



Professeur D Malvy
Responsable pédagogique
et Directeur du Centre
denis.malvy@u-bordeaux.fr

Professeur JL Koeck
Co-responsable
pédagogique
jlkoeck@gmail.com



Docteur BA Gaüzère
Coordinateur pédagogique
Pays de l'océan indien
bernard.gauzere@chr-reunion.fr

Madame M Estager
Administration et Gestion
des enseignements
murielle.estager@u-bordeaux.fr

Capacité de Médecine Tropicale Année universitaire 2020-2021

Leptospirose grave en France : Comparaison des cohortes réunionnaise et métropolitaine et recherche de phénotypes cliniques à La Réunion

Présenté par
Docteur Jérôme Allyn
Né le 10/12/1978

Directeur
Docteur Nicolas Allou

Rapporteur
Docteur Christophe Vanhecke

JURY

Président	Pr Denis Malvy
Membres	Dr Arnaud Desclaux Dr Alexandre Duvignaud Dr Duc NGuyen Dr Eric Ouattara Dr Thierry Pistone

Sommaire

Sommaire	2
Liste des abréviations	3
1. Introduction.....	5
2. Matériel et méthode	6
3. Résultats.....	9
4. Discussion.....	17
5. Conclusions.....	18

Liste des abréviations

ACM : Analyse des correspondances multiples

CAH : Classification hiérarchique ascendante

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

PCR : *Polymerase chain reaction*

IGS II : Indice de gravité simplifié II

MAT: test d'agglutination microscopique

SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment*

STROBE : *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology*

USC : Unité de Surveillance Continue

Les figures 1 et 2 ont été reproduites avec l'autorisation de l'éditeur.

Résumé

Introduction : La leptospirose, anthroponose bactérienne tropicale, est un problème de santé publique mondial, avec près d'un million de cas par an et 60 000 décès. Sa présentation est aspécifique, ce qui peut conduire à des retards diagnostiques et thérapeutiques. Les formes graves de leptospirose se caractérisent par une ou plusieurs défaillances d'organes, qui peuvent être rénales, pulmonaires, hématologiques, neurologiques, cardiaques. Deux études françaises récentes ont porté sur la leptospirose grave, respectivement à La Réunion et en France métropolitaine. Ces deux études nous ont renseignés sur les caractéristiques de la maladie sous sa forme grave, et l'étude métropolitaine a décrit quatre formes cliniques de la maladie. Il est intéressant de comparer ces deux études et leurs résultats qui concernent une zone tropicale et une zone non tropicale avec un système de santé équivalent. Nous faisons également l'hypothèse qu'il existe des formes cliniques de la maladie individualisables à La Réunion.

Matériel et méthode : Il s'agit ici d'une étude annexe de l'étude réunionnaise réalisée dans notre service. Nous avons analysé rétrospectivement les données anonymisées recueillies pour cette précédente étude. Ce travail de cohorte observationnelle et rétrospective avait été menée de janvier 2004 à janvier 2015 à La Réunion dans deux centres. Une analyse des correspondances multiples puis une classification ascendante hiérarchique visant à identifier des « formes » de la maladie en fonction des défaillances d'organe ont été menées. Les résultats de ces analyses ont été comparés aux résultats publiés de l'étude métropolitaine.

Résultats : Ces deux cohortes étaient de tailles relativement importantes (160 et 134 cas). La comparaison des cohortes a révélé des profils de patients similaires en dehors de l'âge qui semblait plus élevé en métropole (54 [38-65] vs. 40 [30-52] ans). L'IGS II en service de réanimation était très proche dans les deux cohortes (40 [28-58] vs. 38 [27-50]). Les complications de la maladie semblaient légèrement différentes, avec plus de complications d'ordre hémorragique à La Réunion. La mortalité en service de réanimation était assez proche dans les deux cohortes (8 vs. 6 %, $p=0,47$). Les formes de la maladie en métropole et à La Réunion sont globalement similaires avec aux extrêmes une forme peu sévère (avec une mortalité d'environ 3 % en service de réanimation), et à l'opposé une forme neurologique (avec une mortalité en service de réanimation de 37 % en métropole et de 23 % à La Réunion).

Conclusions : Ce travail nous a permis de comparer deux cohortes de patients de réanimation pris en charge pour une leptospirose documentée dans une zone non tropicale (en France métropolitaine) et dans une zone tropicale (La Réunion). Le profil des patients est identique en dehors de l'âge un peu plus élevé en métropole. Les formes cliniques se ressemblent avec quatre groupes de patients individualisés avec la même méthode ce qui confirme bien l'impression clinique de signes aspécifiques. Le pronostic semble plutôt bon dans les deux zones, avec des scores de gravité semblables.

1. Introduction

La leptospirose, anthroponose bactérienne tropicale, est un problème de santé publique mondial, avec près d'un million de cas par an et 60 000 décès (1,2).

Il s'agit le plus souvent d'une présentation clinique aspécifique pouvant conduire à des retards diagnostiques et thérapeutiques. Les formes graves de leptospirose se caractérisent par une ou plusieurs défaillances d'organes, qui peuvent notamment être rénales, pulmonaires, hématologiques, neurologiques. La maladie de Weil, forme historique de la leptospirose décrite au XX^{ème} siècle, se présente classiquement sous la forme d'une fièvre icterohémorragique (ou hépatonéphrite).

La leptospirose est présente à La Réunion, le plus souvent en lien avec la bactérie du genre *Leptospira* et de sérotype *icterohaemorrhagiae* (3). Une large étude présentant les caractéristiques des patients et de leur prise en charge à La Réunion a été publiée en 2018 à propos de 134 cas graves ; il s'agissait alors de la plus grande série publiée dans le monde de cas de leptospirose grave en service de réanimation (3). La mortalité en service de réanimation rapportée dans cette étude était de 6 %. Une étude multicentrique publiée un an plus tard décrivait des cas hospitalisés dans des services de réanimation en France métropolitaine, donc en dehors d'une zone tropicale. Cette étude métropolitaine rapportait une mortalité en service de réanimation de 8 %, et décrivait quatre formes distinctes de la leptospirose grave, c'est-à-dire une forme modérément sévère (21 % des cas) avec un bon pronostic, une forme hépatorénale (63 % des cas), une forme neurologique (5 % des cas) de plus mauvais pronostic, et une forme respiratoire avec hémorragie alvéolaire (11 % des cas) (4).

