)		15 (15 – 15)
Hémoglobine < 8g/L	3/143	2%	33/111	23%	13/116	10%
Plaquette < 50 G/L	83/145	57%	87/145	60%	15/128	12%
Creat > 200 µmol/L	102/143	71%	112/143	78%	42/129	33%
Urée > 15 mmol/L	90/146	61%	107/145	74%	49/129	38%
ASAT > 150 UI/L	47/145	32,4%	61/144	42%	7/127	6%
ALAT > 150 UI/L	27/145	19%	37/144	26%	15/125	12%
Bili conjuguée > 100 µmol/L	47/128	37%	63/131	48%	22/107	21%
Bili Totale > 150 µmol/L	45/144	31%	64/143	45%	18/122	15%
Gamma GT > 200 UI/L	12/123	11%	25/123	20%	15/105	14%
Lipase 180 UI/L	23/73	32%	32/75	43%	14/31	45%
TP < 50 %	3/137	2%	12/141	9%	1/109	1%
Fibrinogène < 1,5 g/L	1/88	1%	1/90	1%	1/52	2%
CPK > 300 UI	67/99	69%	69/100	69%	16/60	27%
LDH > 700 UI/L	17/89	19%	29/94	31%	12/49	24%
CRP > 200	56/89	63%	57/86	66%	9/62	15%
Leucocytes > 12 et < 1 G/L	59/146	40%	97/144	67%	39/129	30%
Lymphocytes < 0,5 G/L	67/126	53%	61/117	51%	3/97	3%

Défaillances d'organes

Ces données ont été synthétisées dans le score de SOFA qui, à l'entrée, avait une valeur médiane de 10 (8 – 14), avec un score de SOFA hémodynamique à 4, un score de SOFA hématologique à 3 et un score de SOFA hépatique et rénal à 2. La pire valeur du SOFA durant la première semaine était en médiane de 11, avec un score de SOFA hémodynamique

à 4, un score de SOFA hématologique et hépatique à 3 et un score de SOFA rénal à 2 (tableau F).

Tableau F : Score SOFA : pire valeur J1 et Pire valeur durant la première semaine

	Pire valeur à J1	Pire valeur durant première semaine
	Médiane (Q1 – Q3)	% Médiane (Q1 – Q3)
SOFA	10 (8 – 14)	11 (8 – 15)
SOFA Respiratoire	0 (0 – 1)	0 (0 – 2)
SOFA hémodynamique	4 (0 – 4)	4 (0 – 4)
SOFA neuro	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)
SOFA hématologique	3 (2 – 3)	3 (2 – 4)
SOFA Hépatique	2 (1 – 3)	3 (2 – 4)
SOFA Rénal	2 (2 – 3)	2 (2 – 3)

La durée du séjour médian en réanimation était de 4 jours et la durée moyenne de séjour total à l'hôpital était de 11 jours (Tableau G). Dans notre étude 52 (35%) patients ont été intubés, 50 (34%) ont été dialysé, 85 (58%) ont été mis sous amine et 3 (2%) patients ont été mis sous ECMO. 52 (35%) patients ont présenté un SDRA et 23 (16%) une hémorragie intra-alvéolaire. Les autres atteintes moins fréquentes étaient les syndromes d'activation macrophagique n=5 (3,4%), les méningites n=4 (2,7%), les myosistes aigues n=3 (2%), les myocardites n=4 (2,7%), les colites infectieuses n=2 (1,4%) et les hépatites aigues n=1 (0,7%). Au total 13 patients sont décédés ce qui fait un taux de mortalité en réanimation de 8,8%.

L'antibiothérapie efficace a été introduite avec un délai médian de 4 jours. La cible de la première antibiothérapie était pour 32 (22%) patients un choc septique, pour 29 (20%) patients une suspicion de leptospirose, pour 28 (19,5%) patients une défaillance respiratoire et 26 (18%) patients un sepsis sévère. Les autres cibles de la première antibiothérapie étaient une défaillance digestive (n=9 6,25%), une défaillance urinaire (n=6 4,2%), une défaillance multi-viscérale (n=5 3,5%) et une défaillance neurologique (n=4 2,78%). La première antibiothérapie était efficace sur la leptospirose pour 136 (93%) des patients. La

principale antibiothérapie utilisée en première intention était les C3G dans 70,75% des cas, suivie de l'amoxicilline dans 10% des cas. La principale antibiothérapie utilisée après rétrocession était l'amoxicilline. La durée médiane de l'antibiothérapie efficace était de 10 jours et l'antibiothérapie était rétrogradée dans 28% des cas.

Tableau G : Caractéristiques du séjour en réanimation des patients :

	Nombre de jour Médiane (Q1-Q3)	Nombre de patient concernés N=147 (100%)
Délai début symptôme / admission à l'hôpital	4 (3 – 5,5)	
Délai début symptôme / admission en réanimation	5 (4 – 6)	
Durée de séjour en réanimation	4 (2 – 10)	
Durée de séjour à l'hôpital	11 (7 – 17)	
Décès en réanimation		**13 (8,84%)**
Délai avant décès	3 (2 – 20)	
VNI	2 (1 – 3)	30 (20%)
Ventilation invasive	7 (4 – 12)	52 (35%)
Sédation	4,5 (3 – 8)	52 (35%)
Décubitus ventral	NC	8 (5,44%)
Curare	2,5 (2 – 4,5)	30
Amines	3 (2 – 5)	85 (58 %)
Dialyse	5 (3 – 13)	50 (34 %)
ECMO	10,5 (9 – 12)	3 (2%)
SDRA		
Total		52 (35%)
mineur		12 (8%)
modéré		16 (11%)
sévère		23 (16%)
Hémorragie intra alvéolaire (confirmée)		23 (16%)
Syndrome d'activation macrophagique		5 (3,4%)
Méningite		4 (2,7%)
Myocardite		4 (2,7%)
Myosite aigue		3 (2%)
Colite infectieuse		2 (1,4%)
Hépatite aigue		1 (0,7%)
Délai entre le début des symptômes et le premier antibiotique efficace	4 (3 – 6)	
Durée de l'antibiothérapie efficace	10 (8 – 13)	

Facteurs de risques de mortalité, analyse univariée :

Nous avons réalisé une analyse univariée à la recherche de facteurs de risque de mortalité. Les résultats sont présentés dans le tableau H. Concernant les facteurs épidémiologiques, les patients qui sont décédés étaient significativement plus âgés et avec un IGS II plus importants à leur entrée en réanimation. Ils étaient significativement plus intubés, curarisés, dialysés et mis sous amine. Ils présentaient un taux de bilirubine conjugué significativement supérieur à J1 (193 +/-137µmol/L), une lipasémie moyenne plus importante (678 UI/L) ainsi qu'un taux de LDH plus élevé. La créatinémie et l'urée était plus élevées à J1 dans le groupe décès, associées avec un taux de leucocytes plus importants.

