

Capacité de Médecine Tropicale

Année universitaire 2022-2023

Epidémie de leptospirose 2021-2022 au Centre Hospitalier
Territorial de Nouvelle Calédonie : description et évaluation des
facteurs de gravité.

Présenté par
Dr DEODATI-BREITNER Clara
Née le 4 juillet 1989

Directeur
Dr CAZORLA Cécile

Rapporteur
Dr DUVIGNAUD Alexandre

JURY

Président Pr Denis Malvy
Membres Dr Arnaud Desclaux
Dr Alexandre Duvignaud
Dr Bernard-Alex Gaüzère
Dr Duc Nguyen
Dr Eric Ouattara
Dr Thierry Pistone

Sommaire

- Résumé	pages 5
- Liste des abréviations	pages 6
- I Introduction	pages 7
- 1.1 Données générales Nouvelle Calédonie	pages 7
- Figure 1 : Découpage provincial de la Nouvelle Calédonie	pages 7
- Figure 2 : Evolution d ela population de la Nouvelle-Calédonie et répartition provinciale des habitants	pages 8
- 1.2 Données générales leptospirose	pages 8
- 1.3 Epidémiologie de la leptospirose en Nouvelle Calédonie (données DASS.nc)	pages 10
- Figure 3: Suivi du nombre de cas déclarés et décédés de leptospirose en Nouvelle Calédonie du 01/01/2001 au 31/05/2023.	pages 10
- Figure 4 : 2021 Répartition des cas de leptospirose en fonction de la ville d'origine	pages 11
- Figure 5 : Taux d'incidence de la leptospirose Province Nord et Sud.	pages 11
- Figure 6 : Taux d'incidence côte est et ouest	pages 12
- Figure 7 : Répartition des patients en fonction de leur mode de vie	pages 12
-Figure 8 : Génotypage des cas de leptospirose en 2021	pages 13
- II Matériel et méthode	pages 14
- III Résultats	pages 17
- Tableau 1: Délais entre les premiers symptômes et la première consultation	pages 17
- Figure 9: Répartition des cas sévères ou peu sévères en fonction du génotype	pages 20
- IV Discussion	pages 21
- Figure 10 : Répartition des cas de dengue déclarés en Nouvelle Calédonie	pages 22
- V Conclusion	pages 25
- Tableau 2: Statistiques générales	pages 26

- Tableau 3 :Antibiothérapie selon la forme clinique	pages 27
- Tableau 4 : Données cliniques de notre cohorte	pages 28
- Tableau 5: Résultats biologiques en fonction de la sévérité	pages 29
- Tableau 6 : Biologie et gravité	pages 30
- Tableau 7 : Analyse statistique et réaction JHR	pages 31
- VI Bibliographie	pages 32

Résumé

Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive, du 1er octobre 2021 au 31 juillet 2022, sur l'ensemble des patients ayant été pris en charge pour leptospirose au Centre Hospitalier Territorial (CHT) de Nouvelle Calédonie.

L'objectif principal de ce travail était de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de l'épidémie historique 2021-2022 des cas de leptospirose hospitalisés au CHT de Nouvelle Calédonie et l'objectif secondaire d'identifier les facteurs associés à la sévérité.

Au total, 121 patients ont été inclus dans notre série. Nous retrouvons une prédominance masculine avec un sex ratio à 2,8/1 et une moyenne d'âge de 37,5 ans. Le délai moyen de consultation entre le début des symptômes et la première visite médicale était de 3 jours, significativement plus long chez les femmes mais non significativement associé à une évolution grave contrairement aux études précédentes. Enfin le taux de létalité était de 3.3%.

Les patients présentant des signes de sévérité étaient significativement plus âgés (45 ans versus 33.5 ans). Significativement plus de patients « sévères » provenaient des zones rurales du territoire.

Au moment de la consultation initiale les symptômes les plus fréquents étaient : céphalées (49%), fièvre (60%), myalgies (84%), polypnée (80%) et tachycardie (60%). L'oligurie était significativement plus fréquente chez les patients du groupe « sévère », de même que l'ictère et une auscultation pulmonaire anormale.

Le séro-groupe icterohaemorrhagiae a pu également être rapporté associé à la gravité dans certaines études, ceci est également constaté dans notre travail. Les patients « sévères » avaient une leptospirémie significativement plus élevée que les patients « non sévères ».

Cette étude va nous permettre de cibler les messages de prévention et de formations médicale ou paramédicale selon les situations les plus à risque ce d'autant que le nombre de cas rapportés en 2022 et 2023 reste préoccupant. 265 cas de leptospiroses ont été déclarés en 2022 dont 86 % ont été hospitalisés et 1,1 % décédés.

Liste des abréviations

ISEE Institut de la Statistique et des Etudes Economiques de Nouvelle Calédonie

CHT Centre Hospitalier Territorial

CHN Centre Hospitalier du Nord

IPNC Institut Pasteur de Nouvelle Calédonie

PCR Polymerase Chain Reaction

qPCR PCR quantitative

JHR Reaction de Jarisch-Herxheimer

MDO Maladie à Déclaration Obligatoire

DASS Direction des Affaires Sanitaires et Sociales

PAS Pression Artérielle Systolique

PAM Pression Artérielle Moyenne

AINS Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Hb Hémoglobine

paO₂ Pression Artérielle Oxygène

TP Taux de Prothrombine

CPK Créatine Phospho Kinase

ASAT/ALAT ASpartate AminoAransférases / ALanine AminoTransférases

VNI Ventilation Non Invasive

SDRA Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

ECMO Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle

C3G Céphalosporine de 3eme Génération

OMS Organisation Mondiale de la Santé

I- Introduction

1.1 Données générales Nouvelle Calédonie

La Nouvelle Calédonie est un archipel d'Océanie au climat subtropical, situé dans l'océan Pacifique à 17 000 km de la France métropolitaine. Cette collectivité territoriale de Mélanésie rattachée à la France possède une large autonomie. Elle compte 271 400 habitants (données ISEE 2019) inégalement répartis dans les trois provinces (figure 2). Le système de santé est indépendant de la France métropolitaine mais possède des moyens sensiblement comparables.

La Nouvelle Calédonie est divisée administrativement en trois provinces : Nord, Sud et Îles Loyautés (figure 1). Les structures sanitaires d'accueil des patients aigus sont réparties de la façon suivante = un centre hospitalier en province sud le Centre Hospitalier Territorial Gaston Bourret (CHT) disposant de 560 lits et du seul service de réanimation du territoire, les Centres Hospitaliers du Nord (CHN) ayant 3 antennes (Koné disposant de 130 lits hospitalisation et d'un service d'accueil des urgences, Koumac et Poindimié). Chacune des autres communes dispose de dispensaires.