Les cohortes décrites dans ces deux études, concernaient finalement la même maladie sous sa forme la plus grave et dans des systèmes de soins de même niveau. Il est rarement pertinent de comparer des maladies graves dans les pays occidentaux et tropicaux tant les moyens de réanimation sont souvent incomparables. Ici la comparaison entre La Réunion et la métropole permet en quelque sorte de standardiser le système de santé (par exemple, même gratuité des soins, mêmes moyens humains et techniques en service de réanimation et aux urgences).

L'objectif principal de cette étude était d'identifier des formes de la leptospirose grave à La Réunion selon la méthodologie de l'étude métropolitaine. L'objectif secondaire de cette étude était de comparer les principales caractéristiques des cohortes réunionnaises et métropolitaines.

A notre connaissance, aucune étude n'a porté sur la description de formes cliniques de la leptospirose grave en zone tropicale. Les retombées attendues de cette étude sont d'affiner le diagnostic et d'améliorer le pronostic de cette maladie et d'identifier les formes les plus graves, nécessitant le plus souvent une hospitalisation en service de réanimation (ou soins critiques).

2. Matériel et méthode

1) Conception de l'étude et collecte des données

Il s'agit d'une étude annexe d'une précédente étude menée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de La Réunion (3). Nous avons analysé rétrospectivement les données anonymisées recueillies dans cette étude. Ce travail avait été approuvé par un comité d'éthique et de recherche institutionnel, qui avait renoncé à la nécessité d'un consentement éclairé en raison de la nature observationnelle et rétrospective de l'étude. Cette étude de cohorte observationnelle et rétrospective avait été menée de janvier 2004 à janvier 2015 à La Réunion dans deux centres : l'Hôpital Felix Guyon du CHU La Réunion alors doté d'un service de réanimation polyvalente de 23 lits et le Centre Hospitalier Est Réunion doté d'une Unité de Surveillance Continue (USC). Tous les patients hospitalisés en service de réanimation polyvalente ou en USC de ces hôpitaux pour une leptospirose prouvée durant cette période avaient été inclus dans l'étude.

Le rapport de la présente étude est conforme aux recommandations STROBE pour *Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (5).

L'étude métropolitaine parue en 2019 était rétrospective, et elle incluait les adultes admis en service de réanimation entre janvier 2012 et septembre 2016 pour une leptospirose documentée par au moins un examen parmi les suivants : test d'agglutination microscopique (MAT), test immuno-enzymatique (ELISA), réaction en chaîne par polymérase (PCR) sur l'urine ou le sang, et microscopie à fond noir, le score SOFA avait été calculé à l'admission puis chaque jour pendant une semaine (4).

2) Définitions

Les cas de leptospirose étaient biologiquement documentés par réaction en chaîne par polymérase (PCR) sanguine ou urinaire et/ou d'une sérologie positive (test d'agglutination microscopique (MAT) et/ou test immuno-enzymatique). Le caractère grave d'un cas de leptospirose a été défini par l'hospitalisation en service de réanimation ou de surveillance continue.

3) Analyses statistiques

Les résultats étaient exprimés en nombre total (pourcentage) pour les variables catégorielles et en médiane [25^{ème} – 75^{ème} percentile] pour les variables continues, selon le cas. Les variables continues étaient comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney, et les variables catégorielles à l'aide du test χ^2 , selon le cas.

Une analyse des correspondances multiples (ACM) puis une classification ascendante hiérarchique (CAH) visant à identifier des « formes » de la maladie en fonction des défaillances d'organe (« le décès en service de réanimation/USC » était codé comme une variable illustrative) ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 3,2,2 (*The R Foundation for Statistical Computing* ; Vienne, Autriche), avec le package *FactoMineR* (6). L'analyse des correspondances multiples est une forme d'analyse vectorielle par laquelle un ensemble d'individus est décrit via un ensemble de variables qualitatives. Elle permet de représenter les individus dans un espace multidimensionnel, dont les axes ne constituent pas des variables mais sont recalculés pour concentrer la majorité des variations sur les premiers axes (7). Notre analyse des correspondances multiples a permis de mettre en évidence : i) l'inertie cumulée pour $n = x$ dimensions, qui correspond à la variation observée dans la cohorte

pour $n = x$ dimensions ; et *ii*) les chiffres qui représentent la relation entre deux dimensions pour les variables et pour les patients (par exemple, entre la première et la deuxième dimension ou entre la première et la troisième dimension). La classification ascendante hiérarchique est utilisée pour partitionner une population en sous-groupes via une matrice de distance, elle permet de construire un dendrogramme. Pour cette analyse, les principales défaillances d'organe (hémodynamique, rénale, neurologique, ..) des cas de leptospirose étudiés étaient catégorisées en deux modalités (présence ou absence) selon les items constituant le score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) avec un seuil supérieur ou égal à deux points (tableau 2), comme cela avait été fait dans l'étude française de métropole parue en 2019 (4).

Dans l'étude rétrospective de Miaïlhe *et al.*, l'ACM a été réalisée à partir des variables suivantes : âge, sexe, tabagisme, alcoolisme, les défaillances d'organe selon les seuils spécifiques du score SOFA à l'admission, et les signes cliniques à l'admission en service de réanimation (fièvre, myalgie, arthralgie, céphalées, délire, troubles de la conscience, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspnée, toux et saignements, y compris hémorragie gastro-intestinale, épistaxis, purpura et hématurie) (8). Les symptômes des patients et les données de laboratoire de base ont été catégorisés à l'aide de seuils standard (Tableau 1) (4).