Tableau H : Analyse univariée pour les données épidémiologiques, les caractéristiques du séjour en réanimation, les données cliniques et paracliniques entre les patients décédés et les non décédés.

	Survivants N=134 % +/- écart type	Non survivants N=13	*p*	OR (IC 95%)
Données épidémiologiques				
Age	49,9 +/- 16	67 +/- 11	*0,0008*	1,09 (1,03 ; 1,15)
IGSII	39,8 +/- 17	82,7 +/- 24	*0,0001*	1,09 (1,05 ; 1,14)
IMC	26 +/- 4,6	27,7 +/- 6	*0,33*	1,08 (0,95 ; 1,23)
Sexe (H/F)	122 / 12	2 / 11	*0,35*	1,85 (0,37 ; 9,33)
Alcool	15,79%	38, 46%	*0,0565*	3,33 (0,99 ; 11,19)
Diabète	4,48%	7,69%	*0,4844*	1,78 (0,2 ; 16)
Tabac	32,8%	15,38%	*0,34*	0,37 (0,08 ; 1,75)
Prise d'AINS			*0,8826*	1,13 (0,22 ; 5,80)
Clinique à l'entrée				
Fièvre	89 %	77%	*0,2001*	0,42 (0,1 ; 1,7)
Myalgie	63%	38%	*0,0777*	0,36 (0,11 ; 1,16)
Arthralgie	24%	15%	*0,7331*	0,58 (0,12 ; 2,75)
Céphalée	34%	0%	*0,0096*	NC
Confusion	4%	31%	*0,0059*	9,48 (2,26 ; 39,79)
Trouble de la vigilance	6%	7,7%	*0,576*	1,31 (0,15 ; 11,4)
Ictère	41	77%	*0,129*	4,79 (1,26 ; 18,20)
Altération l'état général	51%	62%	*0,4572*	1,55 (0,48 ; 4,99)
Diarrhées	28%	7,69%	*0,1853*	0,21 (0,03 ; 1,68)
Vomissement	31%	23%	*0,7548*	0,66 (0,17 ; 2,51)
Douleur abdominale	23%	31%	*0,5095*	1,48 (0,43 – 5,13)
Dyspnée	26%	23%	*1*	0,85 (0,22 ; 3,26)
Toux	24%	8%	*0,2985*	0,27 (0,03 ; 2,12)
Hémoptysie	7%	8%	*1*	1,16 (0,13 ; 9,93)
Douleur thoracique	3%	15%	*0,0886*	5,91 (0,97 ; 35,95)
Prise en charge en réanimation				
VNI	18,6%	38,4%	*0,14*	2,73 (0,82 ; 9,04)
Ventilation invasive	29,1%	100%	*0,0000*	NC
Décubitus ventral	5,22%	7,69%	*0,5323*	1,51 (0,17 ; 13,34)
Curare	14,93%	83,33%	*0,0000*	28,49 (5,81 ; 139,8)
Sédation	29,1%	100%	*0,0000*	NC
Amine	53,7%	100%	*0,0013*	NC
Dialyse	29,1%	84%	*0,0001*	13,4 (2,84 ; 63,24)
ECMO	1,49%	7,69%	*0,2441*	5,5 (0,46 ; 65,16)
Délai : premier symptômes / première antibiothérapie efficace	5,54 +/- 4	4,92 +/-4,21	*0,2629*	0,95 (0,80 ; 1,14)

Délai début des symptôme / l'admission à l'hôpital	5 +/- 3,8	4,92 +/- 4,1	*0,5*	0,99 (0,85 ; 1,16)
Diurèse J1	1375 +/- 1210	340 +/- 446	*0,001*	NC
T°C J1	37,8 +/- 1,32	36,88 +/- 1,31	*0,0285*	0,62 (0,41 ; 0,94)
FC J1	104,16 +/- 25	105 +/- 23	*0,94*	NC
SOFA J1	9,6 +/- 3,85	16,7 +/- 2,21	*0.0000*	1,97 (1,42 ; 2,73)
SOFA Respiratoire	0,57 +/- 1,1	2,54 +/- 1	*0.0000*	2,71 (1,72 ; 4,26)
SOFA hémodynamique	2,3 +/- 1,85	4 +/- 0	*0,0022*	NC
SOFA neuro	0,14 +/- 0,6	0,54 +/- 1	*0.011*	1,89 (1,02 ; 3,49)
SOFA hématologique	2,5 +/- 1,1	3,15 +/- 0,7	*0,0352*	2,04 (1,03 ; 4,05)
SOFA Hépatique	2,1 +/- 1,3	3,46 +/- 0,8	*0,0003*	3,21 (1,57 ; 6,57)
SOFA Rénal	2,24 +/- 1,2	3 +/- 0,6	*0,0246*	1,98 (1,42 ; 2,73)
Hémoglobine J1	11,45 +/- 1,78	11,79 +/- 1,96	*0,6882*	1,11 (0,81 ; 1,54)
Plaquette	58 +/-44,7	31,7 +/- 28,4	*0,0344*	0,97 (0,95 ; 1)
ALAT J1	179 +/- 739	164 +/- 150	*0,2187*	NC
ASAT J1	244 +/- 1055	314 +/- 324	*0,1266*	NC
Bili conjuguée J1	92 +/- 99	193 +/- 137	*0,0058*	1,01 (1 ; 1,01)
Bilirubine totale J1	113 +/- 115,84	242 +/- 148	*0,0008*	1,01 (1 ; 1,01)
Lipase	305 +/- 820	678 +/- 858	*0,039*	1,07 (1 ; 1)
GammaGT	150 +/- 164	169 +/- 157	*0,7565*	1 (1 ; 1)
TP	81 +/- 16,2	79,2 +/- 15	*0,5649*	0,99 (0,96 ; 1,03)
Fibrinogène J1	6,56 +/- 1,71	7,26 +/- 1,99	*0,5168*	1,27 (0,86 ; 1,86)
LDH	500 +/- 477	843 +/- 375	*0,003*	1 (1 ; 1)
CPK J1	1659 +/- 2705	3993 +/- 674	*0,1245*	1 (1 ; 1)
CRP J1	243 +/- 107	223 +/- 113	*0,98*	1 (0,99 ; 1,01)
Creat J1	334 +/- 199	433 +/- 122	*0,036*	1 (1 ; 1,01)
Urée	20,8 +/- 12,66	35,4 +/- 12,25	*0,0003*	1,07 (1,03 ; 1,12)
Na	134 +/- 4,29	134 +/- 5,85	*0,5398*	1,03 (0,91 ; 1,17)
K	3,70 +/- 0,6	4,38 +/- 0,85	*0,0025*	3,69 (1,66 ; 8,19)
Leucocytes	10,77 +/- 7,72	17,39 +/- 8,87	*0,0024*	1,07 (1,01 ; 1,13)
Lymphocytes	0,67 +/- 0,84	0,83 +/- 0,77	*0,4405*	1,2 (0,67 ; 2,13)