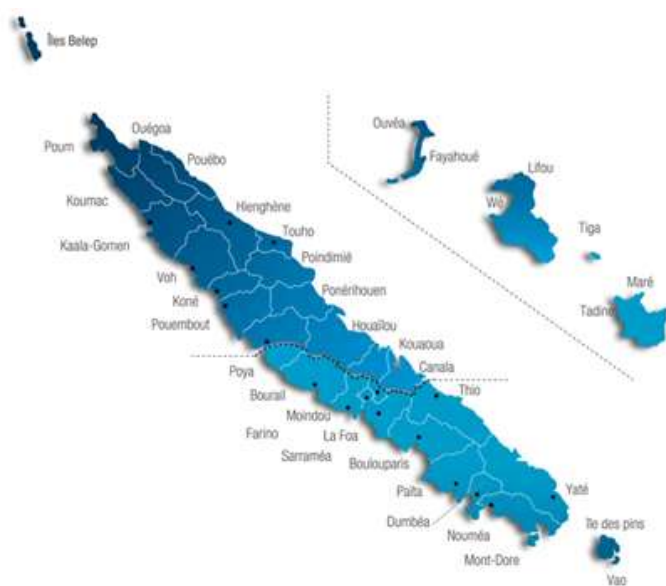


Figure 1 : Le découpage provincial de la Nouvelle Calédonie

	2014	2019		Evolution en % (moyenne annuelle)
	Effectif	Effectif	%	
Iles Loyauté	18297	18 353	6,8	0,1
Nord	50487	49 910	18,4	-0,2
Sud	199 983	203 144	74,8	0,3
Dont Grand Nouméa	179 509	182 341	67,2	0,3
Ensemble	268 767	271 401	100,0	0,2

Figure 2 : Evolution de la population de la nouvelle-Calédonie et répartition provinciale des habitants (Sources : Insee-Isee, recensement de la population)

1.2 Données générales leptospirose

La leptospirose est une zoonose provoquée par une bactérie du genre *Leptospira* de la famille des spirochètes. Sa répartition est mondiale, mais à prédominance tropicale et son incidence globale est en augmentation. L'incidence de la leptospirose a été estimée à 1 million de cas et environ 60000 morts par an en 2015 (1).

La présentation clinique est très variable, du syndrome pseudo-grippal aspécifique aux formes les plus graves voire mortelles dont les forme ictéro-hémorragique (maladie de Weil) ou respiratoire. Les éléments cliniques classiquement étudiés sont la fièvre, les céphalées et les myalgies (2).

Dans une série de 144 cas publiée en 1997 en Nouvelle Calédonie, parmi les 57 patients hospitalisés 23% étaient admis avec un diagnostic initial de dengue et 37% de leptospirose. Les signes cliniques principaux étaient un ictère et/ou une atteinte rénale pour 50%, une atteinte cardiaque pour 65%, des myalgies pour 58% et une atteinte pulmonaire pour 50% (3).

Une étude menée par l'institut Pasteur de Nouvelle Calédonie (IPNC) portant sur les épidémies 2001 à 2005, retrouvait une incidence de 21 cas pour 100000/an et un taux de létalité de 5,4% (4).

Le diagnostic biologique repose sur la PCR sanguine ou urinaire et/ou la sérologie selon le délais de consultation par rapport au début des symptômes. La leptospirémie, évaluant la charge bactérienne, est mesurée par PCR quantitative (qPCR).

Une antibiothérapie doit être instaurée dès la suspicion clinique, quel que soit le stade ou la gravité de la maladie. La nouvelle Calédonie dispose d'un guide local d'antibiothérapie

de 1ere intention (http://cht/IMG/pdf/mise_en_page_antibioguide_nc_2020_-_vf_28102020-2.pdf).

Une réaction inflammatoire peut survenir au début de l'antibiothérapie (Réaction de Jarisch-Herxheimer JHR) suspectée d'être liée à la libération d'endotoxines par la destruction des spirochètes.

Les patients étaient considérés comme cas confirmés lorsque la PCR sur prélèvement sanguin ou urinaire était positive. Les cas probables étaient les cas pour lesquels la clinique correspondait à une infection par leptospirose, la sérologie était positive en IgM contre leptospira mais la PCR était négative.

Les facteurs de gravité habituellement retenus sont le retard à la prise en charge et à l'instauration de l'antibiothérapie (5).

C'est une maladie à déclaration obligatoire (MDO) en Nouvelle Calédonie. Les campagnes de prévention et de sensibilisation sont menées par la Direction des Affaires Sanitaires et Sociales (DASS) de Nouvelle Calédonie.

1.3 Epidémiologie de la leptospirose en Nouvelle Calédonie (données DASS.nc)

Le suivi du nombre de cas de leptospirose en Nouvelle Calédonie et de décès sur les 20 dernières années est détaillé dans la figure 3.

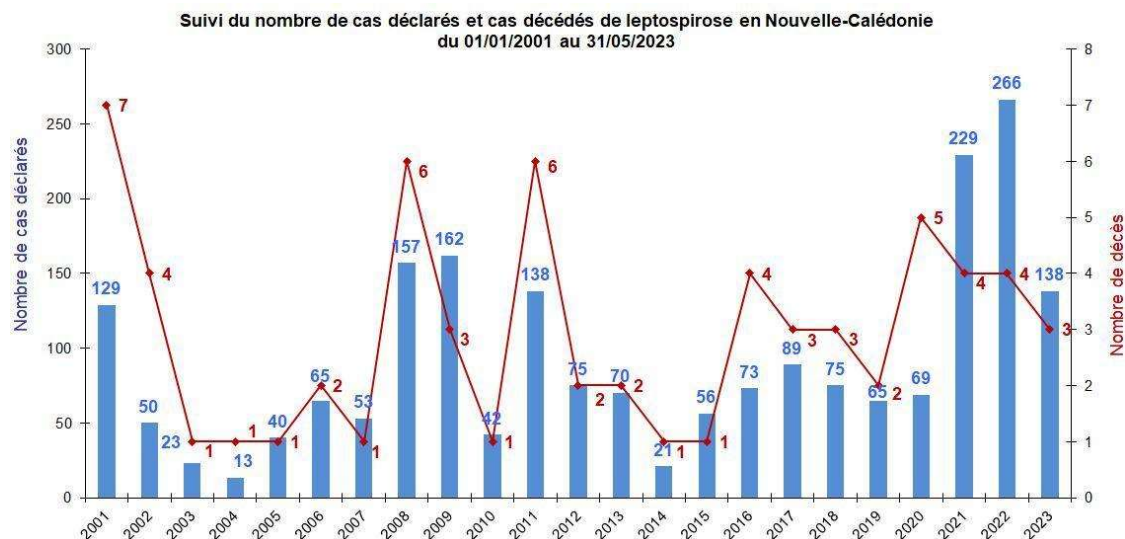


Figure 3: suivi du nombre de cas déclarés et décédés de leptospirose en Nouvelle Calédonie du 01/01/2001 au 31/05/2023.

Sur l'ensemble du territoire, sur la période de notre étude, entre le 1^{er} octobre 2021 et le 31 juillet 2022, 231 cas de leptospirose ont été diagnostiqués sur l'ensemble du territoire, dont 205 (89%) cas « confirmés » et 26 (11%) cas « probables ».

Au cours de cette épidémie, le taux d'incidence moyen était de 85,1 cas / 100 000 habitants avec d'importantes différences entre les communes, comprenant des incidences allant de 8,4 cas / 100 000 habitants à Dumbéa, en Province Sud, à 944 cas/100 000 habitants à Ouégoa, en Province Nord (figure 4).

