

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Paul LE TURNIER

né le 09/10/1987 à Lagny sur Marne

Présentée et soutenue publiquement le 20/02/2018

Aspects épidémiologiques et pronostiques de la leptospirose humaine en Guyane Française, une étude rétrospective (2007-2014). Facteurs discriminants entre la leptospirose et la dengue, une étude cas-témoin.

Président : Monsieur le Professeur François RAFFI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Loïc EPELBOIN

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Raffi,

Pour l'honneur que vous me faites en présidant mon jury de thèse. Vous avez accepté mon souhait d'entrer dans le monde de l'infectiologie à Nantes il y a quelques années. Vous n'avez cessé de m'encourager dans cette voie depuis et je vous en remercie profondément. J'espère m'être montré digne de votre confiance et le rester pour les années à venir.

A Monsieur le Professeur David Boutoille,

Pour la confiance que tu as pu me témoigner dans mon parcours et ce dès le début de notre rencontre professionnelle. Tu joues un rôle fondamental au sein du service et de la discipline en nous encourageant à être innovant tout en restant au service du patient. Tu incarnes un regard clinique avec une pertinence qui inspire et inspirera encore longtemps de nombreux infectiologues dont je suis heureux de faire partie. Je suis ravi que tu fasses partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Mohamed Hamidou,

Pour votre gentillesse et votre disponibilité qui sont des modèles pour des générations d'internistes et n'ont d'égales que votre appétit d'enseigner et votre « exhaustivité » diagnostique. Au cours de ces dernières années j'espère et je crois avoir saisi quelques éléments importants que vous avez souhaitez nous transmettre à savoir rester utile et pertinent en toutes circonstances pour le bénéfice du patient. C'est un honneur de vous présenter mon travail de thèse.

A Monsieur le Docteur Loïc Epelboin,

Pour ton rôle joué dans ma progression médicale, scientifique et humaine de ces 3 dernières années. T'avoir rencontré en Guyane a été une étape importante pour moi, petit métro confronté à cet « enfer vert » au fort goût de paradis pour qui sait l'apprécier. Je suis ravi de faire un peu partie de ton clan à ce titre. Je suis à la fois honoré et fier de ta présence en chair et en os pour ma thèse. Un grand merci à toi pour tout ce que tu m'as aidé à accomplir, ta disponibilité, ta patience (et il en faut !) et ta gentillesse. A bientôt sur l'Aprouague ou sur les monts Tumuc-Humac qui sait...

Table des matières

Remerciements.....	1
Abréviations.....	3
Introduction.....	4
Objectifs.....	7
Matériels et méthodes	8
1/ Design de l'étude	8
2/ Identification des cas	8
3/ Diagnostic biologique de la leptospirose en Guyane française.	9
Biologie moléculaire	9
Diagnostic sérologique	9
4/ Critères d'inclusion et définition des cas.	10
5/ Collecte des données et définitions.....	11
6/ Méthodes statistiques.....	12
Données épidémiologiques descriptives.....	12
Données climatiques	12
Analyse des formes sévères	12
Comparaison avec la dengue.....	13
7/ Éthique	13
Résultats	14
1/ Aspects épidémiologiques descriptifs des cas de leptospirose (2007-2004).....	14
Population étudiée	14
Exposition aux facteurs de risques de leptospirose	15
Modalités de prise en charge des patients atteints de leptospirose	17
Diagnostic biologique de la leptospirose chez les patients de l'étude.....	18
Résultats environnementaux.....	19
2/ Facteurs associés aux formes sévères de leptospirose.....	22
3/ Comparaison avec la dengue	25
Analyse bivariée.....	25
Analyse multivariée	28
Evaluation des performances diagnostiques de la CRP.....	29
Discussion	30

1/ Aspects épidémiologiques	30
Comparaison des données épidémiologiques avec d'autres régions proches de la Guyane	30
Facteurs d'exposition	31
Sérogroupe et réservoir animal	33
Justification des critères diagnostiques de leptospirose	35
Une maladie encore négligée en Guyane ?	36
2/ Description des formes sévères	37
Comparaison des formes sévères de leptospirose aux données de la littérature	37
Facteurs associés aux formes sévères	40
3/ Comparaison de la leptospirose et de la dengue.....	40
4/ Forces et faiblesses de l'étude comparative leptospirose/dengue	42
Conclusion	45
Références bibliographiques	46
Annexes	53
Annexe 1. Article publié dans le <i>Bulletin de Société de Pathologie Exotique</i>	53
Annexe 2. Article publié dans le <i>Bulletin épidémiologique hebdomadaire</i>	54
Annexe 3. Article publié dans <i>Intensive Care Medicine</i>	55
Annexe 4. Article accepté dans <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>	56
Annexe 5. Communications orales/affichées.....	57

Abréviations

Ag NS1	Antigène non structural 1
ALAT	Alanine aminotransférase
ASAT	Aspartate aminotransférase
Bpm	Battements par minute
Bili T	Bilirubine totale
CNRL	Centre National de Référence de la Leptospirose
CPK	Créatine phospho kinase
CRP	C-réactive protéine
DENV	<i>Dengue virus</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
Hb	Hémoglobine
Hcrite	Hématocrite
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
Ig	Immunoglobuline
IQ	Interquartile
LDH	Lacticodehydrogenase
LCS	Liquide cébrospinal
MAT	<i>Microscopic agglutination test</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RA	Réserve alcaline
RT-PCR	Real time polymerase chain reaction
Se	Sensibilité
Sp	Spécificité
TAS	Tension artérielle systolique
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur prédictive positive

Introduction

La leptospirose est une maladie infectieuse causée par une bactérie spirochète du genre *Leptospira* spp. Il s'agit de la zoonose la plus répandue dans le monde. C'est une maladie émergente et négligée dans de nombreux pays en voie de développement. Son incidence mondiale annuelle a été réévaluée récemment et l'on estime qu'il y a chaque année 1,03 million de cas (IC 95% 434 000-1 750 000) et 58 900 décès (IC 95% 23 800-95 900) dus à la leptospirose ¹. L'incidence de la leptospirose est particulièrement élevée dans les régions tropicales où la température et l'humidité sont favorables à son développement et où les cas endémiques sont fréquents ².

L'homme peut être contaminé par contact direct avec des rongeurs infectés par *Leptospira* spp. mais, le plus souvent, il est contaminé par contact étroit avec l'environnement (eau, sol) souillé d'urine issue d'animaux excréant des leptospires pathogènes. Les leptospires pénètrent dans l'organisme humain via des excoriations cutanées ou via les muqueuses principalement conjonctivales ou les voies aérodigestives supérieures ³.

En France métropolitaine, selon le Centre national de référence pour la leptospirose (CNRL), l'incidence de la leptospirose est en augmentation avec une incidence de 0,6/100 000 habitants en 2015 ⁴. L'incidence dans les territoires ultramarins français situés dans les océans Pacifique et Indien et les Caraïbes (Martinique et Guadeloupe) est beaucoup plus élevée qu'en métropole, jusqu'à 36/100 000 ^{5,6}.

La Guyane française est un territoire français situé sur la côte nord-est du continent sud-américain, où vivent environ 260 000 habitants ⁷. La forêt primaire recouvre plus de 95 % de sa surface et la biodiversité animale et végétale y est considérée comme l'une des plus importantes au monde ⁸.

Jusqu'à récemment, la leptospirose était considérée comme rare dans la région. Cependant, les publications sur la leptospirose en Guyane sont rares et anciennes. Elles ne portent que sur quelques séries de cas ^{9,10}. Entre 1939 et 1995, seuls 72 cas ont été signalés en Guyane. Les déterminants de la leptospirose sont peu connus et peu d'études ont étudié les réservoirs animaux de cette zoonose longtemps considérée comme anecdotique ¹¹.

La leptospirose présente un large spectre de formes cliniques allant d'une fièvre modérée associée à des douleurs diffuses, à des formes compliquées de défaillances multiviscérales. Ces formes modérées aspécifiques sont difficiles à différencier d'autres maladies fébriles aiguës présentes en régions tropicales, notamment les arboviroses, le paludisme ou la fièvre Q en Guyane. La leptospirose est également associée à des formes à présentation digestive, respiratoire, neurologique ou pouvant mimer un état septique grave d'allure indifférenciée ³. Le syndrome de Weil est considéré comme la forme la plus grave et associe une triade composée d'un ictère, d'un syndrome hémorragique touchant fréquemment l'épithélium pulmonaire conduisant au syndrome de détresse respiratoire de l'adulte et d'une insuffisance rénale aiguë ¹². L'orientation précoce des patients à risque élevé de développer des formes graves est essentielle pour garantir une prise en charge adéquate incluant un traitement et une surveillance adaptés en réanimation.

Le diagnostic biologique de la leptospirose repose sur différents tests dont l'indication dépend du délai estimé entre le début de la pathologie marquée par le début de la fièvre et la date du recueil de l'échantillon (plasma, urine, LCS) chez le patient. Il repose sur l'usage de la PCR en temps réel pendant la phase aiguë, à savoir du premier au dixième jour après l'apparition des symptômes. La PCR peut être effectuée sur des prélèvements liquidiens d'origine sanguine, urinaire ou cérébrospinale. Le diagnostic sérologique est préconisé à partir de la deuxième semaine d'évolution

de la symptomatologie. Ainsi, le sérodiagnostic repose sur la mise en évidence de la présence d'immunoglobulines de type IgM anti *Leptospira* à la phase précoce, le plus souvent par technique ELISA ¹³. La spécificité des tests analysant les IgM peut faire défaut dans certaines situations. Les tests de recherche d'IgM nécessitent d'être répétés à 1 ou 2 semaines d'intervalle pour observer une cinétique en faveur d'une infection récente et nécessitent en cas de positivité une confirmation par le test de microagglutination de Martin et Pettit ou MAT (*Microagglutination test*). Le test MAT permet un titrage du taux d'anticorps et la détermination du sérotype infectant présumé. Ce test est considéré comme le gold standard mais peut ne se positiver qu'en phase tardive après plusieurs semaines et nécessite d'être répété ^{13,14}.

Dans les régions tropicales, de nombreux agents pathogènes peuvent coexister et la question de différencier la leptospirose parmi d'autres étiologies lors d'un accès fébrile aigu en zone tropicale a été soulevée par de nombreux auteurs ¹⁵⁻¹⁷. Ceci est notamment vrai pour la dengue, une maladie virale aiguë transmise par des moustiques du genre *Aedes*. Elle est causée par un arbovirus (DENV), appartenant au genre *Flavivirus* de la famille des *Flaviviridae*. Son diagnostic repose lors de la première semaine de fièvre sur la détection chez le patient de particules virales à savoir l'Ag NS1 jusqu'au 5^{ème} jour ou la présence d'ARN viral par réalisation d'une RT-PCR jusqu'au 7^{ème} jour. Pour le diagnostic, il est actuellement recommandé d'effectuer en première intention la RT-PCR en dehors des phases épidémiques ¹⁸. Après une semaine, l'apparition d'anticorps spécifiques IgM puis IgG permet le plus souvent, en cas de positivité, d'affirmer un contact récent avec le virus de la dengue ¹⁹. La recherche de ces anticorps est préconisée dès le 5^{ème} jour de la maladie où 80% des patients ont des anticorps détectables ²⁰.

En raison de l'existence de 4 sérotypes différents (DENV 1 à 4), le DENV est responsable d'épidémies cycliques en zones tropicales parfois importantes, mais existe aussi à l'état endémique dans de nombreux pays ²¹. En Guyane, les épidémies de dengue peuvent avoir une grande ampleur et restent une préoccupation importante ²². Il a été établi que distinguer la dengue parmi d'autres maladies fébriles, notamment la leptospirose, dans les zones endémiques est difficile et conduit fréquemment à des diagnostics erronés ^{16,17,23,24}. Parce que la leptospirose et la dengue nécessitent des prises en charge spécifiques, notamment l'administration d'une antibiothérapie en cas de leptospirose, il semble nécessaire de pouvoir différencier rapidement ces deux pathologies dès l'admission hospitalière.

Objectifs

Ce travail avait plusieurs objectifs :

- 1/ La description des caractéristiques épidémiologiques de la leptospirose humaine en Guyane française et des facteurs de risque environnementaux notamment en étudiant la corrélation entre les variables climatiques et la survenue des cas.
- 2/ La description des facteurs associés à la survenue des formes sévères de leptospirose en Guyane Française.
- 3/ L'évaluation de facteurs discriminants à l'admission hospitalière permettant de différencier sur le plan clinique et biologique la leptospirose et la dengue.

Matériels et méthodes

1/ Design de l'étude

Une étude observationnelle rétrospective a d'abord été menée chez des patients suspects de leptospirose admis dans les deux principaux hôpitaux de Guyane, le Centre Hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne et le Centre Hospitalier de l'Ouest Guyanais de Saint Laurent du Maroni du 1er janvier 2007 au 30 septembre 2014.

Secondairement, il a été réalisé une étude comparative entre les patients sévères et les patients non sévères au sein des patients inclus avec le diagnostic de leptospirose pour en déterminer des facteurs pronostiques.

Enfin, une étude de type cas-témoin a été réalisée pour comparer les patients atteints de leptospirose aux patients atteints de dengue afin d'étudier les facteurs associés à la leptospirose au moment de la prise en charge initiale.

2/ Identification des cas

Les cas de leptospirose ont été identifiés grâce aux résultats des tests biologiques de diagnostic de la leptospirose effectués en cas de suspicion par le clinicien en routine lors de la période 2007-2014. Les résultats ont été extraits de la base de données du CNRL (Institut Pasteur, Paris, France) et du laboratoire privé Cerba (Cergy-Pontoise, France).

Les témoins ayant une dengue ont été identifiés dans la base de données du laboratoire du centre Hospitalier Andrée Rosemon de Cayenne sur la période allant de février 2013 à août 2013 correspondant à une période épidémique de DENV2. Les patients ayant eu un diagnostic de dengue

porté sur un résultat positif d'AgNS1 ont été identifiés puis inclus dans l'étude cas/témoin selon un appariement sur des critères d'âge à 3:1.

3/ Diagnostic biologique de la leptospirose en Guyane française.