Nous n'avons pas réalisé d'étude multivariée pour rechercher des facteurs de risque de mortalité car l'incidence de l'événement décès n'est pas assez élevée pour être statistiquement analysée.

Discussion :

Cette étude est la première étude multicentrique menée sur la leptospirose sévère en France métropolitaine. C'est aussi, à notre connaissance, la plus grande série mondiale s'intéressant aux leptospiroses sévères. Elle montre que la leptospirose en réanimation en France métropolitaine est une maladie rare, grave car fréquemment associée à des défaillances vitales graves nécessitant des traitements de suppléance, mais au pronostic vital nettement moins marqué que rapporté antérieurement.

La leptospirose sévère une maladie rare en France métropolitaine.

L'incidence des leptospiroses sévères chez les patients hospitalisés pour une leptospirose était de 40% dans notre étude. Ce chiffre est confirmé par les données de la littérature, Tubiana *et al.* retrouvent une incidence de 40,3% et Paganin *et al.* retrouvent une incidence encore plus élevée de 54%. Même si un nombre important de leptospiroses hospitalisées sont amenées à aller en réanimation, La leptospirose reste une maladie rare en réanimation en France métropolitaine. Sur la durée de notre étude le nombre moyen de patient par centre était de 2 et 26 (35%) centres n'ont pas eu de patient hospitalisé en réanimation pour une leptospirose.

La leptospirose sévère une maladie grave :

Il n'existe pas dans la littérature de consensus sur la définition de leptospirose sévère, et cette notion de « sévérité » varient beaucoup. Une étude réalisée à la Barbade entre 1979 et 1991, la définie comme une leptospirose hospitalisée [23], alors que Panaphut *et*

al. [24] définissent la sévérité par la présence d'un ictère, ou d'une créatinémie > 180 µmol/L ou d'une PAM < 70 mmHg après remplissage. Dans notre étude une leptospirose sévère était définie comme tout patient atteint d'une leptospirose et hospitalisé en réanimation ou en USC. La leptospirose en réanimation est peu décrite dans la littérature. Nous avons recensé moins d'une dizaine d'études y faisant référence. Les patients y sont peu décrits et les conditions de prise en charge médicale souvent peu comparables aux nôtres.

Notre population de réanimation était grave avec un IGS II médian à 39, associé à un SOFA J1 à 10 et un pire SOFA sur la première semaine d'hospitalisation à 11. Nos patients possédaient donc un nombre important de défaillances d'organes, entrainant un recourt régulier aux systèmes de suppléance d'organe (amine vasoactive, dialyse, respiration artificielle). Notre population présentait un fort taux de trouble hémodynamique nécessitant la mise sous amines dans plus de 58% des cas. Cette forte propension à la présence de troubles hémodynamiques en lien avec la leptospirose n'est retrouvée que dans deux études [12,25]. Notre population possèdait un taux élevé d'insuffisance rénale aigüe. 78% de la population présentait une créatininémie > 200 µmol/L et 34% a été dialysés. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature comme le montre l'étude de Tubiana *et al.* qui retrouve 32,1% de patients dialysés [25]. Le taux de SDRA de notre étude était important ; près de 35% des patients selon les critères de Berlin avec près de 16% de SDRA sévères. D'autres études, dont l'étude de Paganin *et al.*[26] sur les atteintes respiratoires de la leptospirose (population non de réanimation), retrouve des chiffres de SDRA bien moins importants, de l'ordre de 3,7%, mais les auteurs utilisent les critères de SDRA de 1998 [27]. Nos patients se caractérisaient par une thrombopénie marquée, 57% de la population possédait dès l'entrée en réanimation moins de 50 G/L plaquettes. Un patient sur quatre avait moins de 20 G/L plaquettes durant la première semaine de réanimation. Cette thrombopénie était donc

majeure et précoce. Mais elle récupérait vite, car le jour de leur sortie, plus de 67% des patients avaient plus de 100 G/L plaquettes. Il est intéressant de noter, en regard à l'importante thrombopénie, le faible taux de syndrome hémorragique (6,8%). Associé à un faible taux d'hémorragie intra alvéolaire (15,6%) comparée à la majorité des autres études (entre 25% [26] et 55,7% [12]). Une dernière constatation de notre étude était l'existence de cinq cas de syndromes d'activation macrophagique (SAM) attribués à la leptospirose. Dans la littérature, ce phénomène n'est pas connu, il est rapporté par un unique case report [28] .