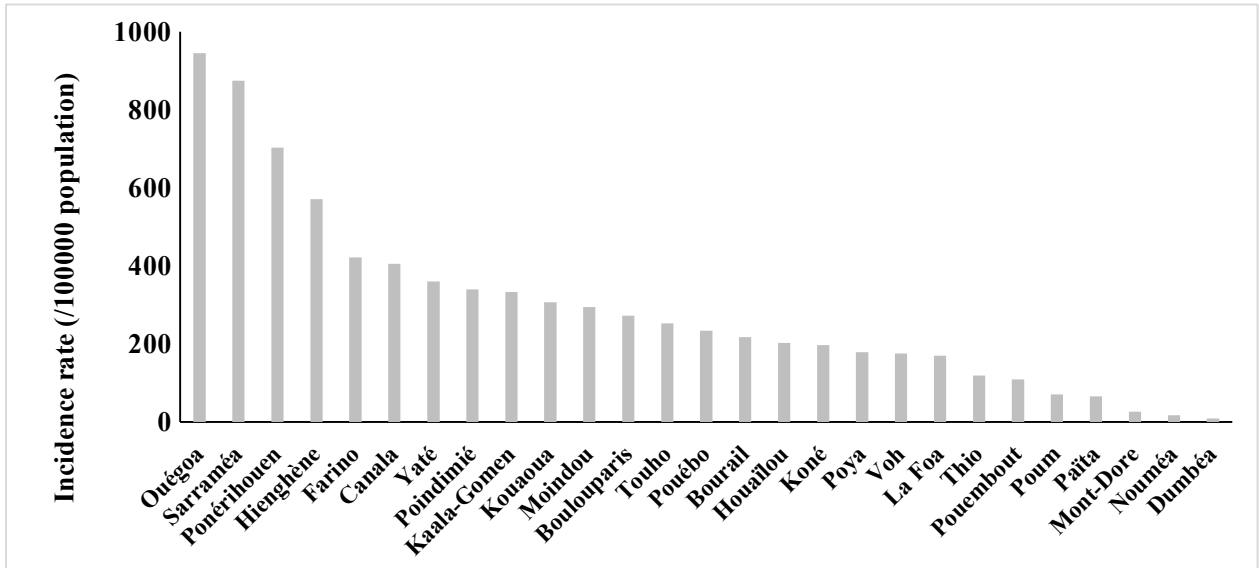


Figure 4 : 2021 Répartition des cas de leptospirose en fonction de la ville d'origine

Les cas de leptospirose ont été principalement retrouvés parmi la population tribale (57%) ou rurale (23%). Tous les cas de leptospirose ont été diagnostiqués sur l'île principale.

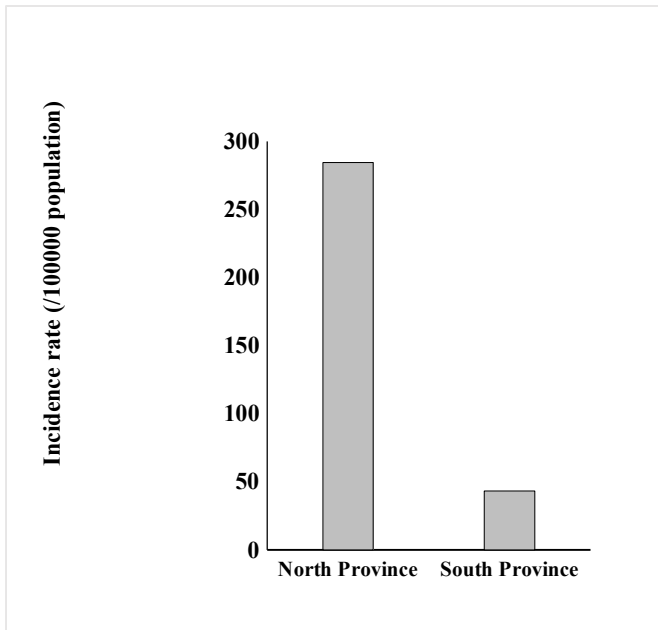


Figure 5 : Le taux d'incidence de la leptospirose entre le nord et le sud.

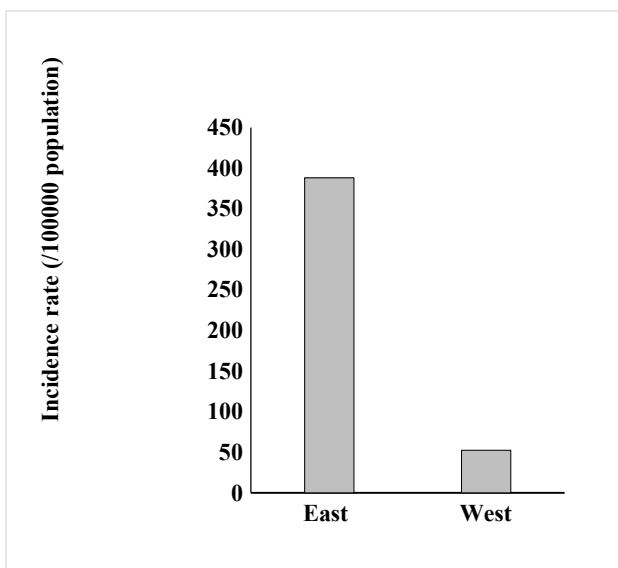


Figure 6 : Le taux d'incidence entre l'est et l'ouest

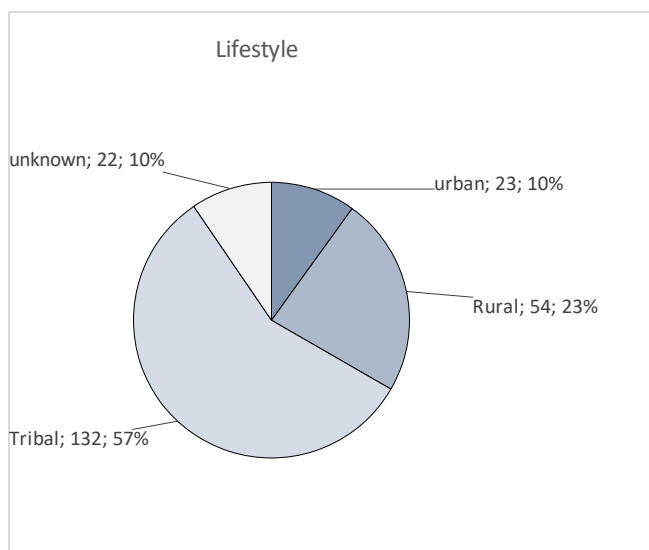


Figure 7 : la répartition des patients en fonction de leur mode de vie

Les cas de leptospirose étaient plus détectés chez les hommes (172/231 ; 74%) que chez les femmes (59/231 ; 26%), avec un sex-ratio de 2,8/1.

L'incidence était la plus élevée chez les hommes âgés de 10 à 69 ans selon les données de la DASS de Nouvelle Calédonie.

Selon les données de l'IPNC et du laboratoire du CHT, le génotypage moléculaire de la souche de leptospire était réalisé pour 135 des 231 patients (58%). La répartition était la suivante : Icterohaemorrhagiae (89 cas, 66%), Ballum (26 cas, 19%), Pyrogenes (11 cas, 8%), Australis (6 cas, 4%), et Pomona (3 cas, 2%).