Biologie moléculaire

Toutes les PCR ont été réalisées par le Laboratoire Cerba en France métropolitaine sur la période d'étude. L'extraction d'ADN était réalisée avec Easymag (bioMérieux, France) et l'amplification a été réalisée sur Lightcycler 480. Le test était une PCR interne en temps réel basée sur une étude antérieure et était équipé d'un contrôle interne ajouté à l'étape d'extraction pour détecter les inhibiteurs.

Les données de PCR étaient disponibles pour la période 2010-2014.

Diagnostic sérologique

Le dépistage sérologique des anticorps IgM (immunoglobuline M) dirigés contre *Leptospira* était effectué par l'un des deux laboratoires suivants : le Laboratoire Cerba et l'Institut Pasteur en Guyane française. Au Laboratoire Cerba, le test IgM était basé sur une technique EIA (Enzyme Immuno Assay) (Serion, Allemagne). Le test était jugé négatif si le taux d'anticorps était inférieur à 15 UI/ml, équivoque s'il était compris entre 15 et 20 UI/ml et positif s'il était supérieur à 20 UI/ml. A l'Institut Pasteur en Guyane, le test de détection d'IgM anti-*Leptospira* est basé sur un kit différent (Panbio, Australie) avec un seuil de 9 unités arbitraires. Lorsque des réactions équivoques ou positives étaient détectées à l'aide de tests IgM anti-*Leptospira*, les échantillons de sérum étaient envoyés au CNRL à Paris pour effectuer des examens de confirmation et pour déterminer le séro groupe infectant.

Au CNRL, le MAT était considéré positif en cas de titre $\geq$ à 100. Jusqu'en 2012, quatorze sérogroupes étaient testés systématiquement dans le panel de la MAT. En 2012, sept sérogroupes supplémentaires ont été ajoutés au panel d'antigènes ⁴.

Après 2009, le CNRL effectuait également un test interne de recherche d'IgM en ELISA ²⁵.

Les données sérologiques étaient disponibles pour la période 2007-2014.

4/ Critères d'inclusion et définition des cas.

Les patients inclus comme cas de leptospirose répondaient aux critères d'inclusion détaillés ci-dessous.

Un cas confirmé de leptospirose avait :

- Une PCR positive dans le sang, l'urine ou le LCS
- et/ou une séroconversion MAT avec un titre MAT > 200
- et/ou une multiplication par quatre des titres de MAT sur deux échantillons de sérums consécutifs
- et/ou un titre MAT > 400

Un cas probable de leptospirose ne correspondait pas aux critères précédents mais avait:

- une séroconversion MAT avec faible titre (MAT = 100)
- ou un titre MAT = 200 sans séroconversion
- et/ou un titre MAT positif avec séroconversion IgM ou titre élevé IgM au NRCL.

Le séro groupe présumé responsable de l'infection était défini par le titre MAT le plus élevé détectable dans le dernier échantillon recueilli.

Si les titres des MAT étaient égaux pour différents sérogroupes le séroroupe présumé responsable de l'infection était indéterminé (coagglutinines).

Les patients n'ayant aucun renseignement clinique disponible n'ont pas été inclus.

Les cas pédiatriques (âge < 15 ans) ont été exclus.

Les patients du groupe témoin « dengue » ont été identifiés sur la positivité de l'Ag NS1 sans tenir compte de la présence d'anticorps IgM. En effet leur spécificité peut être limitée en contexte d'épidémie du fait de leur persistance parfois allant jusqu'à plusieurs mois ²⁶. De même, la positivité d'IgM en zone d'endémie pourrait également être le reflet d'une activation immunologique aspécifique et non d'une dengue récente et entraîner de faux positifs.

5/ Collecte des données et définitions.

Les dossiers médicaux des patients ont fait l'objet d'un examen rétrospectif afin de recueillir des données démographiques, d'exposition, cliniques, biologiques, radiologiques, microbiologiques et de résultats sous forme anonyme et standardisée. Les données biologiques initiales et les plus anormales au cours de l'évolution ont été recueillies.

Les signes cliniques étaient considérés comme absents lorsqu'ils n'étaient pas mentionnés comme présent dans l'observation.

Un syndrome hémorragique était défini par la présence de : épistaxis et/ou gingivorragie et/ou purpura et/ou pétéchie et/ou autre signe hémorragique

La suspicion initiale de leptospirose était retenue si elle était inscrite dans le dossier médical des urgences du patient à l'admission hospitalière.

Les formes graves de leptospirose ont été définies en se basant sur les données de la littérature ^{27,28} :

- Utilisation d'agents vasopresseurs pour le soutien hémodynamique
- et/ou dialyse en cas de lésion rénale aiguë
- et/ou ventilation mécanique en cas de détresse respiratoire
- et/ou décès.

L'oligurie était définie comme un débit urinaire inférieur à 400 mL par jour.

Les données climatiques de la période d'étude (2007-2014) de la station météorologique de l'aéroport Félix Eboué, fournies par Météo France, telles que les cumuls de précipitations journalières, la température moyenne journalière sous abri (24 observations), l'humidité quotidienne et moyenne ont été obtenues.

6/ Méthodes statistiques

Données épidémiologiques descriptives

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

Données climatiques

Des régressions bivariées de Poisson ont été effectuées pour identifier les corrélations potentielles entre les mesures climatiques et l'occurrence des cas.

Analyse des formes sévères

Les facteurs prédictifs de survenue d'une leptospirose grave ont d'abord été étudiés à l'aide d'une régression logistique bivariée. Les variables présentant plus de 10% de données manquantes étaient

a priori exclues a priori de l'analyse multivariée. Les variables avec $p < 0,2$ en analyse bivariée ont été incluses dans le modèle multivarié par régression logistique descendante.

Comparaison avec la dengue

Les cas de leptospirose et de dengue ont été comparés en analyse bivariée appariée. Les variables ont été analysées par régressions logistiques conditionnelles en utilisant les tests de MacNemar ou de Fisher pour les variables catégorielles et les tests T de Student pour données appariées ou de Wilcoxon pour les variables quantitatives.

Il a été décidé d'inclure uniquement les variables biologiques dans l'analyse multivariée au vu du caractère subjectif et moins robuste des variables cliniques (cf paragraphe « collecte des données et définitions »). L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique descendante pas-à-pas en sélectionnant des variables ayant un $p < 0,20$.

Les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la version 12 du logiciel Stata (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Pour l'ensemble des tests statistiques une valeur de $p < 0,05$ était retenue comme statistiquement significative.

Les Odds Ratio (OR) sont présentés avec des intervalles de confiance à 95 % (IC 95%).

7/ Éthique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital de Cayenne. La base de données collectée a été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), sous le numéro 2068308.

Résultats

1/ Aspects épidémiologiques descriptifs des cas de leptospirose (2007-2004)

Population étudiée

Au cours de la période de huit ans de l'étude, 72 patients avec leptospirose ont été inclus, dont 55 (76,4 %) étaient des cas confirmés et 17 (23,6 %) des cas probables (**figure 1**). Bien que le CNRL ait fourni des données exhaustives de la Guyane, les patients provenaient exclusivement de l'hôpital de Cayenne (N = 69) et de Saint Laurent du Maroni (N = 3). Le nombre médian de cas par année était de 8 (IQ: 5,5-12,5). L'âge médian était de 39 ans (IQ: 29-50 ans, min-max 16-82). La catégorie d'âge de 20 à 49 ans représentait 63,9 % des patients (**tableau 1**). Le sex-ratio H/F était de 6,2. Douze patients (15,9 %) présentaient des comorbidités. Près des deux tiers des patients étaient nés à l'étranger (60,6%), principalement au Brésil (39,4%).

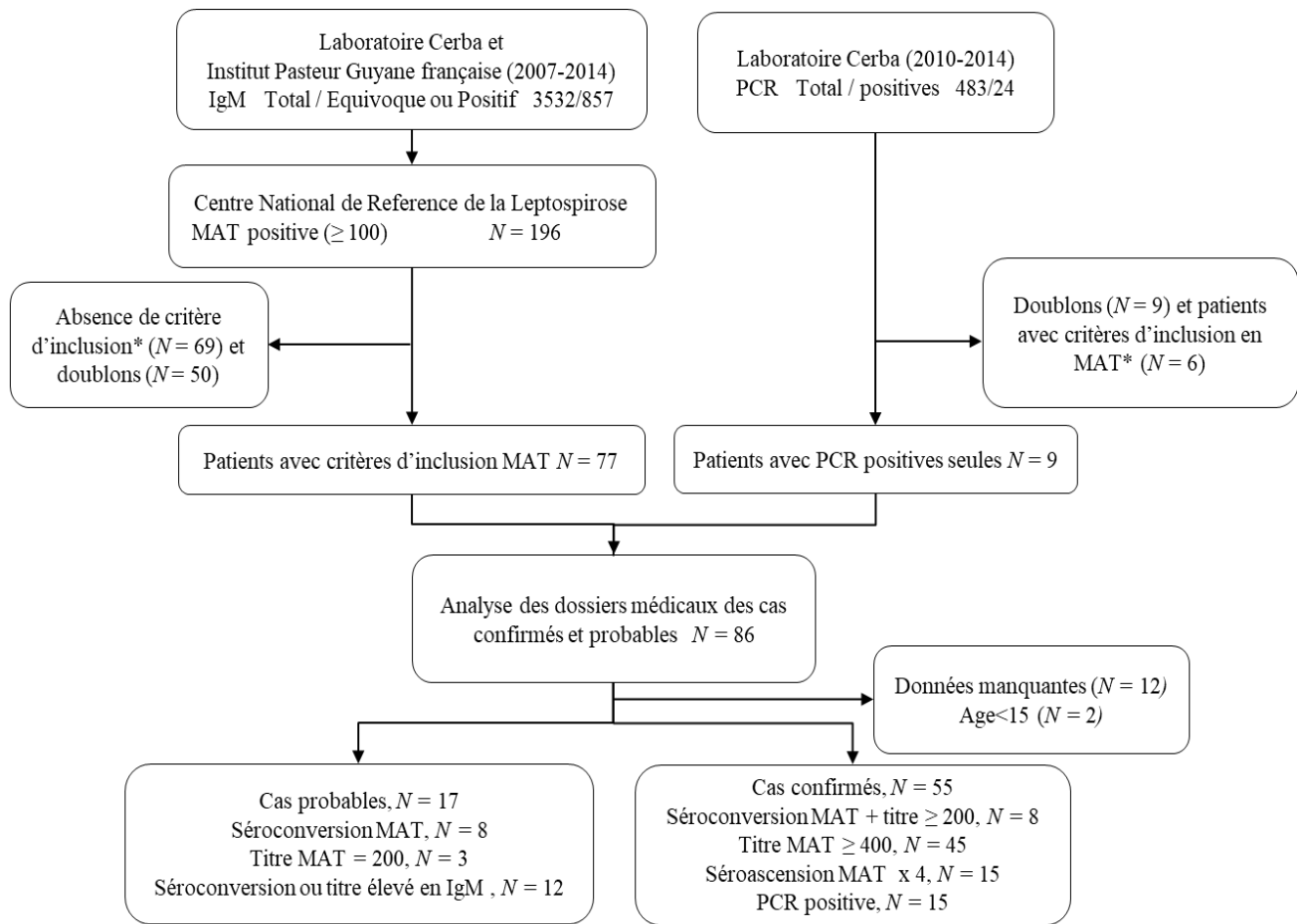


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude des patients avec leptospirose.

Critères d'inclusion : séroconversion MAT, augmentation significative du titre des MAT sur deux échantillons de sérums consécutifs (x4), titre élevé en MAT ou titre positif en MAT avec séroconversion IgM ou titre élevé des IgM au CNRL.

Exposition aux facteurs de risques de leptospirose

Les données sur l'exposition au risque de leptospirose n'étaient pas souvent disponibles mais un facteur d'exposition professionnelle a été identifié pour 64,6 % (31/48) des patients. L'orpaillage et les travaux de construction étaient les facteurs les plus fréquemment rapportés chez 25,0 % (12/48) et 14,6 % (7/48) des patients, respectivement. Les autres principaux facteurs d'exposition non

professionnels retrouvés étaient les séjours en forêt, la baignade dans les rivières et la proximité avec des rongeurs.

	Détails	N (%)
Age (ans) (N = 72)	Médiane (Interquartile 25-75)	39 (29-50.3)
	Min-max	16-82
Catégorie d'âge (ans) (N = 72)	10-19	4 (5.6%)
	20-29	15 (20.8%)
	30-39	17 (23.6%)
	40-49	14 (19.4%)
	50-59	13 (18.0%)
	> 60	9 (12.5%)
Définition des cas (N = 72)	Confirmé	55 (76.4%)
	Probable	17 (23.6%)
Sexe (N = 72)	Masculin	62 (86.1%)
	Sexe ratio H/F	6.2
Pays de Naissance (N = 66)	Brésil	24 (36.4%)
	Guyane	13 (19.7%)
	France métropolitaine	9 (13.6%)
	Haïti	7 (10.6%)
	Suriname	6 (9.1%)
	Autres territoires ultramarins français	4 (6.1%)
	Guyana	2 (3.0%)
	Autre	1 (1.5%)
Comorbidité* (N = 69)	Présence	11 (15.9%)
Profession (N = 48)	Orpaillage	12 (25.0%)
	Travaux publics	7 (14.6%)

	Autre profession à risque†	12 (25%)
	Sans emploi	17 (35,4)
Activité à risque	Marche en forêt	23/29 (79.3)
	Baignade en eau douce	13/16 (81.3)
	Jardinage	7/9 (77.7%)
	Contact avec rongeurs	13/20 (65.0%)
Suspicion de leptospirose noté dans le dossier des urgences (N = 72)	Oui	14 (19.4)
Traitement antibiotique probabiliste (N = 69)	Oui	56 (81.2)
Prise en charge du patient (N = 72)	Ambulatoire	10 (13.9)
	Hospitalisation	50 (69.4)
Cas sévères (N = 72)	Drogues vasoactives	10 (13.9)
	Hémodialyse	7 (9.7)
	Ventilation mécanique	9 (12.5)
	Décès	3 (4.9)

Tableau 1. Caractéristiques des 72 patients avec leptospirose

* Plusieurs comorbidités étaient possibles chez un même patient : diabète sucré (N = 2), épilepsie (N = 2), hypertension artérielle (N = 4), infection à VIH (N = 1), traitement immunosuppresseur ou corticostéroïde (N = 3), anémie hémolytique (N = 1). L'alcool, les drogues et le tabagisme n'étaient pas considérés comme des comorbidités.