Moins mortelle que prévue ?

En France métropolitaine le taux de mortalité est très nettement inférieur au taux de mortalité mondiale de la maladie, qui est de 0,84 décès pour 100 000 habitants [10]. Cette différence de mortalité est tout à fait compréhensible car le risque de décès lié à la leptospirose est dépendant de différents facteurs comme le taux de ruralité du pays, le niveau socio-économique moyen, l'espérance de vie des habitants, la distance à l'équateur (zone d'endémie) [10]. Ce faible taux de mortalité globale est aussi directement lié à notre faible taux de mortalité en réanimation. Tous les patients qui sont décédés à l'hôpital sont décédés en réanimation. Ce taux était de 8,8 % alors que d'autres études retrouvent des taux de mortalité en réanimation plus élevés entre 14,1% [11] et 54%[14]. Notre taux de mortalité était aussi nettement inférieur au taux de mortalité attendu par l'IGS II moyen qui prédisait un taux de mortalité de 23%. Cela peut s'expliquer par le jeune âge moyen des patients (49,9 ans), associé à un taux de comorbités très faible de notre population.

Facteurs de risque de contamination : des loisirs au SDF.

Les facteurs de risques de contamination en France métropolitaine retrouvés dans l'étude étaient, en ce qui concerne les contacts avec les animaux, en accord avec la littérature. Le rat et « autres rongeurs » étaient les principaux pourvoyeurs de leptospirose [3]. Les lieux de contamination avec l'eau douce étaient eux aussi en accord avec la littérature. On note peu de cas de contaminations en lien avec des événements climatiques (7 cas de contact avec les inondations). En France métropolitaine, les activités à risques de contamination étaient dans 90% des cas en lien avec un loisir, ce qui diffère des pays en zone d'endémie où jusqu'à 50% des personnes touchées sont des travailleurs [29]. Mais il faut noter une population à risque : celle des SDF, qui représentaient 4 cas dans notre étude. Cette population n'a que très peu été décrite dans la littérature, avec seulement deux *case-reports* [30,31]. Elle diffère de la grande majorité des autres cas de contamination car elle a lieu en milieu urbain.

La clinique : rien de nouveau ?

La présentation clinique de la leptospirose en France métropolitaine est comparée à celle des principales études sur le sujet dans le tableau H. Il n'y a pas de grande différence par rapport à la littérature. Il est intéressant de remarquer le faible taux de céphalées et d'hémoptysies comparé aux autres études et le fort taux de signes respiratoires à type de dyspnée et de toux (25,8%). Comparée à la littérature, notre étude confirme le fait que la leptospirose est une maladie ayant une présentation clinique aspécifique.

Tableau H : Symptômes des patients atteints de leptospirose à l'admission à l'hôpital (sévère ou non).

Symptômes :	Pourcentage de patients (%)					
	Hawaii [32] 2001 n=353	Inde [33] 2004 n=282	Brazil [34] 1999 N=193	France métropolitaine [35] 2005 N=34	La réunion [14] 2007 N=147	Etude Leptoréa 2017 N=147
Fièvre	99%	100%	93,8%	100%	85%	87,7%
Myalgie	91%	X	93,8%	54%	74%	61,2%
Arthralgie	59%	X	X	45%	28,4%	23,1%
Céphalée	89%	78%	74,6%	75%	41,9%	31,3%
Confusion	X	9,6%	20%	X	X	6,8%
Trouble de la vigilance	X	X	20%	X	X	6,1%
Ictère	39%	69,8%	92,7%	34%	77,5%	44,2%
Syndrome hémorragique	X	X	19,7%	3%	X	6,8%
Altération de l'état général	82%	X	X	X	X	51,7%
Diarrhée	53%	X	X	X	9,1%	26,5%
Vomissement	73%	63,3%	X	38,7%	38,9%	30,6%
Douleur abdominale	51%	28,4%	X	34%	43,6%	23,4%
Dyspnée	X	8,6%	15%	3%	34,9%	25,8%
Toux	X	X	X	12%	46,2%	22,5%
Hémoptysie	X	13%	19,7%	3%	35,9%	6,8%

L'antibiothérapie est-elle utile dans le traitement de la leptospirose sévère ?

Notre étude ne permet pas de conclure sur le rôle de l'antibiothérapie dans la prise en charge des leptospiroses sévères. Même si la durée de l'antibiothérapie était plus courte chez les patients décédés que chez les patients non décédés (6 jours vs 11 jours, p=0,049), nous ne pouvons conclure sur l'impact de la durée de l'antibiothérapie sur la survie car ce résultat est probablement biaisé par les durées d'hospitalisation des patients décédés qui étaient plus courtes que celles patients non décédés, chez qui l'antibiothérapie était poursuivie au-delà de la réanimation. Le seul argument qui pourrait aller contre l'utilité de l'antibiothérapie dans le traitement de la leptospirose sévère était l'absence d'efficacité

d'une antibiothérapie précoce. Les patients décédés avaient une antibiothérapie débuté plus précocement que les patients non décédés. Ces résultats sont opposés à ceux de la prise en charge du choc septique ou le retard à l'initiation de l'antibiothérapie est un facteur de risque indépendant de mortalité. Dans la littérature, différentes études sur le sujet s'opposent. Une série de 353 cas à Hawaï montre l'absence de différence significative sur la durée de la maladie entre les patients traités et ceux non traités par antibiothérapie [36]. Une autre étude montre cependant une diminution du temps de maladie lorsque l'antibiothérapie est débutée précocement (2 à 4 premier jours après le début des symptômes). Une Review de la Cochrane de 2012 retrouve comme seul résultat que l'antibiothérapie permet de réduire d'au moins deux jours la durée de la maladie et que l'effet semble être plus important lors de leptospirose sévère.

De nouveaux facteurs de risques de mortalité ?