Genotyping - 2021

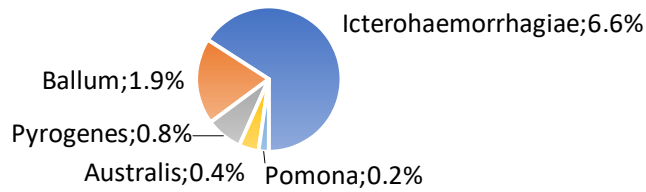


Figure 8: Génotypage des cas de leptospirose en 2021

Malgré ces connaissances et les mesures sanitaires mises en place, l'incidence de la leptospirose ne semble pas diminuer sur le territoire.

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques de l'épidémie historique 2021-2022 des cas de leptospirose hospitalisés au Centre Hospitalier Territorial (CHT) de Nouvelle-Calédonie.

L'objectif secondaire d'identifier les facteurs associés à la sévérité parmi les cas de leptospirose pris en charge au CHT de Nouméa lors de l'épidémie 2021-2022.

II- Matériel et méthode

Nous avons réalisé une étude monocentrique (CHT Gaston-Bourret), rétrospective, descriptive, du 1er octobre 2021 au 31 juillet 2022, sur l'ensemble des patients ayant été pris en charge pour leptospirose au CHT de Nouvelle Calédonie (excluant les cas pris en charge exclusivement en Province Nord ou par les praticiens libéraux) que ce soit en consultation ou en hospitalisation et sans limite d'âge. Nous avons analysé tous les dossiers (dossier informatisé logiciel DxCare®) de patients avec un diagnostic ou une suspicion de leptospirose.

Les patients étaient considérés comme cas confirmés lorsque la PCR sur prélèvement sanguin ou urinaire était positive. Les cas probables étaient les cas pour lesquels la clinique correspondait à une infection par leptospirose, la sérologie était positive en IgM contre leptospira mais la PCR était négative.

Les caractéristiques épidémiologiques, clinico-biologiques et thérapeutiques, ont été recueillies par analyse des dossiers médicaux.

L'autorisation d'utiliser les données des patients a été faite auprès du comité d'éthique du CHT.

L'analyse portait sur différents points :

- données personnelles : âge, sexe, antécédents, d'immunodépression, taille et poids ;
- environnement : lieu d'exposition,
- d'exposition (inondation, travail aux champs, baignade), présence d'animaux ; habitat rural, urbain ou tribal (rural = groupements de populations peu denses situés à la campagne et dont l'activité principale est l'agriculture, tribal = territoire appartenant à des clans qui exploitent en commun le territoire coutumier données isee.nc)
- délai de prise en charge : date de début des symptômes et date de la première consultation, délai de mise sous antibiotiques ;
- symptômes : céphalée, méningisme, suffusion conjonctivale, température, myalgies, signes digestifs (diarrhées, nausées, vomissement, ictère, hématurie) ; oligurie, signes respiratoires (dyspnée, fréquence respiratoire, hémoptysie, auscultation anormale) ;

- hémodynamique : fréquence cardiaque maximale, pression artérielle systolique (PAS) minimale, pression artérielle moyenne (PAM), JHR
- diagnostic biologique : PCR, leptospirémie, sérotype ;
- traitement : type d'antibiotiques, dose, date de début, prise de corticoïdes ou AINS avant ou pendant la prise en charge ;
- hospitalisation : service et durée ;
- données biologiques : hémoglobine (Hb), plaquettes (taux initial et nadir), troponine (taux initial et pic), albumine, urée, créatinine (taux initial et pic), potassium, pression artérielle en oxygène (paO₂) (initiale et pic), d-dimères, fibrinogène, CRP, leucocytes, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles, bilirubine (initiale et pic), TP (initial et pic), CPK (initiales et pic), lactates (initiaux et pic), ASAT/ALAT (initiales et pic) ;
- évolution : hémodynamique : nécessité de noradrénaline (dose maximale), dobutamine (dose maximale), arrêt cardio-respiratoire ; respiratoire : ventilation non invasive (VNI), intubation oro-trachéale, hémorragie intra-alvéolaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) ; épuration extra-rénale (durée), myocardite, hémorragie, autres complications ;
- décès.

Les patients ont été répartis en deux groupes selon s'ils avaient, ou non, développé une forme sévère de la leptospirose. Nous avons utilisé les mêmes critères de sélection que dans des études précédentes (5,6). La leptospirose sévère était définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- insuffisance rénale aiguë nécessitant une dialyse,
- choc traité par médicaments vasoactifs, hémorragie alvéolaire,
- saignement nécessitant une transfusion sanguine,
- insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique,
- décès pendant l'hospitalisation.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de GraphPad PRISM. Les variables catégorielles ont été résumées à l'aide de pourcentages et comparées à l'aide du test du chi carré ou du test exact de Fisher. Les variables continues ont été résumées à l'aide de moyennes et d'écart types et comparées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney, selon le cas.

III- Résultats

Au total, 121 patients ont été inclus dans notre série; 111 (92%) étaient des cas confirmés et 10 (8%) des cas probables (Tableau 2).

Nous retrouvons une prédominance masculine (78%), sex ratio 2,8/1.

L'âge moyen était de 37,5 ans (IQR (23,75 ;54)).

Le délai moyen de consultation entre le début des symptômes et la première visite médicale était de 3 jours (IQR (2 ;4)).

Les cas « probables » ont consulté significativement plus tardivement que les cas confirmés (p=0,0009).

Les femmes semblent consulter plus tardivement que les hommes avec une médiane de 3.5 jours (IQR (2; 5)) versus 3 jours (IQR (2; 4)) pour les hommes (p=0.0137). Bien que cette différence ne soit pas significative, plus de femme que d'hommes consultant après 48 heures de symptômes (70% versus 49%, fisher's exact test p=0.0716). De plus il y avait significativement plus de femmes que d'hommes (81% versus 55%, fisher's exact test p=0.0190) avec un délai d'initiation des antibiotiques de plus de 48 heures.

		Confirmé	Probable
Délais entre les 1ers symptômes et la consultation (Jours)	Median	3	6
	(IQR)	(2 ; 4)	(3.5 ; 9.5)
	Mean [95%CI]	2.9 [2.5 ; 3.2]	6.2 [3.8 ; 8.7]

Tableau 1: Médiane et moyenne des délais entre l'apparition des premiers symptômes et le nombre de jour de la première consultation en fonction des cas confirmé et probable

Parmi ces 121 patients, 4 sont décédés soit un taux de létalité de 3,3%.

Tous les cas de leptospirose ont été diagnostiqués sur l'île principale de Nouvelle Calédonie. Mais il existe un déséquilibre dans la répartition géographique des cas. Le mode de vie était tribal pour 57% et ou rural pour 23%.

Nous avons étudié la première dose d'antibiotique. La majorité des patients ont reçu des céphalosporines de 3^{ème} génération (45% des cas) et de la pénicilline du groupe A (28,3% des cas) (tableau 2).