† Les autres professions à risque étaient : agent d'entretien (N = 2), agriculteur (N = 3), bucheron (N = 1), éboueur (N = 1), job (N = 1), militaire (N = 3), vétérinaire (N = 1).

Modalités de prise en charge des patients atteints de leptospirose

Soixante-deux (86,1 %) patients ont été hospitalisés au moins une nuit et 12 (16,7 %) ont été admis à l'unité de soins intensifs. Pour les patients en soins intensifs, les critères de gravité étaient les suivants : besoin d'agents vasopresseurs chez 10 patients, dialyse chez 7 patients, ventilation mécanique chez 9 patients.

Quatre-vingt-un pour cent (56/69) des patients ont reçu un premier schéma antibiotique empirique, bien que seulement 19,4 % (14/72) aient été soupçonnés de leptospirose à leur admission aux urgences.

Il y a eu 3 décès à l'hôpital (taux de létalité = 4,2 %, IC 95% 1,4 - 11,6).

Diagnostic biologique de la leptospirose chez les patients de l'étude

Un test MAT positif était présent chez 63 patients (87,5 %). Des coagglutinines ont été trouvées dans 13 cas de MAT positifs. Parmi les patients ayant un sérotype identifié présumé responsable de l'infection (N = 50/72, 69,4 %), 16 sérotypes différents ont été mis en évidence (**tableau 2**). Le principal sérotype identifié était *Icterohaemorrhagiae* dans 19/50 (38,0%) cas, suivi par *Australis*, *Ballum*, *Canicola* et *Tarassovi* avec 4 (8,0%) cas pour chacun. Les sérotypes suivants ont également été identifiés : *Louisiane*, *Sejroe*, *Cynopteri*, *Panama*, *Pomona*, *Sarmin*, *Bataviae*, *Celledoni*, *Djasiman*, *Hebdomadis* et *Mini*.

Neuf patients (12,5 %) ont été inclus en raison d'une PCR positive isolée sans test MAT positif. Ces 9 patients ont bénéficié d'un test IgM : 6 étaient négatifs (tous les tests ont été effectués avant le 10^e jour après l'apparition des symptômes), 1 était équivoque (12^e jour) et 2 étaient positifs (5^e jour pour chacun).

Par ailleurs, la PCR n'a pas été effectuée pour plus de la moitié des cas de l'étude (55,6 %).

Quatre patients ont présenté un accès palustre concomitant à *Plasmodium falciparum* (N = 2) et *Plasmodium vivax* (N = 2).

Sérogroupe*	N	%
Icterohaemorrhagiae	19	30.2
Australis, Ballum, Canicola, Tarassovi	4†	6.3†
Cynopteri, Sejroe, Lousiana, Panama	2†	3.2†
Bataviae, Celledoni, Djasiman, Hebdomadis, Mini, Pomona, Sarmin	1†	1.6†
Coagglutinines	13	20.6

Tableau 2. Répartition des sérogroupe de leptospirose identifiés par MAT, 2007-2014

*Le sérogroupe infectant présumé a été défini par le titre de MAT (Microscopic agglutination test) le plus élevé détectable dans le dernier échantillon parmi les patients inclus avec les critères d'inclusion des MAT (N = 63). Si les titres MAT étaient égaux pour différents sérogroupe. Le sérogroupe était considéré comme indéterminée (coagglutinines).

† par sérogroupe

Résultats environnementaux

Localisation des cas

Parmi les 72 patients, 69 ont déclaré vivre en Guyane française et 3 à l'étranger (2 au Suriname et un au Brésil) (**figure 2**). Parmi ceux qui vivaient en Guyane française, les lieux de résidence étaient éparpillés sur l'ensemble du territoire : 45 (65,2 %) résidaient à Cayenne ou dans les environs, 8 (11,6 %) à Maripasoula et 4 (5,8 %) à Saint Laurent du Maroni.



Figure 2. Lieu de résidence des 72 patients atteints de leptospirose, 2007-2014.

Réalisation de la carte : Nicolas Villemant.

Données climatiques

La distribution mensuelle des cas était corrélée positivement avec les précipitations et l'humidité ($p = 0,004$ et $p = 0,038$ respectivement) et négativement avec la température $p = 0,0002$ (**figure 3**). Un nombre plus élevé de cas de leptospirose a été observé pendant la longue saison des pluies entre

mai et juillet avec 43,1% (N = 31) des cas et la courte saison des pluies entre janvier et février avec 19,4% (N = 14).

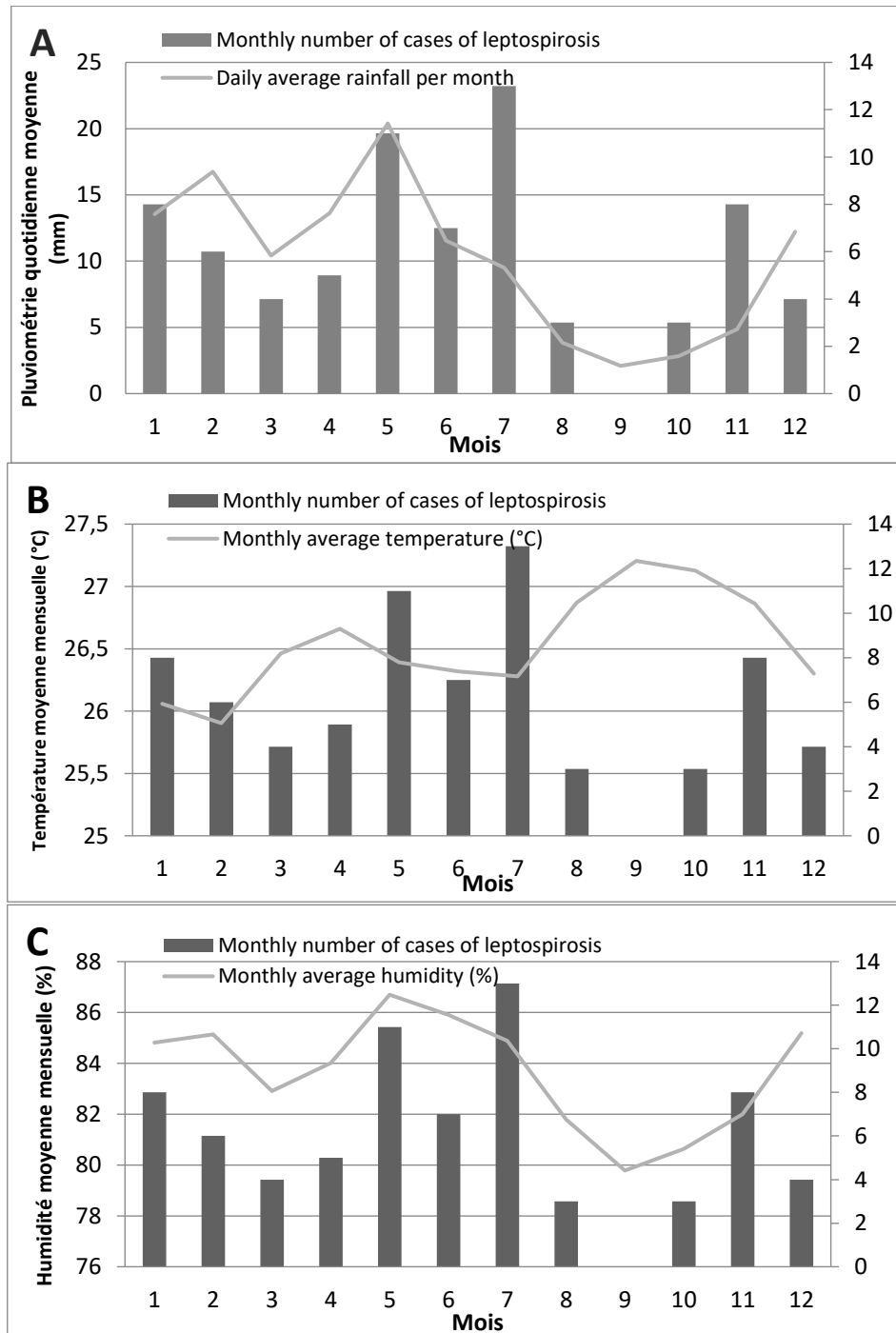


Figure 3. Distribution mensuelle des cas par rapport à la pluviométrie quotidienne moyenne (A), la température moyenne (B) et l'humidité moyenne (C). Données agrégées sur un an. Mois 12, 1 & 2: petite saison des pluies, Mois 3: petite saison sèche; Mois 4,5 & 6: grande saison des pluies; Mois 7 à 11; grande saison sèche.

2/ Facteurs associés aux formes sévères de leptospirose

Douze patients répondaient aux critères de gravité définis précédemment : dialyse (n=7), ventilation mécanique (n=9) et/ou médicaments vasoactifs (n=10). Deux complications graves ont également été décrites chez les patient mais les patients n'ont pas été incluses dans les formes graves parce qu'elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion des soins intensifs généralement admis ^{27,28} : insuffisance hépatique fulminante (n=2;2,7 %) et hémorragie majeure (n=2;2,7 %). Trois décès ont été signalés au cours de la période d'étude, soit un taux de létalité de 4,2 %.

Dans l'analyse bivariée, aucune donnée démographique ou anamnestique n'était associée aux formes sévères en dehors de l'absence de céphalées.

Les variables cliniques associés aux formes sévères étaient : diarrhée, douleurs abdominales et tension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg à l'admission. Il existait une tendance non significative en cas d'atteinte pulmonaire (cliniques ou radiographique), d'oligurie et de syndrome hémorragique (**tableau 3**).

Les variables biologiques significativement associées aux formes sévères en analyse bivariée étaient un taux d'hémoglobine < 12 g/dL), une créatininémie > 110 µmol/L, une bilirubinémie totale > 50 µmol/L, une thrombopénie < 100 G/L. Il existait une tendance non significative en faveur des formes sévères pour un taux de LDH > 500 UI/L. Le taux de leucocytes et la CRP étaient significativement plus élevés dans le groupe de formes sévères (**tableau 4**).

En analyse multivariée, les variables indépendamment associées à l'évolution vers une forme sévère étaient : Hb < 12 g/dL avec OR 9,8 IC 95% (1,6-60,2), créatinine > 110 µmol/L avec OR 19,5 (1,8-211) et bilirubine totale > 50 µmol/L avec OR 6,7 (1,2-37,4).

Variables cliniques	Non sévère (N = 60) N (%)	Sévère (N = 12) N (%)	OR	IC 95%	p
Céphalées	44/58 (75,9)	5/12 (41,7)	0,23	0,50-1,00	0,03
Diarrhées	16/58 (27,6)	8/12 (66,7)	5,3	1,2-26,5	0,02
Myalgies	29/58 (50,0)	8/12 (66,7)			0,35
Nausées/vomissements	28/56 (50,0)	5/12 (41,7)			0,75
Douleurs abdominales	16/57 (28,1)	10/12 (83,3)	12,3	2,3-127,7	<0,001
Ictère	8/56 (14,3)	3/12 (25,0)			0,39
Oligurie	1/10 (10,0)	5/8 (62,5)	12,46	0,9-780,7	0,043
Signes hémorragiques	2/53 (3,8)	2/12 (16,7)	5,1	0,32-75,4	0,093
TAS < 90 mmHg	1/52 (1,9)	3/12 (25)	17	1,1-908,9	0,003
T° ≥ 38,5°C	34/55 (61,8)	6/12 (50,0)			0,45
Pouls > 90 bpm	35/52 (67,3)	11/12 (91,7)	5,3	0,65-243,2	0,15
Atteinte pulmonaire*	11/53 (20,8)	6/12 (50,0)	3,81	0,82-17,2	0,06

Tableau 3. Analyse bivariée des facteurs de risque cliniques et radiologiques de gravité

TAS Tension artérielle systolique, bpm battements par minute, bpm battements par minute

*Toux ou dyspnée ou crépitant à l'auscultation pulmonaire ou hémoptysie ou infiltration pulmonaire sur la radiographie

Variables biologiques	Non sévère (N = 60) N (%)	Sévère (N = 12) N (%)	OR	IC 95%	p
Analyse bivariée					
Leucocyte (G/L) *	7,8 ± 3,8	12,1 ± 10,1	-	NR	0,01
PNN > 7,5 G/L	18/57 (31,6)	7/12 (58,3)	2,98	0,70-13,68	0,1
Lymphocytes < 0,5 G/L	14/51 (27,5)	6/11 (54,5)	3,11	0,67-15,17	0,15

Pla, G/L *	146,8 ± 142,4	157,7 ± 94,1	-	NR	0,74
Pla < 100 G/L	13/59 (22,0)	7/12 (58,3)	4,8	1.11-22.81	0,03
Hb < 12 g/dL	10/58(17,2)	6/12 (50,0)	4,6	1,02-21,8	0,02
Créat (μmol/L) *	98 (81-130)	210,5 (160-587,5)	-	NR	0,004
Créat >110 μmol/L	23/59 (38,9)	11/12 (91,7)	16,6	2,2-758,1	0,001
ASAT et/ou ALAT >10N	2/59 (3,4)	2/12 (16,7)	5,5	0.36-83.85	0,13
Bili T > 50 μmol/L	6/57 (40,5)	6/12 (50,0)	8,1	1,6-43,3	0,004
LDH > 500 UI/L	1/19 (5,3)	3/7 (42,9)	11,8	0,74-742	0,047
CRP, mg/L *	152 (82,5-218)	298 (138-329)	-	NR	0,014
CRP > 150 mg/L	30/60 (50,0)	9/12 (75,0)	3	0,65-18,6	0,2
Hématurie microscopique	24/47 (51,1)	6/9 (66,7)			0,39
Leucocyturie	25/54 (46,3)	6/9 (66,7)			0,26
Icterohaemorrhagiae vs. autres sérogroupes	14/41 (34,2)	5/9 (55,6)	2,4	0.43-14,0	0,23
Analyse multivariée					
Hb < 12 g/dL	-	-	9,8	1,6-60,2	0,014
Créat >110 μmol/L	-	-	19,5	1,8-211	0,015
Bili T > 50 μmol/L	-	-	6,7	1,2-37,4	0,029

Tableau 4. Analyse bivariée et multivariée des facteurs de risque biologiques de gravité.