Tableau 1 : Système de catégorisation des défaillances d'organe selon les seuils constituant le score *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).

Critère PaO₂/FiO₂ (mm Hg)	Respiratoire score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
≥ 400	0	Absence
< 400	1	Absence
< 300	2	Présence
< 200 et ventilation mécanique	3	Présence
< 100 et ventilation mécanique	4	Présence
Critère Score de Glasgow	Neurologique score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
15	0	Absence
13-14	1	Absence
10-12	2	Présence
6-9	3	Présence
< 6	4	Présence
Critère PAM ou recours aux vasopresseurs	Cardiovasculaire score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
PAM ≥ 70 mm/Hg	0	Absence
PAM < 70 mm/Hg	1	Absence
Dopamine ≤ 5 µg/kg/min OU dobutamine (toute dose)	2	Présence
Dopamine > 5 µg/kg/min OU adrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min OU noradrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min	3	Présence
Dopamine > 15 µg/kg/min OU adrénaline > 0,1 µg/kg/min OU noradrénaline > 0,1 µg/kg/min	4	Présence
Critère Bilirubine (mg/dl - µmol/L)	Hépatique Score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
< 1,2 - < 20	0	Absence
1,2-1,9 - 20-32	1	Absence
2-5,9 - 33-101	2	Présence
6-11,9 - 102-204	3	Présence
> 12 - > 204	4	Présence
Critère Plaquettes (G/L)	Hématologique Score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
≥ 150	0	Absence
< 150	1	Absence
< 100	2	Présence
< 50	3	Présence
< 20	4	Présence
Critère Créatinine (mg/dL - µmol/L) (ou diurèse)	Néphrologique Score SOFA	Défaillance d'organe pour l'étude
< 1,2 - < 110	0	Absence
1,2-1,9 - 110-170	1	Absence
2-3,4 - 171-299	2	Présence
3,5-4,9 - 300 - 440 (ou < 500 ml/j)	3	Présence
> 5 - > 440 (ou < 200 ml/j)	4	Présence

PAM : pression artérielle moyenne ; score SOFA : score *Sequential Organ Failure Assessment* (8).

3. Résultats

1) Présentation générale des cohortes réunionnaise et métropolitaine

Dans l'étude métropolitaine, 160 patients avaient été inclus dans 53 services de réanimation, ce qui représentait 0,04 % des 366 529 patients hospitalisés dans ces services au cours de la même période. Chaque centre avait inclus en moyenne 2 patients au cours de la période d'étude de 4 ans et 9 mois, et 26 services n'avaient inclus aucun patient (32,9 %). Les cas étaient plus fréquents pendant la période d'août à octobre.

Dans l'étude réunionnaise, les deux centres avaient inclus 134 patients hospitalisés en service de réanimation pour une leptospirose grave au cours d'une période de 11 ans.

Le tableau 2 présente les résultats de l'identification des bactéries responsables de la leptospirose grave dans la cohorte métropolitaine (non fournies dans la cohorte réunionnaise).

Les tableaux 3 et 4 présentent les principales caractéristiques des cohortes réunionnaises et métropolitaines de leptospirose grave, en termes de caractéristiques à l'admission en service de réanimation et évolution.

Tableau 2: Sérogroupes identifiés dans la cohorte métropolitaine de leptospirose grave.

Sérogroupe, n (%)	Métropole-LEPTOREA (n=45/160)
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i>	15 (33)
<i>Leptospira australis</i>	8 (18)
<i>Leptospira patoc</i>	5 (11)
<i>Leptospira biflexia</i>	4 (9)
<i>Leptospira panama</i>	3 (7)
<i>Leptospira pomona</i>	3 (7)
<i>Leptospira louisiana</i>	2 (4)
<i>Leptospira patre</i>	2 (4)
<i>Leptospira serion</i>	1 (2)
<i>Leptospira mini</i>	1 (2)
<i>Leptospira djasiman</i>	1 (2)

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients à l'admission en service de réanimation dans les cohortes réunionnaise et métropolitaine de leptospirose grave.

	France Métropole- LEPTOREA (n=160)	La Réunion (n=134)	<i>p</i>
Nombre de centre	53	2	
Période et durée d'inclusion en mois	56 mois (01/2012- 09/2016)	120 mois (01/2004- 01/2015)	
Incidence en réanimation, (%)	0,04	NR	
Age, années	54 [38-65]	40 [30-52]	
Sexe masculin, n (%)	146 (91)	125 (93)	0,52
Indice de masse corporelle, kg/m ²	25,2 [22,5-28,9]	NR	
Comorbidité, n (%)			
Tabagisme, n (%)	49 (31,2)	45 (34)	0,59
Alcoolisme, n (%)	29 (18,2)	34 (25)	0,13
Diabète	9 (6)	14 (10)	0,13
Maladie hépatique	4 (3)	1 (<1) ^a	
Cancer ou immunodépression	2 (1)	0	
Insuffisance rénale chronique	0	0	
Maladie cardiovasculaire	0	NR ^b	
Insuffisance respiratoire chronique	0	0	
Facteur de risque de contamination par <i>Leptospira</i> <i>sp.</i> , n (%)		103 (77)	
Contact avec de l'eau présentant un risque de contamination par <i>Leptospira</i>	101 (68)		
Activité à risque de contamination par <i>Leptospira</i>	98 (65)		
Contact avec des animaux	79 (56)		
Voyage à l'étranger le mois passé	18 (12)		
Score IGS II	40 [28-58]	38 [27-50]	
Score SOFA à l'admission	11 [8-14]	10 [8-12]	
SOFA cardiovasculaire	NR	0 [0-1]	
SOFA respiratoire	NR	1 [0-2]	
SOFA rénal	NR	4 [2-4]	
SOFA hépatique	NR	3 [2-4]	
SOFA neurologique	NR	0 [0-0]	
SOFA coagulation	NR	3 [2-3]	
Sepsis	40 (21,5)	NR	
Défaillance circulatoire	33 (20,8)	NR	
Défaillance multiviscérale	30 (18,9)	NR	
Insuffisance rénale aigue	24 (15,1)	NR	
Insuffisance respiratoire aigue	14 (8,8)	NR	
Défaillance neurologique centrale	9 (5,7)	NR	
Dysfonction hématique aigue	8 (5,0)	NR	
Autre défaillance ou inconnue	2 (1,2)	NR	