95% des patients étaient hospitalisés en infectiologie avec un séjour médian de 3 jours. La moitié des patients ont nécessité un séjour en réanimation avec un séjour médian de 2 jours, avant ou pendant leur hospitalisation en service de médecine.

La souche infectante a été identifiée par génotypage moléculaire pour 63 des 121 patients de la série (52% des patients). Les génotypes retrouvés étaient icterohaemorrhagiae (48 cas, 76%), ballum (8 cas, 13%), australis (3 cas, 5%), pyrogenes (2 cas, 3%) et pomona (2 cas, 3%).

43% des patients avaient une forme « sévère » (53 patients).

Les patients du groupe « sévères » étaient significativement plus âgés (45 ans (31.5; 59.5) versus 33.5 ans, IQR (19.25; 51.75) ; $p=0.0021$). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes par rapport au délais de la consultation et/ou de la prescription d'antibiotique et le début des symptômes.

Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif avec le délai de prise en charge supérieur à 3 jours ($p= 0.245$).

Significativement plus de patients « sévères » provenaient de la province nord (70% of cases, fisher's exact test $p=0.0003$) et de la cote est (62% of cases, fisher's exact test $p=0.0012$).

Au moment de la consultation initiale les symptômes les plus fréquents étaient : céphalées (59/120, 49%), fièvre (58/97, 60%), myalgies (101/120, 84%), polypnée (53/66, 80%) et tachycardie (68/113, 60%). L'oligurie était significativement plus fréquente chez les patients du groupe « sévère » ($p=7.6628.10^{-8}$), l'ictère également ($p=0.0031$) (Tableau 4).

Sur plan biologique, les éléments suivants étaient également significativement plus fréquemment retrouvés dans le groupe « sévère » (Tableau 5) :

- ✓ anémie ($p=0,0003$) ;
- ✓ thrombopénie ($p<0,0001$) ;
- ✓ élévation de troponine ($p= 0,0002$) ;
- ✓ hypoalbuminémie ($p=0,0051$) ;
- ✓ élévation de l'urée ($p<0,0001$) ;
- ✓ élévation de la créatinine ($p<0,0001$) ;
- ✓ élévation de la CRP ($p=0,0058$) ;
- ✓ lymphopénie ($p< 0,0001$) ;
- ✓ hyperbilirubinémie ($p<0,0001$) ;
- ✓ baisse du TP ($p<0,0001$) ;
- ✓ élévation des CPK ($p<0,0001$) ;
- ✓ perturbation des ASAT ($p=0,0103$).

Les patients « sévères » avaient une leptospirémie significativement plus élevée que les patients « non sévères » (mediane 746.0 versus 32.5 leptospores/mL, $p<0.0001$).

La répartition sévère ou peu sévère en fonction du génotype est détaillée figure 9. Le sous-groupe icterohaemorrhagiae, prédominant dans les 2 groupes, est significativement plus fréquent dans les formes « sévères » (63% versus 88%, Fisher's exact test $p=0.0368$).

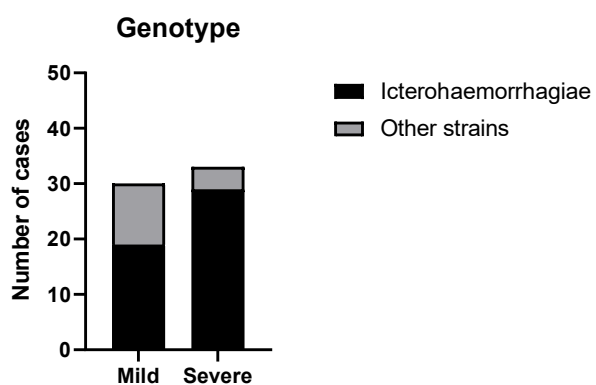


Figure 9: La répartition de leptospirose « sévère » ou « non sévère » en fonction du génotype

Plus de patients du groupe « sévère » recevaient une association d'antibiotiques ($p=0.0037$). (Tableau 5).

20 (17%) des 121 patients de notre étude ont développé une réaction de JHR, il y avait 2 fois plus de réaction de réaction de JHR décrite dans le groupe « sévères » bien que la différence ne soit pas significative ($p=0.1359$).

Significativement plus de patients recevant de la pénicilline présentaient une réaction de JHR (10/10 patients, 50% versus (24/98 patients, 24.5%, $p=0.0303$). (Tableau 3)

IV- DISCUSSION

Il s'agit de la première étude menée en Nouvelle Calédonie répertoriant de façon exhaustive les éléments cliniques et biologiques des cas de leptospirose pris en charge au CHT de Nouméa.

Notre étude présente certains biais. Tout d'abord c'est une étude rétrospective et nous n'avons étudié que les patients pris en charge au CHT.

Une autre étude, sur la même période est en cours de réalisation en Province Nord.

Certaines données ont pu être sous-évaluées car la période épidémique en 2021 correspondait à la période de confinement en Nouvelle-Calédonie.

Il existe également des biais d'information tels que la dyspnée ou l'anomalie auscultatoire.

L'épidémie 2021-2022 a été particulièrement intense (229 cas sur l'année 2021 et 228 cas enregistrés au 30 septembre 2022) comparativement aux années précédentes (par exemple 69 cas en 2020). L'incidence moyenne de l'épidémie 2021 est de 85.1 cas/100 000 habitant.

Nous avons trouvé que l'incidence était plus élevée chez les hommes âgés de 10 à 69 ans. Une présente étude menée en 1999 (7) avait montré que les personnes vivant en milieu rural et tribal étaient plus souvent touchées avec une prédominance chez les hommes jeunes (10-39 ans) (8).

Un important déséquilibre est observé dans la répartition géographique des cas. L'incidence est 6,6 fois plus élevée en Province Nord. Elle est également 7,4 fois plus élevée sur la côte est du territoire. Ce sont les zones géographiques où la vie tribale / rurale est prédominante.

Ceci est décrit dans les études antérieures ainsi que les variations saisonnières avec un pic épidémique fin avril ainsi qu'une relation avec les fortes précipitations, cyclones et inondations (4,9,10,11).

Une précédente étude avait retrouvé que trois symptômes étaient présents dans 56 % des cas : la fièvre, les céphalées et les myalgies (8). Dans notre série à la prise en charge, les éléments cliniques les plus fréquemment rencontrés étaient : céphalées (59/120, 49%), fièvre (58/97, 60%), myalgies (101/120, 84%) fréquence respiratoire élevée (53/66, 80%) et fréquence cardiaque élevée (68/113, 60%).

Durant l'épidémie 2021 les génotypes de leptospire le plus fréquemment rencontrés étaient ceux associées aux rongeurs (rats et souris) et étaient significativement plus représentés que dans lors des épidémies 2006-2016 (Fisher's Exact Test, $p=1.43.10^{-6}$). Ceci est également retrouvé dans notre série avec une prédominance des sous-groupes icterohaemorrhagiae (76% de la série) et ballum (13%).

L'épidémie de dengue est en net recul depuis 2019 permettant d'éviter les erreurs diagnostiques avec la leptospirose. Ce recul peut s'expliquer par l'implantation du World Mosquito Program en Nouvelle Calédonie en 2019 et/ou par la diminution des échanges aériens longs courriers avec les zones d'endémie.