*médiane et IQ

ALAT Alanine aminotransférase, ASAT Aspartate aminotransférase, Bili T Bilirubine totale, Créat Créatininémie, CPK Creatinine phosphokinase, CRP C-reactive protein, Hb Hémoglobine, Hcrite hématocrite, Na Sodium Pla Plaquettes, PNN Polynucléaires neutrophiles, RA Réserve alcaline, Se Sensibilité, Sp Spécificité, TP Taux de prothrombine

3/ Comparaison avec la dengue

Entre février et août 2013, 490 patients ont été identifiés selon les critères d'inclusion de dengue. Pour finir, 216 témoins ont été inclus en fonction des critères d'âge pour être appariés et comparés aux 72 cas de leptospirose (**figure 4**).

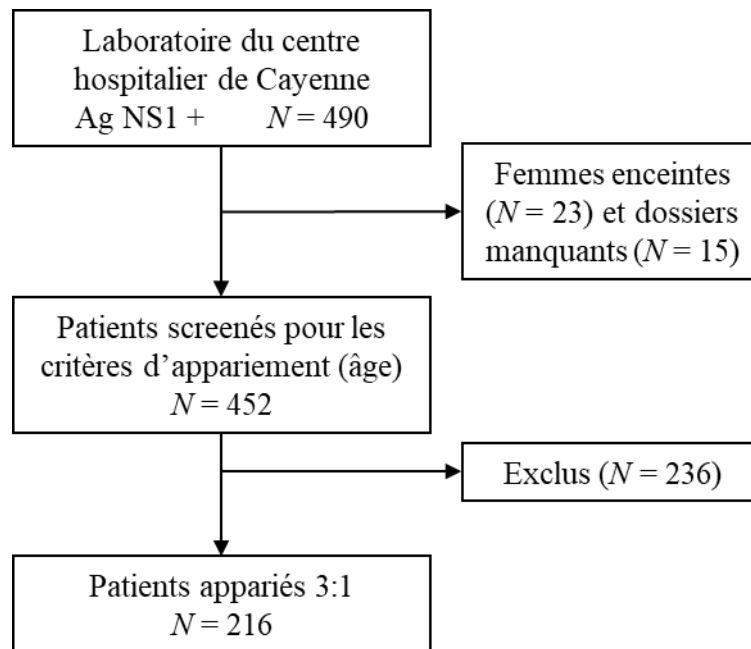


Figure 4. Diagramme de flux de l'étude des patients avec la dengue.

Analyse bivariée

Les facteurs épidémiologiques associés à la leptospirose étaient : le sexe masculin, l'absence d'antécédent médical et le fait d'être né à l'étranger (**Tableau 5**).

L'hospitalisation était plus fréquente chez les patients atteints de leptospirose avec 86,1 % contre 39,4% des patients atteints de dengue. La durée d'hospitalisation était également plus longue avec hospitalisation au-delà d'une semaine pour 63,3% des patients atteints de leptospirose contre 11,8% des patients atteints de dengue.

A la présentation initiale, les patients du groupe « leptospirose » présentaient plus souvent une toux tandis que les patients atteints de dengue présentaient plus souvent une anorexie, des céphalées, des myalgies, un syndrome hémorragique, un purpura, un exanthème ou un prurit (**tableau 5**).

	Leptospirose (Cas) N= 72	Dengue (Témoins) N= 216	OR	IC 95%	p
Homme	62 (86,1)	136 (63,0)	5,3	2,18 - 12,9	<0,001
ATCD (oui)	12/69 (17,4)	63 (29,2)	0,41	0,18 - 0,92	0,03
Né à l'étranger	40/66 (60,6)	70/203 (34,5)	2,76	1,54 - 4,93	0,001
Hospitalisation	62 (86,1)	85 (39,4)	14,6	5,73 - 37,4	<0,001
Durée d'hospitalisation > 7 jours	38/60 (63,3)	10/85 (11,8)	13,5	4,04 - 44,9	<0,001
Délai avant consultation > 72h	32/64 (50,0)	92 (42,6)	-	-	0,23
Fièvre aux urgences	66/66 (100,0)	149/212 (70,3)	-	-	-
Asthénie	43 (59,7)	117 (54,2)	-	-	0,4
Anorexie	19 (26,4)	87 (40,3)	0,51	0,28-0,94	0,031
Céphalées	49 (68,1)	173 (80,1)	0.51	0.27-0.95	0.034
Arthralgies	19 (26,4)	39 (18,1)	-	-	0,07
Myalgies	37 (51,4)	178 (82,4)	0,22	0,12 - 0,40	< 0,001
Rachialgies	16 (22,2)	50 (23,2)	-	-	0.87
Toux	32 (44,4)	34 (15,7)	4,7	2,44 - 8,95	<0,001
Douleur abdominale	26 (36,1)	72 (33,3)	-	-	0.65
Nausées ou vomissements	33 (45,8)	113 (52,3)	-	-	0,5
Diarrhées	24 (33,3)	54(25,0)	-	-	0,12
Malaise	2 (2,8)	17 (7,9)	-	-	0,16
Syndrome hémorragique*	8 (11,1)	62 (28,7)	0,32	0,15-0,71	0,005
Purpura	1 (1,4)	39 (18,1)	0,07	0,01 - 0,48	0,007

Exanthème	3 (4,2)	96 (44,4)	0,06	0,02 - 0,18	<0,001
Prurit	0 (0,0)	41 (19,0)	-	-	-

Tableau 5. Comparaison des paramètres épidémiologiques et cliniques entre les patients atteints de leptospirose et de dengue

ATCDT antécédents

*Syndrome hémorragique était défini par la présence de : épistaxis et/ou gingivorragie et/ou purpura et/ou pétéchie et/ou autre signe hémorragique

Sur le bilan biologique initial, un taux d'hémoglobine bas (< 10 g/dL), un taux d'hématocrite bas (<38%), une hyperleucocytose (>10 G/L), une hyperbilirubinémie totale (>20 µmol/L), une hyponatrémie (<135 mmol /L), une élévation des CPK (>2N), une insuffisance rénale (créatininémie> 120 µmol/L), une rhabdomyolyse (CPK>2N) et un syndrome inflammatoire (CRP>50 mg/L) étaient significativement associés à la leptospirose (**tableau 6**). Une leucopénie (<4G/L) était associée à la dengue. La thrombopénie, la lymphopénie, la cytolysé hépatique ou le TP n'étaient pas des marqueurs biologiques permettant de discriminer ces deux pathologies.

La comparaison des valeurs biologiques initiales entre les 2 groupes est visible dans le **tableau 6**.

	Leptospirose (cas) N= 72	Dengue (Témoins) N= 216	OR	IC 95%	p
Analyse bivariée					
Hb < 10 g/dL	14/70 (20,0)	7/195 (3,6)	6,2	2,37 - 16,3	<0,001
Hcrite < 38 %	21/63 (33,3)	21/188 (11,2)	3,39	1,67 - 6,87	0,001
Leucopénie < 4 G/L	7/70 (10,0)	98/195 (50,3)	0,13	0,06 - 0,30	<0,001
Hyperleucocytose > 10 G/L	22/70 (31,4)	1/195 (0,5)	58,27	7,8 - 432,8	<0,001
PNN < 1,5 G/L	1/69 (1,5)	32/214 (15,0)	0,08	0,01 - 0,63	0,016
Lymphopénie < 1 G/L	49/60 (81,7)	133/190 (70,0)	-	-	0,072

Pla < 100 G/L	20/71 (28,2)	42/214 (19,6)	-	-	0,16
Pla < 150 /L	41/71 (57,8)	102/214 (47,7)	-	-	0,22
Bili T > 20 µmol/L	24/69 (34,8)	8/181 (4,4)	13,4	4,6 - 39,0	<0,001
Bili C > 5 µmol/L	37/60 (61,7)	16/137 (11,7)	11,5	4,4 - 29,9	<0,001
ASAT > 2N	23/68 (33,9)	44/188 (23,4)	-	-	0,25
ALAT > 2N	16/70 (22,9)	31/203 (15,3)	-	-	0,13
ASAT et/ou ALAT > 2N	25/70 (35,7)	49/191 (25,7)	-	-	0,18
TP < 70%	14/60 (23,3)	18/138 (13,0)	-	-	0,12
Na < 135 mmol/L	39/70 (55,7)	46/185 (24,9)	4,1	2,17 - 7,6	<0,001
Na > 145 mmol/L	2/70 (2,9)	4/185 (2,2)	-	-	0,7
RA < 22 mmol/	6/60 (10,0)	12/192 (6,3)	-	-	0,23
CPK > 2N	15/41 (36,6)	14/154 (9,1)	6,54	2,35 - 18,23	<0,001
Créat > 120 µmol/L	31/71 (43,7)	11/210 (5,2)	19,8	6,94 - 56,4	<0,001
CRP (médiane, [IQ])	166,5 [97 – 259]	10,9 [5-24,5]	-	-	<0,001
CRP > 50 mg/L	64/72 (88,9)	10/207 (4,8)	168	23,3-1212	<0,001
Analyse multivariée					
Bili T > 20 µmol/L	-	-	7,59	1,61 – 35,9	0,010
CRP > 50 mg/L	-	-	141,3	48,7 – 410,1	<0,001

Tableau 6. Comparaison des paramètres biologiques initiaux entre les patients atteints de leptospirose et de dengue

ALAT Alanine aminotransférase, ASAT Aspartate aminotransférase, Bili C Bilirubine conjuguée, Bili T Bilirubine totale, CPK Creatinine phosphokinase, Créat Créatinémie, CRP C-réactive protéine, Hb Hémoglobine, Hcrite hématocrite, IQ Interquartile, Na Sodium, Pla Plaquettes, PNN Polynucléaires neutrophiles, RA Réserve alcaline, TP Taux de prothrombine

Analyse multivariée

Les variables incluses dans l'analyse multivariée ont été les suivantes : Hb < 10 g/dL, PNN < 1,5 G/L, lymphopénie < 1 G/L, Pla < 100 G/L, Bili T > 20 µmol/L, ALAT > 2N, TP<70%, Na<135 mol/l, CPK > 2N, Créat > 120 µmol/L et CRP > 50 mg/L. L'analyse par régression logistique descendante pas à pas a

mis en évidence que la CRP > 50 mg/L et la bilirubinémie totale étaient les seuls facteurs à rester associés de façon indépendante au diagnostic de leptospirose avec un OR de 141,3 avec IC 95% 48,7-410,1 et de 7,59 avec IC 95% 1,61-35,9 respectivement.

Evaluation des performances diagnostiques de la CRP

La CRP et la bilirubine totale étaient des marqueurs biologiques discriminants entre la leptospirose et la dengue. Cependant l'usage combiné de ces 2 variables n'augmentait pas la sensibilité par rapport à l'usage du taux de CRP > 50 mg/L pris isolément. Nous avons donc étudié les performances diagnostiques de la CRP seule par courbe ROC et mis en évidence que ce seuil de 50 mg/L possédait une aire sous la courbe de 0,9203 (**figure 5**). Pour le seuil de 50 mg/L, la sensibilité était de 88,89% et la spécificité de 95,17%. Le rapport de vraisemblance positif était de 18,40 et négatif de 0,12. Dans la population de l'étude, la VPP était de 86,5% et la VPN de 96,1%.

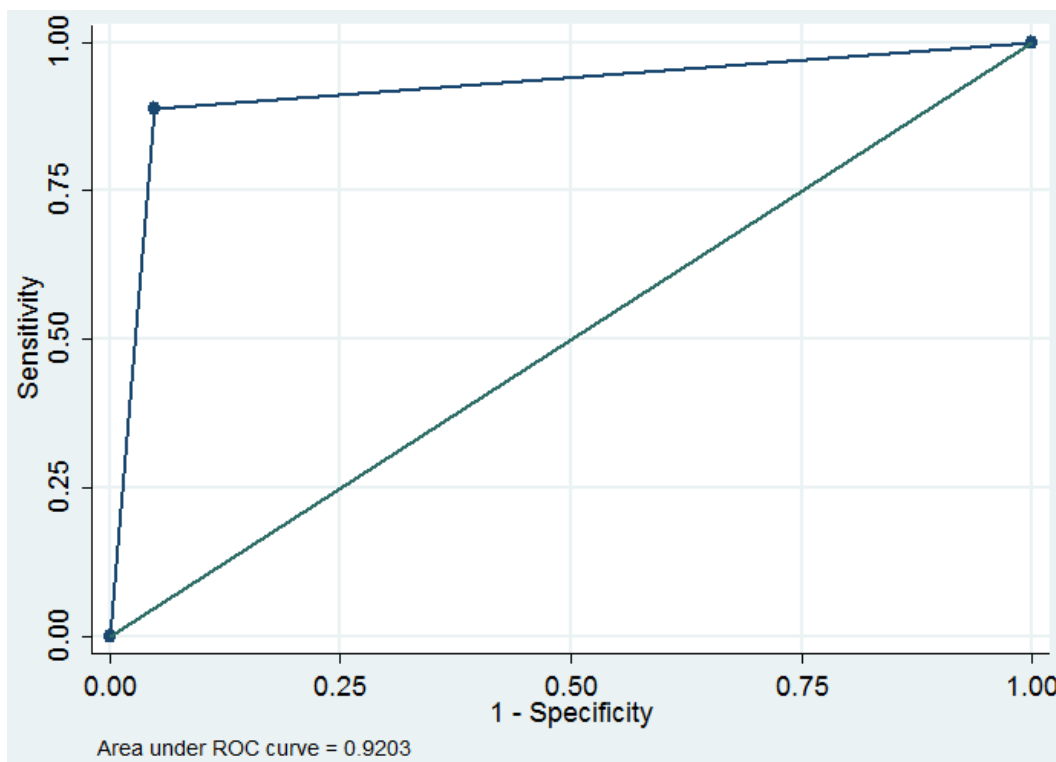


Figure 5. Courbe ROC pour le seuil de CRP à 50 mg/L.