Symptômes à l'admission, n (%)			
Fièvre	135 (84)	116 (86)	
Myalgies	95 (59)	108 (80)	
Débilité	85 (53)	NR	
Ictère	74 (46)	108 (80)	
Vomissements	50 (31)	65 (48) ^c	
Diarrhées	43 (27)	NR	
Dyspnée	42 (26)	37 (27)	
Douleurs abdominales	41 (26)	49 (36)	
Arthralgies	35 (22)	42 (31)	
Toux	35 (22)	47 (35)	
Confusion	11 (7)	NR	
Céphalées	47 (29)	NR	
Syndrome méningé	NR	4 (3)	
Hémoptysies	11 (7)	42 (31)	< 0,001
Autres saignement	11 (7)	72 (54) ^d	< 0,001
Douleur thoracique	6 (4)	NR	
Collapsus hémodynamique	NR	39 (29)	
Variables biologiques à l'admission (valeur la plus anormale en 24 h)			
Glucose (mmol/L)	6,80 [6-8,7]	NR	
Lactate (mmol/L)	1,7 [1,1-2,6]	NR	
Lactate > 2,5 mmol/L, n (%)	NR	16 (18)	
Bilirubine (µmol/L)	80 [33-186]	152 [46-293]	
Alanine aminotransférase (IU/L)	81 [50-128]	77 [52-107]	
Aspartate aminotransférase (IU/L)	112 [64-181]	148 [89-234]	
Hémoglobine (Giga/dL)	11,6 [10,0-12,7]	11,7 [10,3-12,8]	
Plaquettes (Giga/L)	40 [26-76]	45 [26-84]	
Leucocytes (Giga/L)	10,2 [7-14]	12 [8-16]	
Créatinine (µmol/L)	323 [191-483]	308 [184-521]	
Urémie (mmol/L)	NR	16 [10-24]	
Créatine phosphokinase (IU/L)	94 [55-192]	2085 [1010-4875]	
Protéine C-réactive (mg/L)	237 [166-301]	220 [155-313]	

^aCirrhose, ^bHypertension artérielle : 10 (7), cardiopathie ischémique : 4 (3) et insuffisance cardiaque : 1 (1) ; ^cNausées-vomissements ; ^dSyndrome hémorragique. NR : non renseigné.

Tableau 4 : Evolution des patients en service de réanimation dans les cohortes métropolitaine et réunionnaise de leptospirose grave.

	France Métropole- LEPTOREA (n=160)	La Réunion (n=134)	<i>p</i>
Complications, n (%)			
SDRA ^a , toute sévérité	58 (36)	NR	
SDRA, léger	16 (10)	NR	
SDRA, modéré	18 (11)	28 (21)	0,28
SDRA, sévère	24 (15)		
Insuffisance rénale aiguë (créatininémie >110 µmol/L)	NR	127 (95)	
Hémorragie intra alvéolaire	23 (14)	58 (40)	
Syndrome d'activation macrophagique	5 (3)	NR	
Méningite	4 (2)	2 (1)	
Myocardite	4 (2)	30 (22)	
Myosite aiguë	3 (2)	NR	
Colite infectieuse	2 (1)	NR	
Hépatite aiguë	1 (1)	NR	
Saignement digestif	NR	8 (6)	
Bilirubinémie >20 µmol/L	NR	120 (90)	
Thrombopénie < 150 G/L	NR	124 (93)	
Support d'organe, n (%)			
Drogues vasoactives	92 (57)	44 (34)	<0,001
Ventilation invasive	58 (36)	41 (31)	0,31
Epuration extra rénale	56 (35)	75 (56)	<0,001
Ventilation non-invasive	32 (20)	13 (10)	
Curares	33 (20)	NR	
Décubitus ventral	9 (6)	6 (4)	
ECMO	3 (2)	5 (4)	
Transfusion plaquettaire	NR	47 (35)	
Durée de séjour en réanimation, jours	5 [2–10]	6 [4-9]	
Durée de séjour à l'hôpital, jours	11 [8–20]	12 [8-16]	
Décès en réanimation, n (%)	13 (8)	8 (6)	0,47
Décès à l'hôpital, n (%)	14 (9)	NR	

^aSDRA : définition selon la classification de Berlin (9). ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation*, NR : non renseigné, SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

2) Formes cliniques de la maladie

a. Dans la cohorte LEPTOREA

L'inertie révélée par l'analyse des correspondances multiples n'était pas mentionnée dans l'article métropolitain, en dehors des dimensions 1 et 2 rapportées sur les figures. Ainsi, l'inertie des dimensions 1 et 2 étaient de 20,8 %, ce qui signifie que les deux premières dimensions expliquaient 20,8 % des variations observées dans la cohorte.

L'analyse statistique menée dans cette étude a permis aux auteurs d'identifier quatre profils de patients sur la base des caractéristiques cliniques (Figure 1 et Figure 2) :

- Le groupe 1 dit « *leptospirose modérément sévère* » (n=34 soit 21 %) était le phénotype le moins sévère (moins de défaillances hépatique, rénale, hémodynamique et respiratoire, des durées de séjour en service de réanimation plus courtes et une mortalité de 3 %),

- Le groupe 2 dit « leptospirose hépatorenale » était le phénotype le plus fréquent (n=101 soit 63 %) et se caractérisait par défaillances hépatique, rénale et hématologique plus fréquentes, mais moins de défaillances respiratoire et neurologique. Dans ce groupe 2, la mortalité était de 9 %,
- Le groupe 3 dit « leptospirose neurologique » était la forme la plus rare (n=8 soit 5 %) et la plus sévère (mortalité de 37 %), avec une défaillance de plusieurs organes, y compris neurologique centrale aiguë,
- Les patients du groupe 4 dit « leptospirose respiratoire » (n=17 soit 11 %) présentaient plus souvent des hémorragies (dont des hémoptysies) et une insuffisance respiratoire. La mortalité était de 6 %.