Certains des facteurs de risque de mortalité retrouvés dans notre étude univariée sont régulièrement recensés dans la littérature [14,37,38] : l'âge, le recours à la ventilation mécanique, la mise sous amines, la dialyse, l'oligurie, la thrombopénie, l'insuffisance rénale aigue, l'hyperkaliémie, et l'hyperleucocytose.

Par contre, nous constatons dans que l'hyperbilirubinémie et l'augmentation de la lipasémie étaient des facteurs prédictifs de mortalité. L'hyperbilirubinémie n'est retrouvée comme facteur de mortalité que dans l'étude de Dupont *et al.* en Guadeloupe. Le lien entre l'hyperbilirubinémie et le décès des patients peut être lié à la dysfonction globale des organes qui est présente dans les états de sepsis et de choc septique en lien avec des médiateurs de l'inflammation, induisant une réponse tissulaire inadaptée [39].

L'hyperlipasémie n'a jamais été mise en évidence dans la littérature comme facteur de risque de mortalité. Mais de plus en plus de cas cliniques de leptospiroses associées à des pancréatites aigues sont présents dans la littérature. La physiopathologie n'est pas claire et les hypothèses sont les mêmes que celles expliquant l'atteinte systémique de la leptospirose (réponse inflammatoire inadaptés ou toxicité directe des leptospires), auxquels il faut rajouter les troubles hémodynamiques ; les patients ayant une hyperlipasémie étant plus souvent sous amines dans notre étude.

Limite de l'étude :

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. La faible incidence de la maladie en France métropolitaine et son faible nombre de patients hospitalisé en réanimation, nous ont obligé à choisir ce format d'étude. Mais le grand nombre de centre participant contrebalance le caractère rétrospectif. De plus ces centres couvrent de manière homogène le territoire français, nous donnant une excellente photographie des leptospiroses sévères en France métropolitaine entre janvier 2012 et septembre 2016. De plus les services de réanimation colligent un nombre important d'informations de façon usuelle que ce soit au niveau des valeur clinique (pression artérielle, fréquence respiratoire, température…) ou des données de prise en charge (nombre de jours sous amine, ventilation mécanique, différents traitements…), nous permettant un recueil de donné de qualité.

Une autre limite de notre étude est son caractère observationnel ne permettant que d'émettre des hypothèses concernant l'effet des traitements. Pour contrecarrer ce biais nous avons choisi d'être le plus descriptif possible et nous avons limité la durée de l'étude à 5 ans pour éviter les biais liés à l'évolution des pratiques et des techniques.

Conclusion :

Cette étude est la première étude multicentrique rétrospective menée sur la leptospirose sévère en France métropolitaine. C'est aussi, à notre connaissance, la plus grande série mondiale s'intéressant aux leptospiroses sévères de réanimation.

Cette étude nous informe que la leptospirose sévère est une maladie grave, mais qu'elle reste rare en France métropolitaine et que son taux de mortalité est plus faible qu'attendu.

Elle est difficile à diagnostiquer, tant au plan clinique que paraclinique. Nous confirmons qu'il n'existe pas de tableau clinique évocateur. L'interrogatoire est un pilier du diagnostic. Cette étude permettra peut-être de sensibiliser les médecin réanimateur de France métropolitaine à son existence entrainant dans les années à venir une possible augmentation du nombre de cas diagnostiqués.

Annexes :

Annexe n°1

CRF - Etude Leptorea -

Numéro patient (Cf. feuille d'anonymisation des patients) : … …

Nom du centre : …….

Merci de remplir chaque item. Si inconnu, mettre « NC ». Si non adapté, mettre « NA »

- **DATE DE NAISSANCE** (mois/année): _ _ / _ _ _ _
- **SEXE :** Homme ☐ Femme ☐
- **POIDS** (1er mesuré en réa/USC) : _ _ _ kg
- **TAILLE :** _ _ _ cm
- **IGSII** : _ _ _
- **PATHOLOGIE CHRONIQUE ANTERIEURE:**
  - ✓ Insuffisance rénale chronique
    - sous hémodialyse chronique □ OUI □ NON
    - non dialysée □ OUI □ NON
  - ✓ Hépatique :
    - Hépatopathie chronique sans cirrhose, ni HTP □ OUI □ NON
    - Cirrhose confirmée □ OUI □ NON
    - Hypertension portale (HTP) documentée □ OUI □ NON
  - ✓ Cardiovasculaire :
    - Insuffisance cardiaque stade IV (NYHA) □ OUI □ NON
  - ✓ Pulmonaire :
    - Insuffisance Respiratoire Chronique (dyspnée stade III ou IV) □ OUI □ NON
    - Hypercapnie chronique documentée □ OUI □ NON
    - O2 à domicile □ OUI □ NON
  - ✓ Diabète (traité par insuline ou antidiabétique oral) : □ OUI □ NON
  - ✓ Cancer et immuno-dépression : □ OUI □ NON
    [Cancer prouvé ou métastase prouvée ou lymphome, leucémie aiguë ou chronique, myélome ou radiothérapie externe (dans les 6 mois précédents) ou Chimiothérapie pour K, leucémie ou vascularite (dans les 6 mois précédents) ou Déficit immunitaire congénital ou Infection VIH ou Corticothérapie au long cours et à haute dose (>0.3mg/kg ou 20mg/j) ou Traitement immunosuppresseur ou Maladie de système]
  - ✓ Alcoolisme chronique □ OUI □ NON
  - ✓ Tabagisme actif □ OUI □ NON

- **MOTIF PRINCIPAL D'ADMISSION EN REANIMATION OU USC:**

☐ Sepsis sévère
☐ Défaillance circulatoire
☐ Défaillance neurologique centrale aigue
☐ Défaillance respiratoire aigue
☐ Atteinte hépatique aigue
☐ Défaillance multiviscérale
☐ Autre
Préciser :…….