Discussion

1/ Aspects épidémiologiques

Comparaison des données épidémiologiques avec d'autres régions proches de la Guyane

Il s'agit de la plus grande étude sur la leptospirose humaine confirmée jamais publiée sur le Bouclier des Guyanes, qui est composé de l'ouest à l'est par l'Etat de Bolivar, la partie orientale du Venezuela, du Guyana, du Suriname, de la Guyane française et de l'Etat d'Amapá, à l'extrême nord du Brésil. Les publications précédentes sont rares dans la région et peu de cas signalés ont été confirmés par MAT⁹. Bien que les publications sur la leptospirose humaine soient assez courantes dans le sud du Brésil^{29,30}, elles sont rares dans les états du nord du Brésil proches de la Guyane³¹. Hormis un document gouvernemental aucun document scientifique ne provient de l'Etat d'Amapá³² et un seul article vient de l'Etat de Bolivar, au Venezuela³³. Au Suriname, en plus de deux cas cliniques anciens chez des patients aux Pays-Bas revenant du Suriname^{34,35}, les deux seules études de séroprévalence identifiables sur la leptospirose remontent à 1958 et 1968^{36,37}. Il n'y a que 2 séries de cas de leptospirose issues du Guyana. Une série de cas publiés a décrit 236 cas (seulement 4 cas avec confirmation en MAT) de leptospirose diagnostiqués à la suite de graves inondations en 2005³⁸. De plus, 5 autres cas ont été identifiés chez des hommes fébriles après ingestion de viande de gibier³⁹.

Le profil épidémiologique de nos patients était assez commun et comparable à d'autres études dans la région et dans le monde : jeune, actif et masculin. Nous avons trouvé 16,7% de cas graves et 4,2% de létalité. Dans les États brésiliens assez proches de la Guyane française, le taux de létalité déclaré était hétérogène: 0,7, 2,6 et 10,3 % dans une étude à Macapá (Amapá) et dans deux études à Manaus (Amazonas), respectivement^{31,32,40}. Néanmoins, la comparaison avec les études brésiliennes locales est difficile en raison de l'hétérogénéité des critères de diagnostic biologique, des différences

d'accès aux soins et de l'absence d'identification des formes bénignes de la maladie, mal diagnostiquée comme la dengue lors des épidémies ^{15,40}.

Facteurs d'exposition

Dans la présente étude, 65 % des patients pour lesquels on disposait de données présentaient une exposition professionnelle possible, particulièrement dans le cas de l'extraction aurifère. Dans les camps d'orpaillage, les facteurs de risque de leptospirose sont en effet fréquents. La médiocrité des ressources, le manque d'hygiène et la saleté de l'eau sont fréquents et les maladies d'origine hydrique y ont déjà été décrites (**figure 6**) ⁴¹. La situation illégale de ces mineurs d'or, provenant principalement des régions les plus pauvres du nord du Brésil, entrave l'accès aux soins entraînant des infections potentiellement aggravées et une sous-déclaration des maladies ⁴².





Figure 6. Photographies de zone d’orpaillage situé sur la crique Beiman, près de la ville de Grand Santi située à la frontière entre la Guyane et le Suriname. (Crédit photo : Maylis Douine).

Des activités de loisir en plein air comme la randonnée pédestre dans la forêt et la baignade dans les rivières ont également été retrouvées dans cette étude, mais moins fréquemment que l'exposition professionnelle. En outre, aucun foyer épidémique lié à la pratique sportive n'a été signalé parmi les cas, contrairement à ce qui a pu être signalé notamment aux Antilles françaises ou à la Réunion ^{43,44}.

Une association entre les données climatiques et la survenue des cas a également été constatée dans cette étude. Les cas sont plus fréquents pendant la saison des pluies. Un lien étroit entre les taux de pluie et de leptospirose est un phénomène bien connu au niveau mondial et particulièrement au Brésil, notamment en Amazonas (région du Brésil) et dans la ville de São Paulo ^{31,32,45}. En zone tropicale et donc en Guyane, lors des périodes fortement pluvieuses, la suspicion des

médecins à l'égard de la leptospirose devrait être accrue en cas de symptômes compatibles comme préconisé dans certains rapports brésiliens de la région de l'Amapá frontalière de la Guyane ³².

Sérogroupe et réservoir animal

Le sérogroupe Icterohaemorrhagiae représentait 79 % des cas humains de leptospirose entre 1939 et 1995, recueillant les rares données disponibles dans la littérature ⁹. Parmi les 16 différents sérogroupe présumés infectants identifiés dans l'étude, Icterohaemorrhagiae représentait 38 % des cas. La diversité croissante des sérogroupe peut refléter un changement dans la configuration des souches infectieuses, mais il est difficile d'établir avec certitude, notamment en raison du nombre plus élevé de souches incluses dans l'essai du panel MAT du NRCL au cours des dernières décennies. Contrairement aux autres régions françaises d'outre-mer ⁴, aucune souche de *Leptospira* n'a été isolée au cours de la période étudiée. Qui plus est, la souche la plus récente de *Leptospira* disponible au CNRL remonte au début des années 1990, et provient d'une épidémie chez des singes captifs de l'IPG ⁴⁶. Aucune identification génomique n'a donc été effectuée sur la période de notre étude. Des sérogroupe présumés infectants ont été déduits des résultats de MAT, bien que des études antérieures aient indiqué qu'ils puissent être pris en défaut pour identifier l'espèce ⁴⁷.

Les sérogroupe sont rarement décrits dans les études brésiliennes. Dans une étude réalisée dans le Pará en 2001, le sérogroupe Bratislava était le plus fréquent, suivi de Sejroe et Grippotyphosa ⁴⁸. Lors d'une étude récente de séroprévalence menée auprès de 1 000 habitants de la ville de Manaus ⁴⁹, les tests de dépistage MAT ont révélé 43 cas confirmés chez des patients asymptomatiques et identifié 10 sérogroupe différents. Le contexte urbain de cette étude brésilienne pourrait impliquer un réservoir animal plus petit qu'en Guyane et donc expliquer les différences dans la variété des sérogroupe impliqués par rapport à notre étude.

Le réservoir animal le plus commun et le plus étudié de *Leptospira* est *Rattus norvegicus* ou rat brun ou surmulot ^{3,50}, y compris en Guyane française ¹¹. Le réservoir animal reste finalement encore peu étudié en Guyane. Dans notre étude, lorsque l'information était disponible (N = 20), un contact avec des rongeurs a été rapporté dans 65 % des cas, mais en raison du caractère rétrospectif de l'étude, le taux d'exposition demeure incertain.

On peut trouver une grande variété d'animaux domestiques comme réservoirs de *Leptospira*, comme retrouvé dans de nombreux pays d'Amérique du Sud ⁵¹. Il n'existe toutefois aucune étude sur la leptospirose chez les animaux domestiques ou le bétail en Guyane permettant de leur attribuer un rôle dans la transmission humaine.



Figure 7. Photographie de Cabiai (créole) ou capybara (brésilien), *Hydrochoerus hydrochaeris* à Macouria, Guyane. Plus gros rongeur terrestre au monde pouvant être porteur de *Leptospira* spp.^{52,53} (Crédit photo : Coralie Payoux).

La transmission de la leptospirose pourrait donc se faire à travers un environnement contaminé par l'urine provenant de la faune sauvage. De fait, certaines études réalisées un peu partout en Amérique du Sud ont rapporté que la leptospirose existe chez de nombreuses espèces de mammifères sauvages et domestiques présents également en Guyane ⁵⁴ (**figure 7**). Comme pour d'autres pathogènes endémiques dans le département Guyanais tels que *Toxoplasma gondii* et *Coxiella burnetii*, des recherches sont en cours pour évaluer le rôle de la faune sauvage dans la transmission de la leptospirose. Des études évaluent actuellement si des rongeurs sauvages capturés - parmi d'autres espèces - abritent *Leptospira* spp. En outre, des études sérologiques et l'isolement par culture de *Leptospira* devraient être effectués pour étudier le rôle joué par les animaux domestiques.

Justification des critères diagnostiques de leptospirose

Le diagnostic de leptospirose est rendu parfois difficile en raison des difficultés à mettre en évidence directement la bactérie par une culture lente et fastidieuse. Les outils de biologie moléculaire permettent de mettre en évidence la bactérie à la phase précoce mais peuvent être négatives par une éventuelle antibiothérapie dans certaines situations. Les outils sérologiques pour mettre en évidence le pathogène nécessitent de répéter les prélèvements à plusieurs reprises pour confirmer le diagnostic de façon certaine. De même une antibiothérapie précoce pourrait empêcher l'apparition d'anticorps chez les patients. Pour toutes ces raisons on considère le diagnostic biologique de la leptospirose comme difficile ¹⁴. La détection d'IgM anti-*Leptospira* est fréquemment utilisée comme critère diagnostique. C'est un marqueur précoce de la maladie mais qui possède une spécificité limitée. Dans une étude antérieure, la spécificité des anticorps IgM dirigés contre *Leptospira* avec la technique Pan Bio ou Serion variait de 60% à 82% respectivement,

par rapport aux techniques de référence. Des réactions sérologiques croisées avec d'autres pathogènes rencontrés en Guyane ont été rapportées. C'est le cas de la fièvre Q aiguë qui correspond à près de 25% des pneumopathies aiguës hospitalisées à Cayenne ⁵⁵. C'est également le cas pour la dengue comme rapporté dans une étude indienne ⁵⁶. D'autres pathogènes guyanais pourraient entraîner des réactions croisées au vu de réactions immunologiques importantes comme la toxoplasmose amazonienne ⁵⁷ ou des arboviroses émergentes ⁵⁸ présentes sur le territoire guyanais. Au vu de l'environnement à priori favorable au développement de la leptospirose, des contacts potentiels avec des leptospires de l'environnement pourraient être une source de résultats sérologiques faussement positifs chez les patients ¹³. Par conséquent, afin d'éviter l'inclusion de patients présentant des résultats faussement positifs ayant des diagnostics différentiels, il a été décidé de ne pas inclure les patients présentant des IgM positifs isolés, mais seulement les patients présentant une PCR ou un test de MAT positifs, tous deux considérés comme des *gold standard* ⁵⁹. Toutefois, ces critères biologiques permettant d'obtenir une spécificité importante dans la sélection des cas peuvent être critiqués. La principale limite de ces critères étant la non-inclusion des cas authentiques de leptospirose au stade précoce de la maladie chez qui la PCR n'a pas été réalisée et chez qui les anticorps IgM positifs constituaient le seul critère diagnostique. Cela a pu conduire à identifier un nombre plus faible de cas dans cette étude en comparaison avec les cas recensés par le CNRL qui utilise des critères moins stricts ⁴.

Une maladie encore négligée en Guyane ?

Pour la plupart des patients (80 %), la leptospirose n'était pas suspectée à l'admission hospitalière. Ce qui peut passer pour une méconnaissance ou une absence de préoccupation pour la leptospirose pourrait être expliqué par la présence d'autres maladies endémiques en Guyane telles que le

paludisme, la fièvre Q, la toxoplasmose amazonienne ou la dengue ^{1,55,57,60,61}. Les patients atteints de formes légères à modérées de la maladie pourraient être négligés. Ceci pourrait alors entraîner une sous-estimation de la leptospirose dans le département de Guyane Française.

Dans les régions ultramarines françaises situées en zone tropicale, des études prospectives utilisant des prélèvements systématiques ou des études rétrospectives ayant collecté des données de réseaux sentinelles ont révélé des taux d'incidence de la leptospirose plus élevés qu'attendus ^{4-6,62}. Elles ont démontré par la même que le diagnostic de leptospirose est facilité à la fois par l'information des médecins sur le terrain et par la disponibilité localement d'outils diagnostiques permettant un diagnostic rapide notamment la PCR. Ces deux facteurs pourraient être améliorés en Guyane où des études prospectives restent à effectuer pour établir plus précisément l'incidence de cette pathologie.

2/ Description des formes sévères

Comparaison des formes sévères de leptospirose aux données de la littérature

Il s'agit de la première étude menée dans la région amazonienne du Bouclier des Guyanes visant à décrire les formes sévères et les facteurs pronostiques associés à la leptospirose. Cette étude rétrospective a révélé une proportion non négligeable de formes sévères associées à la leptospirose en Guyane française avec 16,6% des patients nécessitant une hospitalisation en soins intensifs, mais un taux de létalité limité (4,2%).

Il est important de noter que, comme évoqué précédemment, les formes bénignes de leptospirose sont probablement sous-diagnostiquées en Guyane. Au contraire, il est probable que les formes graves soient plus fréquemment diagnostiquées car des tests plus systématiques sont effectués chez

les patients atteints de choc septique, d'insuffisance rénale aiguë, d'ictère fébrile et de troubles fébriles du système nerveux central dans l'unité de soins intensifs. Ainsi, si les formes graves sont mieux investiguées et donc diagnostiquées que les formes bénignes la proportion de forme sévère est probablement inférieure à celle observée. Toutefois il est possible que des formes sévères ne soient pas diagnostiquées (ou incluses) par défaut d'utilisation du bon test diagnostique au bon moment et notamment du faible usage de la PCR dans les patients de l'étude (moins de 50%).

Le taux de létalité observé était relativement faible (4,2%) comparé à certaines données issues d'études brésiliennes. Dans une étude rétrospective de 3 ans à Fortaleza (Ceará), située à l'est du Brésil, il était noté parmi les 206 patients un taux de sévérité (définie par l'admission en soins intensifs) de 40,3 % avec une létalité de 13,1 %. Il est possible que des conditions d'accès aux soins retardés puissent expliquer ce taux de létalité assez élevé ⁶³.

Dans une autre étude située dans une région plus proche de la Guyane, à Manaus, une létalité de 10% était observée ³¹. Il n'existe pas de données publiées concernant la létalité liée à la leptospirose ou aux facteurs pronostiques issus des autres pays formant le bouclier des Guyanes.

Les taux de sévérité et de létalité observés dans ce travail étaient plus proches de ceux rapportés dans les régions ultramarines françaises. Ainsi, au cours d'une étude de 3 ans en Martinique, 11,2 % des 102 cas confirmés inclus présentaient des formes sévères (i.e. médicaments vasoactifs, dialyse, hémorragie nécessitant une transfusion sanguine, ventilation mécanique, décès) ²⁷. Aucun décès n'a été signalé. Dans une étude de 2 ans menée en Guadeloupe auprès de 168 patients hospitalisés, les formes sévères, définies avec les mêmes critères que dans notre étude, représentaient 16,2% des cas ⁶⁴. Une étude réalisée en Nouvelle-Calédonie, la proportion de cas graves était beaucoup plus

élevée avec 40,3 % des cas, mais avec des critères de gravité plus larges que ceux utilisés dans notre étude en incluant notamment les syndromes hémorragiques ²⁸.