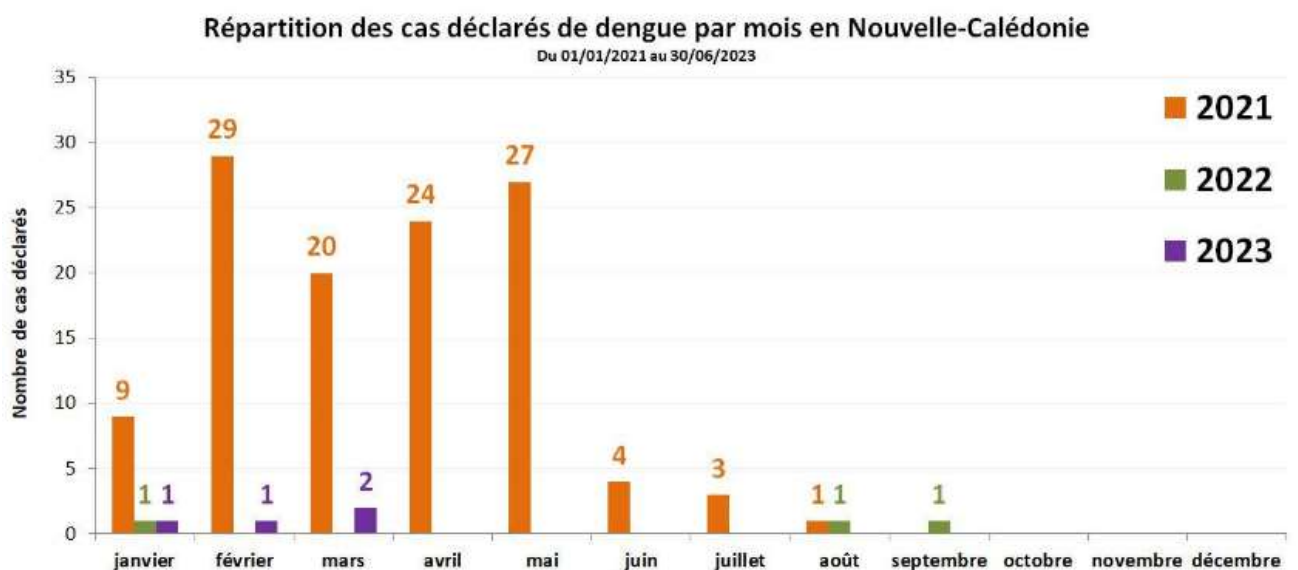


Figure 10 : Répartition des cas de dengue déclarés en Nouvelle Calédonie (données DASS.nc)

Concernant les différences entre les groupes « sévères » et « non sévères », il y avait significativement plus de patients provenant du nord du territoire (70% des cas, fisher's exact test $p=0.0003$) ou de la cote est (62% des cas, fisher's exact test $p=0.0012$) chez les patients avec une forme sévère. Ce résultat est attendu compte tenu des différences d'incidences et de l'organisation sanitaire du territoire.

Le retard à l'antibiothérapie a pu également être rapporté comme facteur de risque de gravité dans certaines études (5). Ceci n' a pas été retrouvé dans notre série. Cela peut-être expliqué par la non inclusion des cas les moins graves de leptospirose.

Il y avait significativement plus de femmes que d'hommes (81% versus 55%, fisher's exact test $p=0.0190$) avec un délai d'initiation des antibiotiques de plus de 48 heures.

Les patients qui ont développé une forme sévère avaient une leptospirémie significativement plus élevée (mediane 746.0 versus 32.5 leptospires/mL, $p<0.0001$). Plusieurs études dont une en Nouvelle Calédonie ont identifié la leptospirémie comme facteur de gravité (4, 5, 7).

La majorité des patients ont reçu une antibiothérapie par céphalosporine de 3^{ème} génération C3G (45 % des cas) ou de l'amoxicilline (28,3% des cas). Le traitement recommandé de l'OMS est la pénicilline. Nous pouvons expliquer ce choix par le doute diagnostique et la possible gravité du tableau clinique à la prise en charge des patients, incitant les médecins à élargir la cible thérapeutique.

Les éléments cliniques et biologiques suivants, bien que peu spécifiques, sont retrouvés de façon significativement plus élevée dans le groupe « sévère » :

- ictère, dyspnée, polypnée, auscultation pulmonaire anormale, fréquence cardiaque maximale ≥ 100 ;
- anémie, thrombopénie, élévation de la troponine, hypoalbuminémie, élévation de l'urée, élévation de la créatinine, élévation de la CRP, lymphopénie, hyperbilirubinémie, baisse du TP, élévation des CPK, hyperlactatémie, élévation des ASAT, leptospirémie.

Le séro-groupe icterohaemorrhagiae a pu également être rapporté comme facteurs de risque de gravité dans certaines études (5). Ceci est également constaté dans notre étude.

Certaines études associent la JHR à des formes plus graves de leptospirose (12)

17% des patients de notre étude ont développé une réaction de JHR ce qui correspond aux données de la bibliographie (12).

Nous avons retrouvé qu'il y avait significativement plus de patients recevant de la pénicilline parmi ceux développant une JHR (10/10 patients, 50% versus 24/98 patients, 24.5%, $p=0.0303$) mais pas de différence significative en fonction de la gravité du tableau. Cette donnée doit être interprétée avec précaution compte tenu du faible effectif et de la sous-estimation fréquente de la réaction de JHR.

V- CONCLUSION

L'épidémie de leptospirose 2021 à 2022 a été une des plus importantes que la Nouvelle Calédonie ait connu.

Comme dans les publications précédentes les hommes vivant en milieu rural sont significativement plus touchés par la maladie. La mortalité dans notre cohorte était de 3,3%.

En situation d'isolement médical, outre les signes classiques de gravité, les signes cliniques suivants doivent alerter et orienter le patient vers un centre disposant d'un service de soins intensifs : l'ictère, une auscultation pulmonaire anormale et/ou une oligurie.

Le score prédictif de gravité SPIRO (auscultation pulmonaire anormale, hypotension et oligurie) élaboré et publié en 2019 par les équipes australiennes (13) est déjà utilisé en Nouvelle Calédonie mais de façon non systématique. Il pourrait être associé au score QuickLepto publié en 2023 par les équipes brésiliennes et incluant 5 variables (age > 40 ans, lethargie, symptomatologie pulmonaire, pression artérielle moyenne < 80 mmHg et hémoglobine < 30%) (14).

Cette étude va nous permettre de cibler les messages de prévention et de formations médicale ou paramédicale selon les situations et la localisation géographique les plus à risque ce d'autant que le nombre de cas rapportés en 2022 et 2023 reste préoccupant. 265 cas de leptospiroses ont été déclarés en 2022 dont 86 % ont été hospitalisés et 4 décès ont été enregistrés (1,1 %), au 31 mai 2023 138 cas sont déclarés.