Figure 1 : Classification ascendante hiérarchique des patients : Dendrogramme. Un dendrogramme est un diagramme en forme d'arbre qui est utilisé pour illustrer la disposition des groupes. Ici, les individus sont représentés sur l'axe des abscisses. Les rectangles bleu, vert, rouge et noir définissent les quatre groupes (ou « profils ») de patients en France métropolitaine.

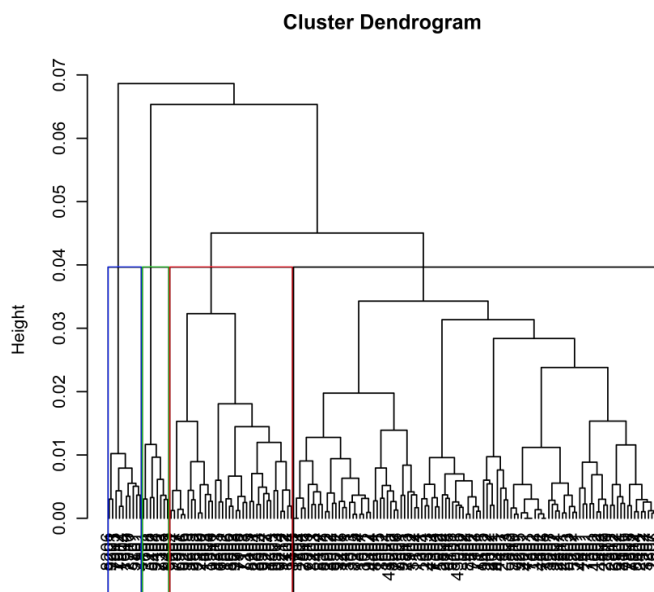
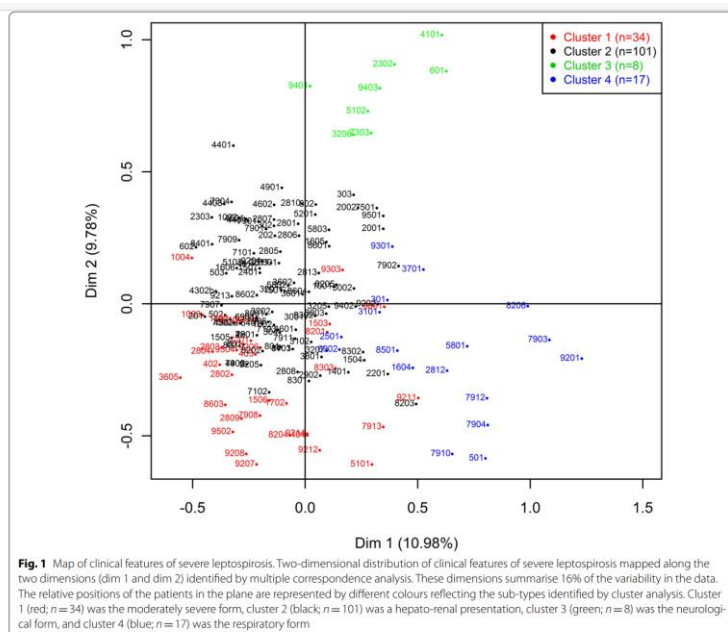


Figure 2 : La relation entre la première et la deuxième dimension pour les patients de la cohorte LEPTOREA.



b. Dans la cohorte réunionnaise

Dans la cohorte réunionnaise, l'analyse des correspondances multiples a révélé une inertie cumulée de 36,3 % pour les trois premières dimensions, ce qui signifie que les trois premières dimensions expliquaient 36,3 % des variations observées dans la cohorte. L'inertie de la première dimension était de 17,5 %, celle de la deuxième de 10,2 %, ainsi l'inertie cumulée des deux premières dimensions était de 27,8 % (pour rappel, celle-ci était de 20,8 % dans la cohorte métropolitaine).

Les figures 3 et 4 illustrent la relation entre la première et la deuxième dimension pour les variables et pour les patients, respectivement.

Dans la première dimension, les individus présentant une défaillance neurologique, hémodynamique et respiratoire (à droite du graphique) sont majoritairement situés en face des individus ne présentant pas ces complications (à gauche du graphique).

La classification ascendante hiérarchique des cas a abouti à catégoriser quatre groupes, comme le montre le dendrogramme de la figure 5. Le premier groupe (44,6 % des patients) concerne les individus ayant une absence fréquente de signe respiratoire (pas d'hémoptysie, pas de toux, pas de dyspnée, pas de défaillance respiratoire selon SOFA) et avec une atteinte hépatique et hématologique mais sans syndrome hémorragique (mortalité de 3,7 %). Le deuxième groupe (19,8 % des patients) concerne des individus plus souvent âgés de plus 65 ans, avec les mêmes défaillances que le groupe 1 avec plus souvent des défaillances respiratoire et hémodynamique avec recours fréquent à la ventilation mécanique, mais sans hémoptysie (mortalité de 8,3 %). Le troisième groupe (24,8 % des patients) est composé de patients avec une présence fréquente de signes respiratoires (hémoptysie, toux) et d'un syndrome hémorragique mais pas de défaillance hémodynamique selon SOFA (mortalité de 3,3 %). Le quatrième groupe (10,7 % des patients) est caractérisé par une fréquence élevée de défaillances respiratoire, hémodynamique et neurologique, avec recours aux drogues vasoactives et à la ventilation mécanique (mortalité de 23 %).

Figure 3 : La relation entre la première et la deuxième dimension pour les patients de la cohorte réunionnaise.