Nous avons également comparé la présentation des patients avec formes sévères de notre étude à celle des patients atteints de leptospirose pris en charge aux soins intensifs au Maroc publiée récemment ⁶⁵. Nous avons observé que la présentation clinique était différente avec un taux plus élevé de détresse respiratoire aigüe en Guyane (41,7% vs 12 %, $p=0,018$). En revanche on observait un taux inférieur de forme ictérique (25% vs 99%, $p<0,001$) et hémorragique (16,7 vs 76%, $p<0,001$). La létalité observée chez les patients pris en charge en soins intensifs était similaire dans les 2 études malgré un recours bien plus fréquent en Guyane aux drogues vasoactives (83,3% vs 11%, $p<0,001$), à la ventilation mécanique (75,0% vs 11%, $p<0,001$) et à la dialyse (58,3% vs 4%, $p<0,001$) ⁶⁶.

En Guyane, le contraste entre la fréquence élevée des formes sévères et le faible taux de létalité peut s'expliquer en partie par les moyens et les ressources européennes de l'hôpital de Cayenne, en particulier pour les soins intensifs. En effet, les ressources humaines et matérielles sont plus proches des normes françaises que celles des pays voisins à faible revenu. Les structures de soins intensifs de haut niveau et coûteux permettant l'hémodialyse ou la ventilation mécanique nécessaires au cours des défaillances d'organe survenant lors des leptospiroses graves peuvent manquer dans certaines régions.

Pour conclure, force est de constater que les résultats de létalité sont délicats à comparer en raison de l'hétérogénéité entre les études concernant les critères de définition des cas et les méthodes diagnostiques ainsi que les critères de sévérité.

Facteurs associés aux formes sévères

Du fait de la faible létalité observée il n'a pas été possible d'en évaluer les facteurs prédictifs. Toutefois les facteurs associés à la survenue de formes sévères tels que définis dans l'étude étaient des critères biologiques facilement accessibles dès l'admission du patient à savoir une anémie, une insuffisance rénale et une cholestase ictérique.

L'effectif de patient ayant développé une forme sévère était relativement faible et a potentiellement limité la puissance nécessaire à la mise en évidence d'autres facteurs pronostiques habituellement retrouvés. C'est notamment le cas du sérotype Icterohaemorrhagiae qui n'était pas associé aux formes sévères dans notre travail contrairement à certaines études ^{28,64} ou du délai entre le début des symptômes et l'administration d'antibiotique efficace ^{28,67}. Dans l'étude de Daher *et al.* les facteurs associés à l'admission en soins intensifs comprenaient la tachypnée, l'hypotension et l'insuffisance rénale. La ceftriaxone était un facteur protecteur pour l'admission aux soins intensifs.

3/ Comparaison de la leptospirose et de la dengue

Des pathologies proches mais possédant certaines caractéristiques propres

Cette étude a permis de mettre en évidence l'existence de signes épidémiologiques et cliniques associés significativement à la leptospirose (sexe masculin, toux) et à la dengue (céphalées, myalgies, exanthème, syndrome hémorragique, prurit).

Des auteurs ont rapporté de façon hétérogène entre les études des signes cliniques associés à la leptospirose plutôt qu'à la dengue : myalgie et ictère ⁶⁸, urines foncées ²⁴, absence d'hépatosplénomégalie ⁶⁹ myalgies, conjonctivites, absence d'exanthème, de syndrome hémorragique ou de douleur abdominale ⁷⁰ arthralgies, ictère et splénomégalie ⁷¹.

Les facteurs de risque épidémiologiques rapportés dans la littérature en faveur de la leptospirose sont l'âge, le contact avec l'eau, les animaux (dont les rongeurs), le sexe masculin et le fait de ne pas porter de sandales ^{24,70}.

Dans notre étude, les marqueurs les plus discriminants en faveur de la leptospirose étaient la toux et l'absence d'exanthème. Néanmoins il est intéressant de constater que moins de la moitié des patients présentaient de la toux pour la leptospirose et un exanthème pour la dengue faisant craindre que ces marqueurs cliniques ne soient pas suffisants pour discriminer les patients.

Sur le plan biologique nous avons mis en évidence plusieurs paramètres associés à la leptospirose et à la dengue en analyse bivariée. Néanmoins en analyse multivariée seul un taux élevé de CRP était associé significativement à la leptospirose. Les performances diagnostiques pour un seuil à 50 mg/L étaient bonnes dans notre étude comme en témoigne les valeurs de sensibilité et spécificité, respectivement 88,89% et 95,17%.

Cet aspect est le résultat le plus intéressant de notre travail car il souligne la possibilité de différencier simplement la leptospirose de la dengue sans avoir recours à un algorithme complexe ou à des marqueurs encore non utilisés en routine ⁷²⁻⁷⁴.

A notre connaissance un seul travail a cherché à étudier les facteurs permettant de discriminer la leptospirose de la dengue en territoire ultramarin français. Il s'agissait d'une étude faite en Nouvelle Calédonie sur une période d'1 an, présentée aux Journées Nationales d'infectiologie 2002 mais jamais publiée en intégralité. Dans ce travail le seuil de 50 mg/L avait été identifié par les auteurs comme pertinent pour discriminer la leptospirose et la dengue ⁶⁸. Toutefois cette étude reposait sur

un effectif relativement faible de patients. Notre travail a confirmé l'intérêt diagnostique de la CRP dans la différenciation leptospirose/dengue.

En situation d'épidémie de dengue, un taux élevé de CRP pourrait permettre de suspecter une leptospirose et conduire à initier un traitement antibiotique.

L'intérêt de l'antibiothérapie au cours de la leptospirose est un sujet qui reste débattu dans la littérature ⁷⁵. Si l'antibiothérapie au cours des phases tardives n'a pas démontré de bénéfice dans la réduction de létalité et présente un intérêt discutable ⁷⁶, un traitement antibiotique reste recommandé notamment à la phase précoce.

Le **tableau 7** résume les principales études ayant comparé la présentation clinique et biologique de la leptospirose et la dengue.

Forces et faiblesses de l'étude comparative leptospirose/dengue

Une des forces de notre étude réside dans les critères d'inclusion robustes sur le plan du diagnostic tant pour la leptospirose que pour la dengue ce qui a permis de comparer des cas avérés pour les deux pathologies. L'appariement sur l'âge a permis de s'affranchir du fait que les patients qui développent une leptospirose sont des patients potentiellement plus jeunes, ce qui aurait pu entraîner un biais. L'effectif conséquent de patients a permis de conduire des analyses statistiques permettant de mettre en évidence de façon significative certains facteurs discriminants (CRP > 50 mg/L et bilirubine totale > 20 µmol/L) en analyse multivariée.

Cette étude est limitée par son caractère rétrospectif et la pertinence discutable des variables cliniques due à l'hétérogénéité de recueil chez les patients en fonction des cliniciens et du contexte d'urgence.

Etude	Lacassin <i>et al.</i> , 2003	Bruce <i>et al.</i> , 2005	Shah et Katira, 2007*	Libraty <i>et al.</i> , 2007	Zaki et Shanbag, 2010*	Brown <i>et al.</i> , 2010	Varma <i>et al.</i> , 2014	Le Turnier <i>et al.</i> , 2018
Design	Rétrospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective	Rétrospective	Prospective	Rétrospective
Lieu d'étude / Durée	Nouvelle Calédonie, Océanie/1999-2000	Porto Rico, Caraïbes/1996-1997	Inde, Asie/2005	Thailand, Asie Sud Est/1994-1999	Inde, Asie/2005	Jamaïque, Caraïbes/2002 - 2007	Inde, Asie/2006 - 2008	Guyane, Amérique du Sud/2007-2014
Population étudiée	Adulte	Adulte et pédiatrie	Pédiatrie	Pédiatrie	Pédiatrie	Inconnu	Adulte (hommes)	Adulte
Nb leptos / Critères diagnostiques	N = 46 / Critères CDC	N = 42 / Sérologie (IgM, MAT) + Immunohistochimie	N= 9 / Test rapide puis IgM	N=18 / IgM, MAT	N =27 / Microscope à fond noir, Test rapide puis IgM	N = 27 / IgM	N = 73 / IgM	N = 72 / PCR, MAT, (IgM)
Nb dengue / Critères diagnostiques	N = 16 / Non précisé	N = 84 Isolement viral ou IgM.	N= 11 / IgM	N=214 / PCR, IgM, IgG	N = 81 / IgM MAC ELISA	N = 451 / IgM ou IgG (ELISA).	N = 68 / IgM	N = 216 / Ag Ns1
Analyse bivariable								
Signes anamnestiques ou cliniques associé à la leptospirose vs dengue	Myalgies, ictère vs -	Exposition eau douce, cheval, volaille ou rongeurs, sexe masculin, vie rurale, ictère, urines foncées vs Port de sandales	- vs Hépatomégalie	- vs Signe du lacet	Exposition eau douce, myalgies, conjonctivite, insuffisance rénale vs Vertiges, douleur abdominale, exanthème, hémorragie	Arthralgie, ictère, splénomégalie, hématurie vs -	Douleur abdominale, diarrhées, oligurie, ictère, troubles de conscience, ictère, myalgies, hémorragie, hypotension vs -	Toux, sexe masculin vs Myalgies, céphalées, anorexie, exanthème, hémorragie
Signes biologiques associés à la leptospirose vs dengue	⌈ PNN, CRP > 50 mg/L, Fg, > 4 g/L, Bili T > 17 µmol/L, créat > 126, CPK > 400 UI/L vs -	leuco >10 G/L, bili T > 22,1 µmol/L, urée > 25 mmol/L, créat > 176 µmol/L, ⌋ Hb, protéinurie, hématurie vs -	⌋ Hcrite, ⌈ urée, ⌈ créat vs ⌋ Plaqa, ⌈AST	⌈ leuco, ⌈ PNN vs ⌈ lympho atypiques ⌈ ASAT, ⌈ alb	⌈ leuco, ⌈ créat, trouble hémostase vs -	⌈ transaminases vs -	⌈ bilirubine, ⌈ amylase et lipase, ⌈ CPK, ⌋ importante Plaqa vs hb >15g/dL, leucopénie, ⌋ modérée Plaqa	Hb <10 g/dL, CRP >50 mg/L, CPK >2N, Créat >120 µmol/L, leuco >10G/L, Bili T > 20 µmol/L vs Neutropénie<1.5 G/L
Analyse multivariée								
Facteurs associés à la leptospirose vs dengue	NR	NR	NR	⌈ PNN, 30 < ASAT < 80 UI/ml / ⌈ alb	NR	NR	Critère mixte : ⌈ Leuco + VS + Créat + bili T + CPK + alb => Se 98%, Sp 95%	CRP > 50 mg/L +++ Bili T > 20 µmol/L ----- =>CRP>50 mg/L : Se 88,9%, Sp 95,2% VPP 86%, VPN 96%

Alb Albumine, ASAT Aspartate alanine transférase, Bili T Bilirubine totale, CDC, Center for Disease Control, CPK Creatinine phosphokinase, Créat Créatininémie, CRP C-reactive protein, Fg Fibrinogène, Hb Hémoglobine, Hcrite hématocrite, IgM Immunoglobuline de type M, Pla Plaquettes, PNN Polynucléaires neutrophiles, Se Sensibilité, Sp Spécificité,

*Comparaison des leptospiroses aux syndromes fébriles incluant dengue et autres diagnostiques.

Tableau 7. Résumé des études ayant comparé la présentation clinique et biologique de la leptospirose et de la dengue

Certaines études prospectives ont déjà été réalisées sur le sujet. Toutefois leur intérêt est limité par le fait qu'elles se sont intéressées à un faible nombre de cas pédiatriques pour 3 d'entre elles^{69,70,77} ou ont utilisé une méthodologie peu claire pour l'autre ⁷⁸.

La validité de nos résultats n'est probablement pas extrapolable aux patients coinfectés dengue/leptospirose qui pourraient avoir une présentation clinique propre. Néanmoins cette situation ne semblait pas fréquente dans notre travail comme en témoigne l'absence d'Ag NS1 chez la totalité des patients ayant une leptospirose. Une étude récente a permis d'estimer le taux de coinfection dengue/leptospirose à hauteur de 5%. Les facteurs de risque étaient le sexe masculin et la présence d'un état de choc ⁷⁹.

La spécificité de la CRP en faveur de la leptospirose est à relativiser car les témoins inclus dans cette étude étaient des patients ayant une dengue avérée et non des patients consultants pour fièvre aiguë chez qui la CRP pourrait être moins spécifique. La performance de la CRP pour discriminer la leptospirose parmi d'autres diagnostics tels que la fièvre Q par exemple reste incertaine. Certains auteurs ont montré que le taux de CRP était en effet souvent élevé au cours de cette pathologie en Guyane ⁵⁵. Toutefois la première ligne de traitement reposant sur la doxycycline pour ces 2 pathologies il semblerait opportun de privilégier cette molécule en cas de doute.

En pratique, devant un tableau « dengue-like » ou syndrome algofébrile, et une CRP élevée, une association antibiotique amoxicilline et doxycycline ou ceftriaxone et doxycycline semblerait justifiée pour couvrir le spectre de la leptospirose, la fièvre Q, et d'autres pathogènes pouvant provoquer des tableaux cliniques similaires comme les streptocoques et/ou les bacilles à gram négatifs.

Conclusion

Nous avons montré dans cette étude que la leptospirose humaine était une pathologie présente en Guyane et potentiellement sous-estimée. Nous avons mis en évidence une épidémiologie assez proche des pays voisins notamment le Brésil même si l'incidence des formes sévères s'apparente plus à celle observée dans les autres régions ultramarines françaises. La survenue des cas de leptospirose était corrélée à la pluviométrie. La létalité était basse mais les formes sévères n'étaient pas rares et étaient associées à des facteurs prédictifs biologiques simples à recueillir à l'admission (hémoglobine, créatinine, bilirubine). L'association de ces marqueurs biologiques pourrait permettre de repérer les patients les plus graves et ainsi adapter les mesures thérapeutiques et de surveillance.

En ce qui concerne la distinction leptospirose/dengue, nous avons vu que les signes cliniques étaient insuffisants pour discriminer efficacement les patients. En revanche, une CRP élevée (>50 mg/L) était un marqueur discriminant relativement puissant. En situation d'endémie ou d'épidémie de dengue, ce marqueur pourrait aider le clinicien à initier une antibiothérapie ciblant la leptospirose et effectuer les tests diagnostiques complémentaires nécessaires.