Tableau 2: Statistiques générales

	All patients (N=121) n/N (%)
Cases	Confirmed : 111 (92%) Probable : 10 (8%)
Gender	F : 27/121 (22%) M : 94/121 (78%)
Median (IQR)	
Age	37.5 (23.75; 54)
Days of symptoms prior to consultation	3 (2; 4) (6 ND)
Antibiotherapy initiation delay (days)	3 (2; 4) (7 ND)
Bacteriemia	117.0 (16 ; 1092) (4 ND + 10 NEG)
n/N (%)	
1st given Antibiotic	Amoxicillin 34/120 (28%) C3G 54/120 (45%) Other* 32/120 (27%) 1 ND
JHR	20/119 (17%) 2 ND
Genotype	48/63 (76%) Ictero 3/63 (5%) Australis 2/63 (3%) Pomona 2/63 (3%) Pyrogenes 8/63 (13%) Ballum 58 ND**
Lifestyle	13/97 (13%) Urban 28/97 (29%) Rural 56/97 (58%) Tribal 24 ND**
Province	56/112 (50%) North 56/112 (50%) South 9 ND**
Coast	50/112 (45%) East 62/112 (55%) West 9 ND**

*C3G or Amoxicillin in association with another antibiotic or totally different antibiotic ** ND = Non documenté

Tableau 3 :Type d'antibiothérapie reçue selon la forme clinique

« Non-sévère »	68 cases	%	
C3G	40	58,8	14 patients switched to Amoxicillin
Amoxicillin	17	25,0	2 switched to C3G
C3G + Nitroimidazole	4	5,9	
C3G + Aminoglycosides	3	4,4	
Macrolide	2	2,9	
Nitroimidazole	1	1,5	
Amoxicillin + Nitroimidazole	1	1,5	
« Sévère »	53 cases	%	
Amoxicillin	17	32,1	1 death + 13 switched to C3G +/- other ATB
C3G	14	26,4	5 switched to C3G + other ATB
C3G + Aminoglycosides	11	20,8	2 deaths
C3G + Nitroimidazole	4	7,5	
C3G + Nitroimidazoles + Aminoglycosides	2	3,8	
C3G + Macrolides	1	1,9	
C3G + Macrolides + Aminoglycosides	1	1,9	
C3G + Macrolides + Nitroimidazoles	1	1,9	1 death
Macrolide	1	1,9	
NR	1	1,9	
Total général	121		

Tableau 4 : Données cliniques de notre cohorte

	All patients n/N (%)	“Mild leptospirosis” n/N (%)	“Severe leptospirosis” n/N (%)	Fisher’s exact test
Headache	59/120 (49%)	33/67 (49%)	26/53 (49%)	P=1
Meningitis	7/120 (6%)	5/67 (7%)	2/53 (4%)	P=0.46235251018559
Conjunctival suffusion	30/120 (25%)	21/67 (31%)	10/52 (19%)	P=0.14737510163391
Fever (T°C>=38)	58/97 (60%)	34/57 (60%)	24/40 (60%)	P= 1
Myalgias	101/120 (84%)	53/67 (79%)	48/53 (91%)	P=0.12998557441123
Diarrhea	37/120 (31%)	18/67 (27%)	19/53 (36%)	P=0.32374501722205
nausea Vomiting	44/120 (37%)	30/67 (45%)	14/53 (26%)	P=0.055931470908912
Jaundice	39/120 (33%)	14/67 (21%)	25/53(47%)	P=0.0031404679917753
Hematemesis	6/120 (5%)	2/67 (3%)	4/53 (8%)	P=0.40748597299437
Oliguria	37/120 (31%)	7/67 (10%)	30/53 (57%)	P=7.6627897731362E-8
Albuminuria	37/58 (64%)	25/41 (61%)	12/17 (71%)	P=0.56011288303337
Dyspnea	33/119 (28%)	9/66 (14%)	24/53 (45%)	P=0.00017410148258323
RF >=20	53/66 (80%)	17/29 (59%)	36/38 (95%)	P=0.00049874850746856
Haemoptysis	20/120 (17%)	9/67 (13%)	11/53 (21%)	P=0.3294226350687
max HR over 24h >=100	68/113 (60%)	34/66 (52%)	34/47 (72%)	P=0.032401514961692
Systolic BP ≤ 90 mm Hg	44/121 (34%)	13/68 (19%)	31/53 (58%)	P=1.0014398076484E-5
Diastolic BP ≤ 60 mm Hg	64/109 (59%)	29/64 (45%)	35/45 (78%)	P= 0.0007923112749978

Tableau 5: Résultats biologiques en fonction de la sévérité

	« Mild (n=68) »			« Severe (n=53) »			
	Mean or Median	[95%IC] or (IQR)	ND	Mean or Median	95%IC or IQR	ND	
Hemoglobin (g/dL)	13.4	[13.1 ; 13.7]	1	11.9	[11.5 ; 12.3]	1	0.0003
Platelet count (G/L)	140	(72 ; 208)	1	35	(19.25 ; 54)	1	<0.0001
Troponine at diagnosis (ng/L)	11.75	(2.75 ; 61.25)	46	79.40	(20.8 ; 432.6)	4	0.0002
Albumine (g/L)	32	(29 ; 34)	28	26.4	(25 ; 30)	21	0.0051
Urée at diagnosis (mM)	5.5	(4.4 ; 9.4)	0	9.9	(6.9 ; 18.7)	1	<0.0001
Créatinine at diagnosis (µM)	99.5	(79.5 ; 128.3)	0	190.3	(119.6 ; 408.6)	1	<0.0001
Potassium at diagnosis (mM)	3.5	(3.3 ; 3.9)	1	3.6	(3.2 ; 3.9)	1	0.9514
Fibrinogen (g/L)	6.7	[6.0 ; 7.4]	37	7.0	[6.6 ; 7.4]	6	0.3942
CRP (mg/L)	145.7	(83.2 ; 236.7)	1	246.4	[106.6 ; 328.1]	14	0.0058
Leukocytes (x1000/µL)	10.1	(8.5 ; 12.8)	1	8.3	(5.1 ; 13.6)	1	0.1015
Lymphocytes (x1000/µL)	1.0	(0.6 ; 1.4)	2	0.4	(0.3 ; 0.6)	1	<0.0001
Neutrophils (x1000/µL)	8.4	(6.4 ; 11.6)	2	7.0	(4.7 ; 12.1)	1	0.3917
Bilirubin (mg/L)	16.0	(11.0 ; 33.0)	2	69.5	(28.8 ; 133.8)	1	<0.0001
Prothrombin Time (%)	81.0	(70.5 ; 97.5)	15	69.0	(62.0 ; 77.0)	2	<0.0001
CPK (UI/L)	310.0	(110.0 ; 612.0)	35	981.0	(599.0 ; 2869.0)	6	<0.0001
Lactats (mM)	2.0	(1.2 ; 2.4)	40	3.2	(2.0 ; 5.3)	6	<0.0001
ASAT (UI/L)	61.0	(36.8 ; 95.5)	2	84.0	(49.3 ; 149.8)	1	0.0103
ALAT (UI/L)	58.0	[25.8 ; 91.8]	2	44.5	[28.3 ; 84.0]	1	0.6297