- **FACTEURS DE RISQUE DE CONTAMINATION :**

  - **Contact avec les animaux** (plusieurs réponses possibles) **:**

Bovin ☐ Rats ☐ Autre rongeur ☐
Chevaux ☐ Chien ☐ Porc ☐
Nouvel Animal de Compagnie ☐Si oui, lequel : …….
Autre □ Si oui, lequel : …….
Aucun a priori □ Non connu □

  - **Contact avec l'eau douce dans le mois précédent :**

Non ☐ Rivière ☐ Lac ou étang ☐
Egouts ☐ Fossés ☐ Inondations ☐

  - **Activités « à risques » :**

Aucune ☐ Bain ☐ Chute accidentelle ☐
Canoë, kayak, rafting, canyoning ☐ Trail ☐
Pêche ☐ Chasse ☐ Jardinage ☐

  - **Voyage dans le mois précédent :**

OUI ☐ NON ☐ Non connu ☐

    - Si oui, pays : ……

- **DIAGNOSTIC DE LA LEPTOSPIROSE :**

  - **Test ayant permis le diagnostique : (préciser le résultat et les normes du laboratoire)**
    - Culture ☐ ……
    - ELISA ☐ ……
    - MAT > 1/100 ☐……...
    - PCR ☐……..
    - Aucun ☐……...
  - **Sérogroupe (merci de reporter précisément le résultat du laboratoire):**

…… Non Connu ☐

- **SYMPTOMES PRESENTES PAR LE PATIENT (avant et à l'admission):**

  Fièvre ☐ Myalgies ☐ Arthralgies ☐
  Céphalées ☐ Confusion ☐ Troubles de vigilance ☐
  Ictère ☐ Syndrome hémorragique ☐ Altération de l'état général ☐
  Diarrhée ☐ Vomissements ☐ Douleur abdominale ☐
  Dyspnée ☐ Toux ☐ Hémoptysie ☐ Douleur thoracique ☐

- **CHRONOLOGIE et DEVENIR du patient**

  - **Délai entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital :** ……. (jours)
  - **Date d'admission à l'hôpital** : _ _ / _ _ / _ _ _ _
  - **Date d'admission en réanimation ou USC** : _ _ / _ _ / _ _ _ _
  - **Date de sortie de réanimation ou USC** : _ _ / _ _ / _ _ _ _
  - **Date de sortie de l'hôpital** : _ _ / _ _ / _ _ _ _
  - **Décès en réanimation ou USC** : OUI / NON
  - **Décès à l'hôpital** : OUI / NON,

    Date de décès: _ _ / _ _ / _ _ _ _

En réanimation :

  - **Ventilation non invasive** : oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _ _ _

  - **Ventilation mécanique invasive** : oui / non

- Date d'intubation: _ _ / _ _ / _ _ _ _
  (date d'admission en réanimation si arrivé intubé)
- Date d'extubation définitive: _ _ / _ _ / _ _ _ _
  (date de décès si décédé intubé)
  - **Décubitus ventral** : oui / non
  - **Curares** : oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _ _ _

  - **Sédation:** oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _ _ _

  - **Amines vasoactives :** oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _ _ _

  - **Dialyse :** oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _ _ _

  - **ECMO :** oui / non

Date de début : _ _ / _ _ / _ _ _ _ Date de fin : _ _ / _ _ / _ _

	1ère valeur mesurée après l'admission en réanimation	**Pire valeur durant la semaine 1 (J0 à J7)**	**Pire valeur à J8**	**Dernière valeur avant sortie ou décès**
T°C (degré celsius)				
PAS / PAM (mmHg)				
Fréquence cardiaque				
Fréquence respiratoire				
Diurèse /24h (mL)				
Glasgow				
Hémoglobine : g/L				
Hématocrite %				
Plaquettes : Giga/L				
leucocytes Giga/l				
PNN Giga/l				
Lymphocyte Giga/l				
Fibrinogène g/L				
TP%				
Bili totale µmol/L				
Bili conjuguée				
ASAT (UI)				
ALAT (UI)				
Gamma GT (UI)				
Lipase (U/L)				
CPK (UI)				
LDH (UI)				
Urée mmol/L				
Créat µmol/L				
Na mmol/L				
K mmol/L				
CRP mg/L				
pH				
HCO3- mmol/L				
PaCO2 mmHg				
Glycémie (mmol/l)				
PaO2 mmHg				
FiO2 ou O2 l/min (synchrone de PaO2)				
Lactates mmol/L				
Albumine g/L				
SDRA (critère de Berlin)`	Mineur/Modéré/sévère / Non	Mineur/Modéré/sévère /Non	Mineur/Modéré/sévère / Non	Mineur/Modéré/sévère / Non
Atteinte pulmonaire unilatérale	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non	Oui / Non
Hémorragie alvéolaire confirmée	Oui / Non	Oui / Non		
K urinaire mmol/L				
Na urinaire mmol/L				
Urée urinaire mmol/L				
Creat uriniaire mmol/L				
Protéinurie g/L				

UNIVERSITÉ DE NANTES

ANTIBIOTHERAPIE débutée avant l'admission ou pendant la 1ère semaine de séjour en réanimation / USC :

- **Antibiotique N°1 :**
  - Molécule : ……
  - Raison et Cible de l'antibiotique: ……...
  - Date de début de l'antibiotique : … / … / …
  - Date d'arrêt de l'antibiotique : … / … / …
  - Voie d'administration : ……
  - Dose : ……

- **Antibiotique N°2 :**
  - Molécule : ……
  - Raison et Cible de l'antibiotique: ……...
  - Date de début de l'antibiotique : … / … / …
  - Date d'arrêt de l'antibiotique : … / … / …
  - Voie d'administration : ……
  - Dose : ……

- **Antibiotique N°3 :**
  - Molécule : ……
  - Raison et Cible de l'antibiotique: ……...
  - Date de début de l'antibiotique : … / … / …
  - Date d'arrêt de l'antibiotique : … / … / …
  - Voie d'administration : ……
  - Dose : ……

- **Antibiotique N°4 :**
  - Molécule : ……
  - Raison et Cible de l'antibiotique: ……...
  - Date de début de l'antibiotique : … / … / …
  - Date d'arrêt de l'antibiotique : … / … / …
  - Voie d'administration : ……
  - Dose : ……