Ce travail soulève la nécessité d'études prospectives humaines sur la leptospirose pour évaluer plus précisément l'incidence et les facteurs épidémiologiques, notamment environnementaux avec l'étude du réservoir animal qui pourrait aboutir à des stratégies de prévention chez l'homme (prophylaxie, vaccination...).

Les facteurs pronostiques identifiés dans cette étude et surtout l'intérêt de la CRP comme marqueur discriminant vis-à-vis de la dengue restent à valider en termes de performance notamment dans les pays proches, et sur des cohortes futures, afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Références bibliographiques

1. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, Stein C, Abela-Ridder B, Ko AI. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(9):e0003898. doi:10.1371/journal.pntd.0003898.
2. Abela-Ridder B, Sikkema R, Hartskeerl RA. Estimating the burden of human leptospirosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 1:S5-7. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.06.012.
3. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97. doi:10.1007/978-3-662-45059-8_5.
4. Centre National de Référence de la Leptospirose. *Rapport Annuel d'activité - Année d'exercice 2014.*; 2015. https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/cnr_lepto_2014_mpshort.pdf. Accessed March 13, 2016.
5. Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, Picardeau M, Quénel P. Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(4):e0004668. doi:10.1371/journal.pntd.0004668.
6. Massenet D, Yvon J-F, Couteaux C, Goarant C. An Unprecedented High Incidence of Leptospirosis in Futuna, South Pacific, 2004 - 2014, Evidenced by Retrospective Analysis of Surveillance Data. *PloS One*. 2015;10(11):e0142063. doi:10.1371/journal.pone.0142063.
7. INSEE. *Recensement de La Population En Guyane En 2015 - 259 865 Habitants Au 1er Janvier 2015*. INSEE; 2017. https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/version-html/3291260/gy_inf_76.pdf.
8. Malhi Y, Roberts JT, Betts RA, Killeen TJ, Li W, Nobre CA. Climate Change, Deforestation, and the Fate of the Amazon. *Science*. 2008;319(5860):169-172. doi:10.1126/science.1146961.
9. Epelboin L, Bourhy P, Le Turnier P, Schaub R, Mosnier E, Berlioz-Arthaud A, Reynaud Y, Nacher M, De Thoisy B, Carles G, Richard-Hansen C, Demar M, Picardeau M, Djossou F. La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. État des connaissances en 2016. *Bull Société Pathol Exot*. 2017;110(3):165-179. doi:10.1007/s13149-017-0559-9.
10. Floch H, Taillefer-Grimaldi J, de Lajudie P. Sur la leptospirose ictéro-hémorragique à Cayenne. *Archives de l'Institut Pasteur de la Guyane française et du Territoire de l'Inini*. 1946.
11. Duchassin M, Lataste-Dorolle C, Silverie CR. Indice d'infection par *L. icterohaemorrhagiae* du rat de Cayenne. Quelques aspects épidémiologiques des leptospiroses en Guyane française. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1965:170-177.
12. Vijayachari P, Sugunan AP, Shriram AN. Leptospirosis: an emerging global public health problem. *J Biosci*. 2008;33(4):557-569.
13. Picardeau M. Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Médecine Mal Infect*. 2013;43(1):1-9. doi:10.1016/j.medmal.2012.11.005.

14. Musso D, La Scola B. Laboratory diagnosis of leptospirosis: a challenge. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2013;46(4):245-252. doi:10.1016/j.jmii.2013.03.001.
15. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD, Riley LW. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet*. 1999;354(9181):820-825. doi:10.1016/S0140-6736(99)80012-9.
16. Levett PN, Branch SL, Edwards CN. Detection of dengue infection in patients investigated for leptospirosis in Barbados. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;62(1):112-114. doi:10.4269/ajtmh.2000.62.112.
17. Potts JA, Rothman AL. Clinical and laboratory features that distinguish dengue from other febrile illnesses in endemic populations. *Trop Med Int Health TM IH*. 2008;13(11):1328-1340. doi:10.1111/j.1365-3156.2008.02151.x.
18. Haute Autorité de Santé. *Diagnostic Biologique Direct Précoce de La Dengue Par Détection Génomique Du Virus Avec RT-PCR- Texte Court.*; 2013. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/texte_court_dengue_vd.pdf. Accessed January 7, 2018.
19. Haut Comité de Santé Publique. *Stratégie de Diagnostic Biologique de La Dengue.*; 2011. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/texte_court_dengue_vd.pdf. Accessed January 7, 2018.
20. World Health Organization. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. World Health Organization; 2009.
21. Guzman MG, Harris E. Dengue. *The Lancet*. 2015;385(9966):453-465. doi:10.1016/S0140-6736(14)60572-9.
22. Flamand C, Fritzell C, Prince C, Abboud P, Ardillon V, Carvalho L, Demar M, Boukhari R, Papaix-Puech M, Elenga N, Rousset D, Matheus S, Nacher M, Quenel P, Djossou F. Epidemiological assessment of the severity of dengue epidemics in French Guiana. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0172267. doi:10.1371/journal.pone.0172267.
23. Sanders EJ, Rigau-Pérez JG, Smits HL, Deseda CC, Vorndam VA, Aye T, Spiegel RA, Weyant RS, Bragg SL. Increase of leptospirosis in dengue-negative patients after a hurricane in Puerto Rico in 1996 [correction of 1966]. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61(3):399-404.
24. Bruce MG, Sanders EJ, Leake JAD, Zaidel O, Bragg SL, Aye T, Shutt KA, Deseda CC, Rigau-Perez JG, Tappero JW, Perkins BA, Spiegel RA, Ashford DA. Leptospirosis among patients presenting with dengue-like illness in Puerto Rico. *Acta Trop*. 2005;96(1):36-46. doi:10.1016/j.actatropica.2005.07.001.
25. Bourhy P, Vray M, Picardeau M. Evaluation of an in-house ELISA using the intermediate species *Leptospira fainei* for diagnosis of leptospirosis. *J Med Microbiol*. 2013;62(Pt 6):822-827. doi:10.1099/jmm.0.054304-0.
26. Prince HE, Matud JL. Estimation of Dengue Virus IgM Persistence Using Regression Analysis ▽. *Clin Vaccine Immunol CVI*. 2011;18(12):2183-2185. doi:10.1128/CVI.05425-11.
27. Hochedez P, Theodose R, Olive C, Bourhy P, Hurtrel G, Vignier N, Mehdaoui H, Valentino R, Martinez R, Delord J-M, Herrmann C, Lamaury I, Césaire R, Picardeau M, Cabié A. Factors Associated with Severe

Leptospirosis, Martinique, 2010-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(12):2221-2224. doi:10.3201/eid2112.141099.

28. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, Goarant C, D'Ortenzio E. Risk factors and predictors of severe leptospirosis in New Caledonia. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1):e1991. doi:10.1371/journal.pntd.0001991.
29. Hagan JE, Moraga P, Costa F, Capian N, Ribeiro GS, Jr EAW, Felzemburgh RDM, Reis RB, Nery N, Santana FS, Fraga D, Santos BL dos, Santos AC, Queiroz A, Tassinari W, Carvalho MS, Reis MG, Diggle PJ, Ko AI. Spatiotemporal Determinants of Urban Leptospirosis Transmission: Four-Year Prospective Cohort Study of Slum Residents in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(1):e0004275. doi:10.1371/journal.pntd.0004275.
30. Miyazato KE, Fonseca AL, Caputto LZ, Rocha KC, Azzalis LA, Junqueira VB, Pereira EC, Chaves LC, Feder D, Corazzini R, De Abreu LC, Valenti VE, Batista Lacerda SN, Goulart FC, Fonseca FL. Incidence of Leptospirosis infection in the East Zone of Sao Paulo City, Brazil. *Int Arch Med.* 2013;6:23. doi:10.1186/1755-7682-6-23.
31. Jesus MS de, Silva LA, Lima KM da S, Fernandes OCC. Cases distribution of leptospirosis in City of Manaus, State of Amazonas, Brazil, 2000-2010. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2012;45(6):713-716.
32. Sistema nacional de vigilancia em saude. Leptospirosis 2008 - 2010, Amapa. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/sistema_nacional_vigilancia_saude_ap_5ed.pdf. Published 2011. Accessed April 24, 2016.
33. Cermeño-Vivas JR, Sandoval-De Mora M, Bognanno JF, Caraballo A. Aspectos epidemiológicos y clínicos de la leptospirosis en el estado Bolívar, Venezuela, 1999-2000. Comparación de LEPTO-Dipstick y antígeno termorresistente de *Leptospira* (TR). *Investig Clínica.* 2005;46(4). <http://www.redalyc.org/resumen.oa?id=372937662002>. Accessed January 9, 2018.
34. Golterman LK, de Jong GM. Een patiënt met koorts en pijn in de extremiteiten. *Tijdschr Kindergeneeskd.* 1990;58(3):92-94.
35. van Heukelem HA, de Geus A, Thijs LG. Leptospirosis acquired in Surinam. *Trop Geogr Med.* 1979;31(2):301-304.
36. Wolff JW, Collier WA, Bool PH, Bohlander H. Investigations on the occurrence of leptospirosis in Surinam. *Trop Geogr Med.* 1958;10(4):341-346.
37. Wolff JW, Bohlander HJ. A survey for leptospiral antibodies in sera from the Bushland population of Surinam. *Trop Geogr Med.* 1969;21(2):199-202.
38. Dechet AM, Parsons M, Rambaran M, Mohamed-Rambaran P, Florendo-Cumbermack A, Persaud S, Baboolal S, Ari MD, Shadomy SV, Zaki SR, Paddock CD, Clark TA, Harris L, Lyon D, Mintz ED. Leptospirosis outbreak following severe flooding: a rapid assessment and mass prophylaxis campaign; Guyana, January-February 2005. *PLoS One.* 2012;7(7):e39672. doi:10.1371/journal.pone.0039672.
39. Silverman MS, Aronson L, Eccles M, Eisenstat J, Gottesman M, Rowsell R, Ferron M, Scolnik D. Leptospirosis in febrile men ingesting Agouti paca in South America. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004;98(8):851-859. doi:10.1179/000349804X3216.

40. Martins M, Lacerda MVG, Monteiro WM, Moura MAS, Santos ECS, Saraceni V, Saraiva MGG. Progression of the load of waterborne and intestinal parasitic diseases in the State of Amazonas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48 Suppl 1:42-54. doi:10.1590/0037-8682-0162-2014.
41. Mosnier E, Carvalho L, Mahamat A, Chappert J-L, Ledrans M, Ville M, Renaud M, Chesneau P, Rousset D, Rosine J, others. Épidémies multiples dans des camps d'orpaillage en forêt amazonienne (Guyane française) en 2013 : quelles leçons pour l'accès aux soins et à la prévention ? *Bull Epidémiologique Hebd-BEH*. 2015;11:181-189.
42. Douine M, Mosnier E, Le Hingrat Q, Charpentier C, Corlin F, Hureau L, Adenis A, Lazrek Y, Niemetsky F, Aucouturier A-L, Demar M, Musset L, Nacher M. Illegal gold miners in French Guiana: a neglected population with poor health. *BMC Public Health*. 2017;18(1):23. doi:10.1186/s12889-017-4557-4.
43. Hochedez P, Rosine J, Théodose R, Abel S, Bourhy P, Picardeau M, Quénel P, Cabié A. Outbreak of leptospirosis after a race in the tropical forest of Martinique. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84(4):621-626. doi:10.4269/ajtmh.2011.10-0502.
44. Pagès F, Larrieu S, Simoes J, Lenabat P, Kurtkowiak B, Guernier V, Le Minter G, Lagadec E, Gomard Y, Michault A, Jaffar-Bandjee MC, Dellagi K, Picardeau M, Tortosa P, Filleul L. Investigation of a leptospirosis outbreak in triathlon participants, Réunion Island, 2013. *Epidemiol Infect*. 2016;144(3):661-669. doi:10.1017/S0950268815001740.
45. Coelho MSZS, Massad E. The impact of climate on Leptospirosis in São Paulo, Brazil. *Int J Biometeorol*. 2012;56(2):233-241. doi:10.1007/s00484-011-0419-4.
46. Perolat P, Poingt JP, Vie JC, Jouaneau C, Baranton G, Gysin J. Occurrence of severe leptospirosis in a breeding colony of squirrel monkeys. *Am J Trop Med Hyg*. 1992;46(5):538-545.
47. Smythe LD, Wuthiekanun V, Chierakul W, Suputtamongkol Y, Tiengrim S, Dohnt MF, Symonds ML, Slack AT, Apiwattanaporn A, Chueasuwanchai S, Day NP, Peacock SJ. The microscopic agglutination test (MAT) is an unreliable predictor of infecting *Leptospira* serovar in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;81(4):695-697. doi:10.4269/ajtmh.2009.09-0252.
48. Homem VS, Heinemann MB, Moraes ZM, Vasconcellos SA, Ferreira F, Ferreira Neto JS. Estudo epidemiológico da leptospirose bovina e humana na Amazônia oriental brasileira. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34(2):173-180.
49. Silva LA, Lima KM da S, Fernandes OCC, Balassiano IT, Avelar KES, Jesus MS de. Seroprevalence of and risk factors for leptospirosis in the City of Manaus, State of Amazonas, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2016;49(5):628-631. doi:10.1590/0037-8682-0115-2016.
50. Costa F, Porter FH, Rodrigues G, Farias H, de Faria MT, Wunder EA, Osikowicz LM, Kosoy MY, Reis MG, Ko AI, Childs JE. Infections by *Leptospira interrogans*, Seoul virus, and *Bartonella* spp. among Norway rats (754) from the urban slum environment in Brazil. *Vector Borne Zoonotic Dis Larchmt N*. 2014;14(1):33-40. doi:10.1089/vbz.2013.1378.
51. Lilenbaum W, Martins G. Leptospirosis in cattle: a challenging scenario for the understanding of the epidemiology. *Transbound Emerg Dis*. 2014;61 Suppl 1:63-68. doi:10.1111/tbed.12233.