Tableau 6 : Biologie et gravité

	« Mild leptospirosis » (N=68)	« Severe leptospirosis » (N=53)	
n/N (%)			
Cases	Confirmed : 58 (85%) Probable : 10 (15%)	Confirmed : 53 (100%) Probable : 0	
Gender	F : 16 (24%) M : 52 (76%)	F : 11 (21%) M : 42 (79%)	Fisher's exact test p=0.8269
Median (IQR)			
Age	33.5 (19.25; 51.75)	45 (31.5; 59.5)	Mann-Whitney 0.0021
Days of symptoms prior to consultation	2.5 (2; 4) (4 ND)	3 (2; 4) (1 ND)	Mann-Whitney 0.2570
Antibiotherapy at diagnosis delay (days)	3 (2; 4) (4 ND)	3 (2; 4) (3 ND)	Mann-Whitney 0.8885
Bacteriemia	32.5 (8 ; 135) (4 ND + 10 NEG)	746.0 (114 ; 7817) (0 ND)	Mann-Whitney <0.0001
n/N (%)			
1st given Antibiotic	Amoxicillin 17/68 (25%) C3G 40/68 (59%) (14 = 2 nd antibiotic Amoxicillin) Other* 11/68 (16%) 0 ND	Amoxicillin 17/52 (33%) C3G 14/52 (27%) Other* 21/52 (40%) 1 ND	Amox vs autre P=0.41552 C3G vs autre P=0.00078 "other" vs b-lactams p=0.0037
JHR	8/68 (12%) 0 ND	12/51 (24%) 2 ND	Fisher's exact test P=0.1359
Genotype	19/30 (63%) Ictero 1/30 (3%) Australis 1/30 (3%) Pomona 1/30 (3%) Pyrogenes 8/30 (27%) Ballum 38 ND	29/33 (88%) Ictero 2/33 (6%) Australis 1/33 (3%) Pomona 1/33 (3%) Pyrogenes 20 ND	Ictero vs others Fisher's exact test p=0.0368
*C3G or Amoxicillin in association with another antibiotic or totally different antibiotic			
Lifestyle	9/51 (18%) Urban 18/51 (35%) Rural 24/51 (47%) Tribal 17 ND	4/46 (9%) Urban 10/46 (22%) Rural 32/46 (69%) Tribal 7 ND	Fisher's exact test urban vs rural+tribal p=0.2418
Province	21/62 (34%) North 41/62 (66%) South 6 ND	35/50 (70%) North 15/50 (30%) South 3 ND	Fisher's exact test p=0.0003
Coast	19/62 (31%) East 43/62 (69%) West 6 ND	31/50 (62%) East 19/50 (38%) West 3 ND	Fisher's exact test 0.0012

Tableau 7 : Analyse statistiques selon réaction JHR

		With JHR (n=20)		Without JHR (n=99)		Fisher's exact test
		n	%	n	%	
Antibiotherapy delay: up to 2 days	yes	9	52,9	31	31,3	p= 0.1676
	no	8	47,1	64	64,6	
	ND	3	17,6	4	4,0	
Severe leptospirosis	yes	12	60,0	39	39,4	p=0.1359
	no	8	40,0	60	60,6	
	ND	0		0		
PEN alone	yes	10	50,0	24	24,5	p=0.0303
	no	10	50,0	74	75,5	
	ND	0	0,0	1	1,0	
3GC alone	yes	7	35,0	47	48,0	p= 0.3363
	no	13	65,0	52	53,1	
	ND	0	0,0	1	1,0	
β-lactam antibiotics	yes	17	85,0	71	72,4	p= 0.3974
	no	3	15,0	27	27,6	
	ND	0	0,0	1	1,0	
		Median	IQR	Median	IQR	Mann-Whitney
Bacteriemia		251	(49 ; 3314)	100	(12.75 ; 925.8)	p=0,1979
		With JHR + β-lactams (n=17)		Without JHR + β-lactams (n=71)		Fisher's exact test
		n	%	n	%	
Antibiotic	PEN	10	58,8	24	33,8	p= 0.0941
	3GC	7	41,2	47	66,2	

PEN = penicilline ; ND = non documenté

VI- Bibliographie

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. *Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. PLoS Negl Trop Dis.* 17 sept 2015;9(9):e0003898.
2. Klement-Frutos E, Tarantola A, Gourinat AC, Floury L, Goarant C. *Age-specific epidemiology of human leptospirosis in New Caledonia, 2006-2016. PLoS One.* 2020;15(11):e0242886.
3. Perrocheau A, Perolat P. *Epidemiology of leptospirosis in New Caledonia (South Pacific): a one-year survey. Eur J Epidemiol.* 1997 Feb;13(2):161-7. doi: 10.1023/a:1007300514760. PMID: 9084999.
4. Berlioz-Arthaud A, Merien F, Baranton G. *Laboratory based human leptospirosis surveillance in New Caledonia (2001-2005). Bulletin de la Société de pathologie exotique (1990).* 1 juin 2007;100:133-8.
5. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat AC, et al. *Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e1991.
6. Mikulski M, Boisier P, Lacassin F, Soupé-Gilbert ME, Mauron C, Bruyere-Ostells L, et al. *Severity markers in severe leptospirosis: a cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. Avr* 2015;34(4):687-95.
7. P Bourrée, L Benoist, P Perolat. *Epidemiologic and clinical study of leptospirosis in Bourail (New Caledonia) Bull Soc Pathol Exot* 1999 Feb; 92(1):51-5. PMID: 10214523
8. Klement-Frutos E, Tarantola A, Gourinat AC, Floury L, Goarant C. *Age-specific epidemiology of human leptospirosis in New Caledonia, 2006-2016. PloS one.* 2020;15(11):e0242886.
9. Weinberger D, Baroux N, Grangeon JP, Ko AI, Goarant C. *El Niño Southern Oscillation and leptospirosis outbreaks in New Caledonia. PLoS Negl Trop Dis.* avr 2014;8(4):e2798.
10. Renault P, Boidin E, D'Ortenzio E, Balleydier E, Daniel B, Filleul L. *[Epidemiological surveillance of leptospirosis on Reunion Island in 2004-2008: possible impact of Chikungunya infection on the case fatality rate of leptospirosis]. Bull Soc Pathol Exot. Mai* 2011;104(2):148-52.
11. Cunha M, Costa F, Ribeiro GS, Carvalho MS, Reis RB, Nery N, et al. *Rainfall and other meteorological factors as drivers of urban transmission of leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis.* avr 2022;16(4):e0007507.
12. Guerrier G, Lefevre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. *Jarisch-Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2017;96(4):791-94.
13. Smith S, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, Paavola MP, Minto TL, Luc M, Liu YH, Hanson J. *A simple score to predict severe leptospirosis. PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Feb 13;13(2):e0007205. doi: 10.1371/journal.pntd.0007205. PMID: 30759081; PMCID: PMC6391019.

14. Galdino GS, de Sandes-Freitas TV, de Andrade LGM, Adamian CMC, Meneses GC, da Silva Junior GB, de Francesco Daher E. Development and validation of a simple machine learning tool to predict mortality in leptospirosis. *Sci Rep.* 2023 Mar 18;13(1):4506. doi: 10.1038/s41598-023-31707-4. PMID: 36934135; PMCID: PMC10024714