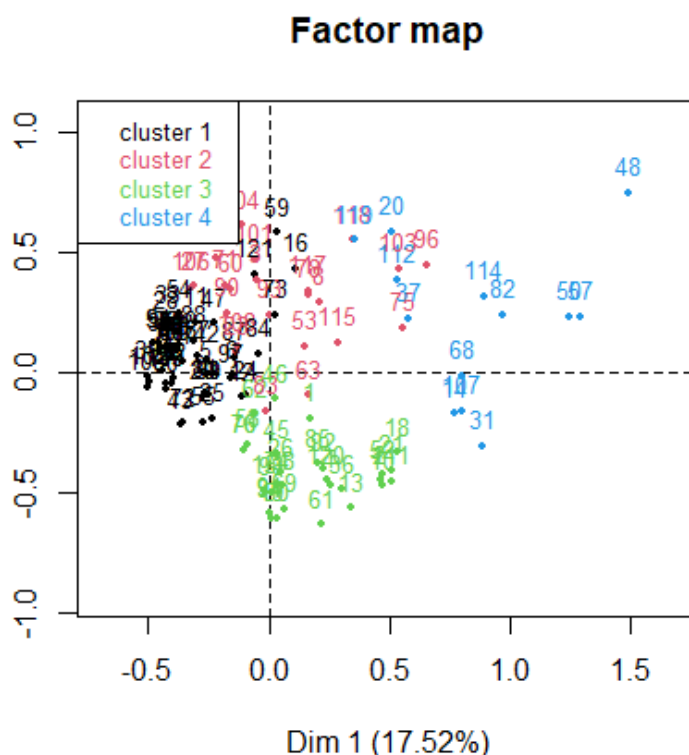


Figure 4 : La relation entre la première et la deuxième dimension pour les variables, dans la cohorte réunionnaise.

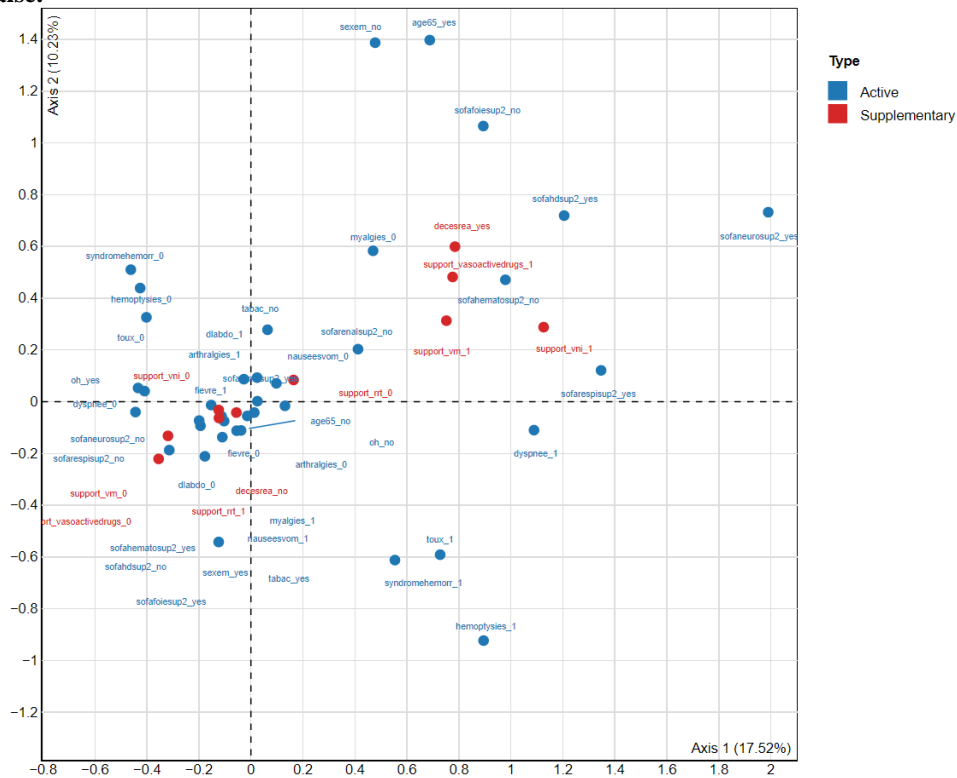
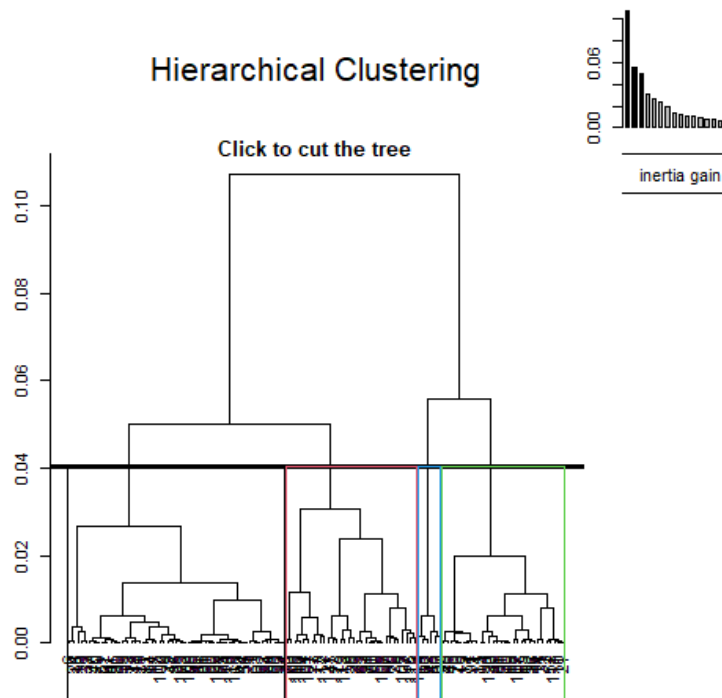


Figure 5 : Classification ascendante hiérarchique des patients : Dendrogramme. Un dendrogramme est un diagramme en forme d'arbre qui est utilisé pour illustrer la disposition des groupes. Ici, les individus sont représentés sur l'axe des abscisses. Les rectangles noir, rouge, bleu et vert définissent les quatre groupes (ou « profils ») de patients, à La Réunion. Le graphique dans le coin supérieur droit représente la perte d'inertie selon les différentes dimensions.