- **INFECTIONS NOSOCOMIALES ACQUISES DURANT L'HOSPITALISATION EN REANIMATION:**

  - **Urinaire :** oui / non
  - **Pulmonaire :** oui / non
  - **Liée à un cathéter central :** oui / non
  - **Septicémie :** oui / non

Merci pour votre travail

UNIVERSITÉ DE NANTES

Annexe n°2 : Avis comité d'éthique de la SRLF :

SOCIÉTÉ DE RÉANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE
Siège Social : 48, avenue Claude Vellefaux – 75010 Paris
Tél. : 01 45 86 74 00 – Fax : 01 45 86 74 44
Site Internet : www.srlf.org

Commission d'Ethique
Secrétaire
Jean Reignier
jean.reignier@chu-nantes.fr

Membres SRLF
Fabienne Bordet
Thierry Boulain
Sandrine Dray
Frédéric Gonzalez
Alexandra Laurent
Odile Noizet-Yverneau
Jean-Pierre Quenot
Jean-Philippe Rigaud
Stéphane Rolando
Mathieu Série
Lilia Soufir
Thierry Van Der Linden

Membres non SRLF
Isabelle Blondiaux
Bertrand Quentin

Direction Administrative
Chantal Sevens
chantal.sevens@srlf.org

Secrétariat
Mathieu Lloung
Florence Neels
secretariat@srlf.org

Docteur Jean Reignier
Service de réanimation médicale
CHU de Nantes
30 Bd Jean Monnet
44093 Nantes cedex 1

Paris, le 05 novembre 2016,

Cher Collègue,

Votre projet de recherche «**Etude épidémiologique des caractéristiques et de la prise en charge de la leptospirose sévère en réanimation ou en USC en France métropolitaine – Etude Leptorea»** (référence CE SRLF 16-06) a été évalué par la Commission d'éthique de la SRLF lors de sa réunion du 05 Février 2016.

La Commission d'éthique donne un **avis favorable** à votre projet.

Pour information, je vous rappelle que l'avis de la CE de la SRLF ne dispense pas des obligations légales éventuelles et qu'il reste de la responsabilité de l'investigateur et du promoteur éventuel de l'étude de se mettre en conformité avec la loi sur la recherche biomédicale et en particulier de procéder aux soumissions ou avis aux comités ou commissions légalement compétentes.

Recevez, Cher Collègue, l'assurance de nos salutations distinguées.

Dr Thierry Boulain
Au nom de la Commission d'Ethique

UNIVERSITÉ DE NANTES

Annexe n°3 : Autorisation CNIL et CCTIRS

PÔLE DIRECTION GÉNÉRALE ET STRATÉGIE

5, allée de l'Île-Gloriette
44093 Nantes cedex 1

T. 02 40 08 72 42
F. 02 40 08 71 57
direction.generale@chu-nantes.fr

DIRECTEUR GÉNÉRAL
Philippe Sudreau

DIRECTEUR GÉNÉRAL ADJOINT
Hubert Jaspard

AFFAIRES MÉDICALES ET RECHERCHE
Anne-Claire de Reboul
DIRECTRICE

T. 02 40 08 72 45
F. 02 40 08 71 58

GROUPEMENT HOSPITALIER DE TERRITOIRE - MARTAA
Guillaume Caro
SECRÉTAIRE GÉNÉRAL GHT 44
DIRECTEUR DE LA MARTAA

T. 02 40 08 70 01

DIRECTION DES ACHATS COORDINATION « ACHATS » DU GHT 44
Jean Verger
DIRECTEUR

T. 02 40 84 67 39
F. 02 40 84 68 55

CENTRE HOSPITALIER DE CLISSON ADMINISTRATION DU GCS E-SANTÉ COORDINATION DU SIH DU GHT 44
Éric Manœuvrier
DIRECTEUR

T. 02 40 84 75 50

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NANTES

Monsieur le Professeur Reignier
Service de réanimation médicale
CHU de Nantes
30 Bd. Jean Monnet
44093 Nantes cedex 1

Objet : Autorisation à débuter les inclusions RNI
Affaire suivie par
Sabrina Le Bouter-Banon
Email : sabrina.lebouter@chu-nantes.fr
Direction des affaires médicales et de la recherche
Direction de la recherche
Département promotion
Tél. 02.53.48.28.62
Fax 02.53.48.28.36
RC16_0407

Nantes, le 05/05/2017

Monsieur le Professeur,

Les démarches administratives auprès de la CNIL et du CCTIRS pour la base de données du projet LEPTOREA, ainsi qu'auprès du Comité d'éthique à laquelle se rattache cette étude ayant été accomplies, le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes autorise l'essai RC16_0407,

«Etude épidémiologique des caractéristiques et de la prise en charge de la leptospirose sévère en réanimation ou en USC en France métropolitaine – Etude Leptorea»

dont il est responsable, à débuter à compter du 06/05/2017.

Nous vous prions de croire, Monsieur le Professeur, en l'assurance de notre considération la meilleure.

Sabrina LE BOUTER,
Coordinatrice de la cellule RNI/RCM

UNIVERSITÉ DE NANTES

Bibliographie :

1. Levett PN. Leptospirosis. Clin Microbiol Rev 2001; 296–326.

2. Picardeau M, Bourhy P. Rapport annuel pasteur 2013-2014. 2014; 1–22.

3. Guernier V, Richard V, Nhan T, Rouault E, Tessier A, Musso D. Leptospira diversity in animals and humans in Tahiti, French Polynesia. PLoS Negl Trop Dis 2017; 6–16.

4. Ristow P, Bourhy P, Kerneis S, et al. Biofilm formation by saprophytic and pathogenic leptospires. Microbiology 2008; 09–17.

5. Picardeau M. Virulence of the zoonotic agent of leptospirosis: still terra incognita? Nature Publishing Group 2017; 1–11.

6. Jin D, Ojcius DM, Sun D. Leptospira interrogans Induces Apoptosis in Macrophages via Caspase-8- and Caspase-3-Dependent Pathways. Infection and Immunity 2009; 799–809.