Le tableau 5 présente la comparaison des groupes 1, 2, 3 et 4 établis selon la classification hiérarchique ascendante.

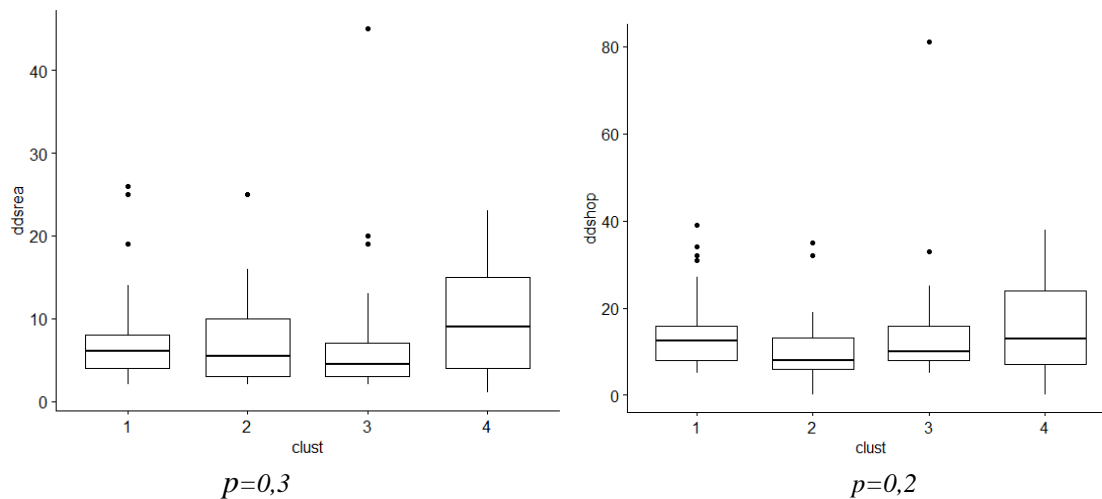
Tableau 5 : Comparaison des quatre groupes de patients définis selon la classification hiérarchique ascendante, dans la cohorte réunionnaise (sans données manquantes).

Caractéristiques	Total (n = 121)	Groupe 1 (n = 54)	Groupe 2 (n = 24)	Groupe 3 (n = 30)	Groupe 4 (n = 13)	<i>p</i> ²
Age >65 ans	9 (7,4)	0 (0)	8 (33)	0 (0)	1 (7,7)	<0,001
Sexe masculin	112 (93)	52 (96)	18 (75)	30 (100)	12 (92)	0,01
Tabagisme	41 (34)	19 (35)	6 (25)	14 (47)	2 (15)	0,2
Alcoolisme	28 (23)	18 (33)	5 (21)	5 (17)	0 (0)	0,04
Défaillance d'organe (SOFA)						
Hémodynamique	25 (21)	3 (5,6)	9 (38)	1 (3,3)	12 (92)	<0,001
Respiratoire	30 (25)	0 (0)	9 (38)	9 (30)	12 (92)	<0,001
Rénale	95 (79)	47 (87)	17 (71)	23 (77)	8 (62)	0,12
Hépatique	101 (83)	51 (94)	15 (62)	29 (97)	6 (46)	<0,001
Hématologique	101 (83)	50 (93)	21 (88)	25 (83)	5 (38)	<0,001
Neurologique	11 (9,1)	1 (1,9)	1 (4,2)	0 (0)	9 (69)	<0,001
Fièvre	104 (86)	41 (76)	24 (100)	28 (93)	11 (85)	0,01
Myalgies	98 (81)	43 (80)	22 (92)	27 (90)	6 (46)	0,01
Arthralgies	39 (32)	13 (24)	15 (62)	9 (30)	2 (15)	0,01
Nausées-vomissements	59 (49)	31 (57)	5 (21)	18 (60)	5 (38)	0,01
Douleurs abdominales	45 (37)	20 (37)	7 (29)	12 (40)	6 (46)	0,7
Dyspnée	33 (27)	4 (7,4)	9 (38)	10 (33)	10 (77)	<0,001
Toux	43 (36)	4 (7,4)	7 (29)	24 (80)	8 (62)	<0,001
Syndrome hémorragique	55 (45)	13 (24)	5 (21)	28 (93)	9 (69)	<0,001
Hémoptysies	39 (32)	0 (0)	1 (4,2)	29 (97)	9 (69)	<0,001
Ventilation non invasive	12 (9,9)	2 (3,7)	4 (17)	3 (10)	3 (23)	0,07
Ventilation mécanique	36 (30)	7 (13)	11 (46)	6 (20)	12 (92)	<0,001
Epuration extra rénale	69 (57)	36 (67)	12 (50)	14 (47)	7 (54)	0,3
Drogues vasoactives	38 (31)	8 (15)	13 (54)	4 (13)	13 (100)	<0,001
Durée de séjour réanimation	6 (4 - 9)	6 (4 - 8)	5,5 (3 - 10)	4,5 (3 - 7)	9 (4 - 15)	0,3
Durée de séjour hospitalière	12 (8 - 16)	12 (8 - 16)	8 (6 - 13)	10 (8 - 16)	13 (7 - 24)	0,2
Décès en réanimation	8 (6,6)	2 (3,7)	2 (8,3)	1 (3,3)	3 (23)	0,08

n (%); Médiane (1^{er} et 3^{ème} quartiles) ; ²test exact de Fisher; test du khi-deux d'indépendance; Test de Kruskal-Wallis.