7. Scharrig E, Carestia A, Ferrer MF. Neutrophil Extracellular Traps are Involved in the Innate Immune Response to Infection with Leptospira. PLoS Negl Trop Dis 2015.

8. Nahori M-A, Fournié-Amazouz E, Que-Gewirth NS. Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells. J Immunol 2005; 22–31.

9. Chassin C, Picardeau M, Goujon JM, et al. TLR4- and TLR2-Mediated B Cell Responses Control the Clearance of the Bacterial Pathogen, Leptospira interrogans. J Immunol 2009; 69–77.

10. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis 2015; 8–19.

11. Herrmann-Storck C, Saint Louis M, Foucand T, et al. Severe Leptospirosis in Hospitalized Patients, Guadeloupe. Emerging Infect Dis 2010; 331–4.

12. De Francesco Daher E, Soares DS, de Menezes Fernandes ATB, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. BMC Infectious Diseases 2016; 1–7.

13. Herrmann-Storck C, Saint Louis M, Foucand T, et al. Severe Leptospirosis in

Hospitalized Patients, Guadeloupe. Emerging Infect Dis 2010; 331–4.

14. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. Intensive Care Med 2007; 1959–66.

15. Mendoza MT, Roxas EA, Pineda C. Clinical profile of patients diagnosed with leptospirosis after a typhoon: a multicenter study. 2014; 1–15.

16. Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, et al. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. Am J Trop Med Hyg 2000; 49–54.

17. Feigin RD, Anderson DC, Heath CW. Human Leptospirosis. CRC Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences 2008; 413–67.

18. Hochedez P, Theodose R, Olive C, et al. Factors Associated with Severe Leptospirosis, Martinique, 2010–2013. Emerging Infect Dis 2015; 2221–4.

19. Herath NJ, Kamburapola CJ, Agampodi SB. Severe leptospirosis and pancreatitis; A case series from a leptospirosis outbreak in Anuradhapura district, Sri Lanka. BMC Infectious Diseases 2016.

20. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, White N. An Open, Randomized, Controlled Trial of Penicillin, Doxycycline, and Cefotaxime for Patients with Severe Leptospirosis. 2004:1–8.

21. Jauréguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. Clinical Microbiology and Infection 2005; 1–4.

22. Vinetz J. A Mountain out of a Molehill: Do We Treat Acute Leptospirosis, and If So, with What? 2003;1–2.

23. Everard CO, Edwards CN, Everard JD, Carrington DG. A twelve-year study of leptospirosis on Barbados. Eur J Epidemiol 1995; 11–20.

24. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Susaengrat W. Ceftriaxone Compared with Sodium Penicillin G for Treatment of Severe Leptospirosis. 2003; 1–7.

25. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. PLoS Negl Trop Dis 2013; 1–8.

26. Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, et al. Pulmonary manifestations of leptospirosis. Revue des Maladies Respiratoires 2011; 1–9.

27. Abraham E, Albert R, Amato M. Round table conference, Acute lung injury. Am J Respire Crit Care Med 1998;1–5.

28. Diwan AG, Shewale R, Iyer S, Nisal A, Agrawa P. Triple trouble-macrophage activation syndrome in a case of severe leptospirosis and scrub typhus co-infection. J Assoc Physicians India 2014; 58–61.

29. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq J-S, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island: Past and Current Burden. IJERPH 2014; 68–82.

30. Kang YM, Hagiwara A, Uemura T. Leptospirosis infection in a homeless patient in December in Tokyo: a case report. Journal of Medical Case Reports 2015; 1–5.

31. De Butt R, Wood E. The dangers of living in a tent in London. BMJ 2014; 1–3.

32. Katz A, Vernon E, Sasaki D. Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory- Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. 2001; 1–8.

33. Pappachan M, Batra H. Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. 2004;1–4.

34. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD Jr, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. The Lancet 1999; 820–5.

35. Jauréguiberry S, Roussel M, Brinchault-Rabin G, et al. Clinical presentation of leptospirosis: a retrospective study of 34 patients admitted to a single institution in metropolitan France. Clinical Microbiology and Infection 2005; 391–4.

36. Katz A, Vernon E, Sasaki D. Assessment of the Clinical Presentationand Treatment of 353 Cases of Laboratory- Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. 2001;1–8.

37. Panaphut T, Thinkamrop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. 2004;1–8.

38. Dupont H, Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality. Clinical Infectious Diseases 1997;1–5.

39. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. The Lancet 2004; 545–8.

UNIVERSITÉ DE NANTES

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Karim Asehnoune

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Professeur Jean Reignier

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

UNIVERSITÉ DE NANTES

NOM : MIAILHE PRENOM : Arnaud-Félix

Titre de Thèse : Etude épidémiologique des caractéristiques et de la prise en charge de la leptospirose sévère en réanimation ou en USC en France métropolitaine – Etude Leptorea

---

RESUME

La leptospirose est une maladie transmise par le contact avec un sol souillé par des urines d'animaux contaminées, rare en France métropolitaine, qui peut être grave, et dont l'incidence augmente fortement sur les dernières années. Cette étude est la première étude épidémiologique rétrospective de grande ampleur sur les leptospiroses en réanimation en France métropolitaine. 73 réanimations ont participé permettant de recruter 147 patients. L'IGS médian est de 39, l'âge médian est de 54 ans. Le taux de mortalité en réanimation était de 8,9%. 85 (58%) patients ont reçu des amines, 52 (35%) ont été intubé, 50 (34%) ont été dialysé. Nous avons eu 52 (35%) SDRA, 23 (16%) hémorragies intra alvéolaires, 5 syndromes d'activation macrophagiques, 4 méningites et 4 myocardites. Nous confirmons que la leptospirose est une maladie rare en France métropolitaine mais grave, qu'il faut connaître et apprendre à reconnaître.

MOTS-CLES

LEPTOSPIROSE – LEPTOSPIROSE SEVERE – REANIMATION – SOINS INTENSIFS – FRANCE METROPOLITAINE – EPIDEMIOLOGIE – HEMORRAGIE INTRA ALVEOLAIRE