La comparaison des durées de séjour en service de réanimation et hospitalières dans les 4 groupes de patients ne révélait pas de différence significative (Figure 6).

Figure 6 : Durée de séjour en service de réanimation (à gauche) et hospitalière (à droite) dans les quatre groupes de patients établis selon la classification hiérarchique ascendante.



4. Discussion

A notre connaissance, ce travail constitue la première étude portant sur la comparaison de cohortes de cas de leptospirose graves dans des zones tropicale et non tropicales.

Ces deux cohortes sont de tailles importantes au regard de la littérature disponible sur la leptospirose dans sa forme grave (160 et 134 cas).

La comparaison des cohortes révèle que :

*le profil des patients : un sexe masculin dans plus de 90 % des cas ($p=0,52$), un tabagisme proche de 30 % des cas ($p=0,59$), une exposition à risque dans trois quarts des cas (notamment une exposition avec de l'eau à risque de contamination). Un diabète était présent dans 6 % des cas en métropole et 10 % à La Réunion ($p=0,13$). L'âge semblait un peu plus élevé en métropole (54 [38-65] ans vs. 40 [30-52] ans).

*L'IGS II à l'admission en service de réanimation était très proche dans les deux cohortes (40 [28-58] vs. 38 [27-50]).

*Les complications de la maladie étaient légèrement différentes, avec plus de complications d'ordre hémorragique à La Réunion (hémoptysies 7 vs. 31 % ($p<0,001$) et « saignements autres » 7 vs. 54 %, ($p<0,001$)).

*Le recours à la ventilation mécanique n'était pas différent (36 vs. 31 %, $p=0,31$), et celui à l'épuration extra rénale était plus fréquent à La Réunion (35 vs. 56 %, $p<0,001$, mais une stratégie précoce de recours à l'épuration extra rénale était privilégiée à La Réunion) (3).

*La mortalité en service de réanimation n'était pas statistiquement différente dans les deux cohortes (8 vs. 6 %, $p=0,47$).

*Les formes de la maladie en métropole et à La Réunion étaient globalement similaires avec aux extrêmes une forme peu sévère (avec une mortalité d'environ 3 % en service de réanimation), et à l'opposé une forme très sévère, neurologique, avec une mortalité de 37 % en métropole et de 23 % à La Réunion. On note dans les deux cas des modèles d'ACM avec des inerties assez faibles (20,8 % et 27,8 % pour les deux premières dimensions).

Une force de notre étude est de parvenir à comparer des cas de leptospirose grave en zones tropicales et non tropicales éloignées d'environ 10 000 kilomètres, bénéficiant de systèmes de santé équivalents. En effet, nous pouvons estimer que l'offre de soins en terme de médecine de ville et hospitalière sont comparables. De même, les critères d'admission en service de réanimation sont similaires dans ces deux régions du monde. Cela est vérifié par les scores de gravité à l'admission en service de réanimation des patients dans ces deux cohortes.

Notre étude souffre cependant de nombreuses limites. Premièrement, ces cohortes sont issues d'études différentes, avec des protocoles de recherche différents, et menées par des équipes différentes. De plus, nous ne disposons pas des données de la cohorte métropolitaine LEPTOREA mais seulement des résultats publiés dans l'étude de Mialhe *et al.* Cela limite la possibilité de comparaison statistique des cohortes et seule des comparaisons sommaires des résultats peuvent être réalisées avec une interprétation délicate (comparaison seulement possible des variables qualitatives). Deuxièmement, les deux cohortes sont issues d'études de nature rétrospectives sur des périodes de recueil assez étalées, ce qui induit forcément des biais de recueil de données, et un risque élevé de données manquantes. Par ailleurs, nous pouvons regretter l'absence de précision sur les espèces bactériennes en cause dans la cohorte réunionnaise, limitant la possibilité de comparaison des formes avec la métropole. En effet, dans l'espèce *Leptospira interrogans*, il est décrit plus de 24 sérogroupes et plus de 200 sérovars, ce qui pourrait expliquer la présentation aspécifique de la maladie. Enfin, nous avons appliqué la même méthodologie dans la recherche des formes de la maladie, et il n'est pas impossible que des critères différents auraient conduits à des résultats plus robustes. Nous aurions souhaité par exemple inclure les bactéries en cause dans l'analyse des composantes multiples.

5. Conclusions

Notre étude nous a permis de comparer deux cohortes de patients avec des critères d'hospitalisation en service de réanimation pour une leptospirose confirmée biologiquement dans une zone non tropicale (en France métropolitaine) et dans une zone tropicale (La Réunion). Le profil de patients est comparable en dehors de l'âge un peu plus important en métropole. La gravité des patients est équivalente, ainsi que le devenir en service de réanimation. Les formes cliniques se ressemblent avec quatre groupes de patients individualisés avec la même méthode ce qui confirme bien l'impression clinique de signes aspécifiques. Le pronostic est favorable dans les deux zones, avec des scores de gravité semblables. Toutefois, ce travail est limité par sa nature rétrospective et par l'analyse incomplète de certaines données (les variables quantitatives et l'espèce de *Leptospira* notamment).

Bibliographie :

1. Karpagam KB, Ganesh B. Leptospirosis: a neglected tropical zoonotic infection of public health importance-an updated review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. mai 2020;39(5):835-46.
2. Taniguchi LU, Póvoa P. Leptospirosis: one of the forgotten diseases. *Intensive Care Med*. déc 2019;45(12):1816-8.
3. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med*. janv 2018;46(1):93-9.
4. 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*. déc 2019;45(12):1763-73.
5. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *PLoS Med*. 16 oct 2007;4(10):e296.
6. Lê S., Josse J. & Husson F. FactoMineR: An R Package for Multivariate Analysis. *Journal of Statistical Software*. 25(1). pp. 1–18. 2008.
7. Greenacre M. Correspondence analysis in medical research. *Stat Methods Med Res*. 1992;1(1):97-117.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
9. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. oct 2012;38(10):1573-82.