52. Langoni H, Kuribara IY, Ferreira Lopes Correa AP, Ullmann LS, Sánchez GP, Lucheis SB. Anti-leptospirosis agglutinins in Brazilian capybaras (*hydrochoerus hydrochaeris*). *J Venom Anim Toxins Trop Dis*. 2016;22:4. doi:10.1186/s40409-016-0059-6.
53. Jorge S, G Monte L, Antonio Coimbra M, Albano AP, D Hartwig D, Lucas C, Seixas F, Dellagostin O, Hartleben C. *Detection of Virulence Factors and Molecular Typing of Pathogenic Leptospira from Capybara (Hydrochaeris Hydrochaeris)*. Vol 65.; 2012. doi:10.1007/s00284-012-0169-5.
54. Petrakovsky J, Bianchi A, Fisun H, Nájera-Aguilar P, Pereira MM. Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries: reported outbreaks and literature review (2002-2014). *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(10):10770-10789. doi:10.3390/ijerph111010770.
55. Epelboin L, Chesnais C, Boulle C, Drogoul A-S, Raoult D, Djossou F, Mahamat A. Q Fever Pneumonia in French Guiana: Prevalence, Risk Factors, and Prognostic Score. *Clin Infect Dis*. 2012;55(1):67-74. doi:10.1093/cid/cis288.
56. Shah S, Shah N. Cross Reactivity Observed in Patients Whose Blood Samples Tested Positive for *Leptospira* IgM and Dengue IgM Antibodies. *Bombay Hospital Journal*. http://www.bhj.org.in/journal/2003_4502_april/crossreactivity_284.htm. Published 2003. Accessed May 11, 2017.
57. Carme B, Demar M, Ajzenberg D, Dardé ML. Severe acquired toxoplasmosis caused by wild cycle of *Toxoplasma gondii*, French Guiana. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(4):656-658. doi:10.3201/eid1504.081306.
58. Llagonne-Barets M, Icard V, Leparç-Goffart I, Prat C, Perpoint T, André P, Ramière C. A case of Mayaro virus infection imported from French Guiana. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2016;77:66-68. doi:10.1016/j.jcv.2016.02.013.
59. World Health Organization ILS. *Human Leptospirosis Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control*. [Geneva]: World Health Organization; 2003. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42667/1/WHO_CDS_CSR_EPH_2002.23.pdf. Accessed January 2, 2015.
60. Epelboin L, Boullé C, Ouar-Epelboin S, Hanf M, Dussart P, Djossou F, Nacher M, Carme B. Discriminating malaria from dengue fever in endemic areas: clinical and biological criteria, prognostic score and utility of the C-reactive protein: a retrospective matched-pair study in French Guiana. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(9):e2420. doi:10.1371/journal.pntd.0002420.
61. L'Azou M, Taurel A-F, Flamand C, Quénel P. Recent epidemiological trends of dengue in the French territories of the americas (2000-2012): a systematic literature review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(11):e3235. doi:10.1371/journal.pntd.0003235.
62. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq J-S, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee M-C, Michault A, Filleul L. Human leptospirosis on Reunion Island: past and current burden. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(1):968-982. doi:10.3390/ijerph110100968.
63. Daher EDF, Soares DS, de Menezes Fernandes ATB, Girão MMV, Sidrim PR, Pereira EDB, Rocha NA, da Silva GB. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infect Dis*. 2016;16:40. doi:10.1186/s12879-016-1349-x.

64. Herrmann-Storck C, Saint-Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, Simonetti M, Sertour N, Nicolas M. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):331-334. doi:10.3201/eid1602.090139.
65. Abidi K, Dendane T, Madani N, Belayachi J, Abouqal R, Zeggwagh AA. The clinical picture of severe leptospirosis in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(11):1740-1741. doi:10.1007/s00134-017-4870-5.
66. Epelboin L, Le Turnier P, Mosnier E, Schaub R, Fontaine E, Houcke S, Jolivet A, Demar M, Nacher M, Djossou F. Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area. *Intensive Care Med*. 2017. doi:10.1007/s00134-017-4917-7.
67. Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014;108(12):791-796. doi:10.1093/trstmh/tru144.
68. Lacassin, Blanchon, Baumann, Perolat. Leptospirose et Dengue en Nouvelle Calédonie: facteurs discriminant à l'arrivée. *Bull Méd Calédonien Polynésien*. October 2003. http://www.bmc.nc/lecteur/web/viewer.php?url=/pdf/BM34_2003.pdf.
69. Shah I, Katira B. Clinical and laboratory profile of dengue, leptospirosis and malaria in children: a study from Mumbai. *Arch Dis Child*. 2007;92(6):561-561. doi:10.1136/adc.2006.113795.
70. Zaki SA, Shanbag P. Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study. *Infection*. 2010;38(4):285-291. doi:10.1007/s15010-010-0030-3.
71. Brown MG, Vickers IE, Salas RA, Smikle MF. Leptospirosis in suspected cases of dengue in Jamaica, 2002-2007. *Trop Doct*. 2010;40(2):92-94. doi:10.1258/td.2009.090340.
72. Oehadian A, Michels M, de Mast Q, Prihatni D, Puspita M, Hartantri Y, Sinarta S, van der Ven AJ a. M, Alisjahbana B. New parameters available on Sysmex XE-5000 hematology analyzers contribute to differentiating dengue from leptospirosis and enteric fever. *Int J Lab Hematol*. 2015;37(6):861-868. doi:10.1111/ijlh.12422.
73. Conroy AL, Gélvez M, Hawkes M, Rajwans N, Liles WC, Villar-Centeno LA, Kain KC. Host biomarkers distinguish dengue from leptospirosis in Colombia: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2014;14:35. doi:10.1186/1471-2334-14-35.
74. Chaurasia R, Thresiamma KC, Eapen CK, Zachariah BJ, Paul R, Sriharan M. Pathogen-specific leptospiral proteins in urine of patients with febrile illness aids in differential diagnosis of leptospirosis from dengue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. January 2018. doi:10.1007/s10096-018-3187-9.
75. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2:CD008264. doi:10.1002/14651858.CD008264.pub2.
76. Costa E, Lopes AA, Sacramento E, Costa YA, Matos ED, Lopes MB, Bina JC. Penicillin at the late stage of leptospirosis: a randomized controlled trial. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 2003;45(3):141-145. doi:10.1590/S0036-46652003000300005.

77. Libraty DH, Myint KSA, Murray CK, Gibbons RV, Mammen MP, Endy TP, Li W, Vaughn DW, Nisalak A, Kalayanarooj S, Hoshpenthal DR, Green S, Rothman AL, Ennis FA. A comparative study of leptospirosis and dengue in Thai children. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1(3):e111. doi:10.1371/journal.pntd.0000111.
78. Varma MD, Vengalil S, Vallabhajosyula S, Krishnakumar PC, Vidyasagar S. Leptospirosis and dengue fever: a predictive model for early differentiation based on clinical and biochemical parameters. *Trop Doct*. 2014;44(2):100-102. doi:10.1177/0049475513515212.
79. Suppiah J, Chan S-Y, Ng M-W, Khaw Y-S, Ching S-M, Mat-Nor LA, Ahmad-Najimudin NA, Chee H-Y. Clinical predictors of dengue fever co-infected with leptospirosis among patients admitted for dengue fever – a pilot study. *J Biomed Sci*. 2017;24:40. doi:10.1186/s12929-017-0344-x.

La leptospirose en Guyane française et sur le bouclier des Guyanes. État des connaissances en 2016

Leptospirosis in French Guiana and the Guiana Shield: Current Knowledge in 2016

L. Epelboin · P. Bourhy · P. Le Turnier · R. Schaub · E. Mosnier · A. Berlioz-Arthaud · Y. Reynaud · M. Nacher · B. De Thoisy · G. Carles · C. Richard-Hansen · M. Demar · M. Picardeau · F. Djossou

Reçu le 6 octobre 2016; accepté le 20 décembre 2016

© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2017

Résumé La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Si sa répartition est vaste sur le globe, le climat chaud et humide de la zone intertropicale est particulièrement propice à son expansion. Dans la plupart des départements et territoires français d'outremer, la leptospirose est considérée comme un problème de santé publique. En Guyane, département français situé au nord-est de la forêt amazonienne, elle est considérée comme rare. L'objectif de cette revue est de faire l'état des lieux des connaissances sur la leptospirose humaine et animale en Guyane française et dans les pays environnants. Une recherche exhaustive a été conduite, à travers la littérature médicale indexée et informelle en français, anglais, espagnol et portugais. Ainsi, respectivement dix et quatre publications ont pu être identifiées sur la leptospirose humaine et animale en Guyane, publiées entre 1940 et 1995, sous formes de cas

cliniques ou de séries de cas. Les publications concernant cette maladie dans les autres pays du plateau des Guyanes, Venezuela oriental, Guyana, Suriname, et État brésilien de l'Amapá, étaient également rares voire inexistantes. En revanche, les données récentes du centre national de la leptospirose français ont montré une augmentation récente et brutale du nombre de cas dans le département, probablement en partie due à la mise en place d'outils diagnostiques tels que la sérologie IgM Elisa. Il est en fait probable que la leptospirose soit une maladie négligée dans la région, du fait de l'absence d'outils diagnostiques rapidement disponibles, de la méconnaissance des cliniciens de cette pathologie et de l'existence de nombreux autres pathogènes à présentation clinique similaire (paludisme, arboviroses, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne). La mise en place d'études de plus grande ampleur sur la leptospirose animale et humaine est

Avenue des Flamboyants, 97304 Cayenne Cedex, Guyane française

A. Berlioz-Arthaud
Laboratoire polyvalent, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane française

Y. Reynaud
Laboratoire de référence de la tuberculose,
Institut Pasteur de Guadeloupe, Les Abymes, France

B. De Thoisy
Laboratoire des interactions virus-hôtes,
Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane française

G. Carles
Service de gynécologie obstétrique,
Centre hospitalier de l'Ouest guyanais, Saint-Laurent-du-Maroni, Guyane française

C. Richard-Hansen
Office national de la chasse et de la faune sauvage,
UMREcoFoG, BP 316, 97310 Kourou, Guyane française

M. Demar
Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie,

L. Epelboin (*) · P. Le Turnier · E. Mosnier · F. Djossou Unité des maladies infectieuses et tropicales,
Centre hospitalier Andrée Rosemon, av des Flamboyants,
97304 Cayenne Cedex, Guyane française e-mail :
epelboincrh@hotmail.fr

L. Epelboin · R. Schaub · E. Mosnier · M. Nacher · M. Demar · F. Djossou
Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et
pathologie tropicale, Université de la Guyane,
Cayenne, Guyane française

P. Bourhy · M. Picardeau
Centre national de référence des leptospiroses, Institut
Pasteur de Paris, France

P. Le Turnier
Service de médecine interne,
Centre hospitalo-universitaire de Nantes, France

R. Schaub · M. Nacher
Centre d'investigation clinique (CIC Inserm 1424),
Centre hospitalier Andrée Rosemon,

ARTICLE // Article

LA LEPTOSPIROSE HUMAINE EN GUYANE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PERSPECTIVES

// HUMAN LEPTOSPIROSIS IN FRENCH GUIANA: CURRENT KNOWLEDGE AND PERSPECTIVES

Loïc Epelboin^{1,2} (epelboinchr@hotmail.fr), Paul Le Turnier¹, Mathieu Picardeau³, Roxane Schaub^{2,4}, Marion Petit-Sinturel⁵, Nicolas Villemant⁶, Sabine Trombert-Paolantonio⁷, Alain Berlioz-Arthaud⁸, Sylvie Bisser⁹, Emilie Mosnier^{1,2,9}, Vanessa Ardillon⁴, Anne Jolivet¹⁰, Magalie Demar^{2,11}, Mathieu Nacher^{2,4}, Pascale Bourhy³, Felix Djossou^{1,2}

¹ Unité des maladies infectieuses et tropicales, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

² Équipe EA 3593, Écosystèmes amazoniens et pathologie tropicale, Université de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

³ Centre national de référence de la leptospirose, Institut Pasteur, Paris, France

⁴ Centre d'investigation clinique (CIC Inserm 1424), Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane française

⁵ Cellule d'intervention en région Guyane, Santé publique France, Cayenne, Guyane, France

⁶ Institut de géographie (UFR08), Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, Paris, France

⁷ Laboratoire Cerba, Cergy-Pontoise, France

⁸ Laboratoire de biologie médicale, Institut Pasteur de la Guyane, Cayenne, Guyane, France

⁹ Centres délocalisés de prévention et de soins, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

¹⁰ Département de santé publique, Centre hospitalier de l'Ouest guyanais Franck Joly, Saint-Laurent du Maroni, Guyane, France

¹¹ Laboratoire hospitalo-universitaire de parasitologie mycologie, Centre hospitalier Andrée Rosemon, Cayenne, Guyane, France

Soumis le 06.01.2017 // Date of submission: 01.06.2017

Résumé // Abstract

La leptospirose est une zoonose cosmopolite causée par les bactéries du genre *Leptospira*. Le climat chaud et humide de la zone intertropicale est particulièrement propice à son expansion. En Guyane, département français situé au nord-est du continent sud-américain, en région amazonienne, elle semble rare. L'objectif de cet article est de récapituler l'état des connaissances actuelles sur l'épidémiologie de leptospirose humaine en Guyane et de discuter les perspectives pour en améliorer la surveillance.

Les publications sur la leptospirose en Guyane sont rares et anciennes, datant des années 1940-1995. Les rapports annuels du Centre national de référence de la leptospirose (CNR, Institut Pasteur de Paris) montrent un nombre annuel de cas assez stable entre 1996 et 2012, variant de 6 à 18 selon les années, avec une augmentation importante de 2013 à 2015 : respectivement 36, 92 et 67 cas par an. Une étude rétrospective menée récemment sur les cas survenus entre 2007 et 2014, identifiés avec des critères diagnostiques très stricts, a comptabilisé 72 cas sur le département, parmi lesquels 12 (16,7%) cas graves et 3 (4,2%) décès. La maladie touchait principalement des hommes (86,1%) âgés de 20 à 49 ans (63,9%).

Il est probable que la leptospirose soit une maladie négligée dans la région, du fait de l'absence d'outils diagnostiques rapidement disponibles, de la méconnaissance des cliniciens de cette pathologie et de la présence de nombreuses autres pathologies à symptômes cliniques similaires en phase aiguë (paludismes, arboviroses, fièvre Q, toxoplasmose amazonienne). La mise en place d'études de plus grande ampleur est nécessaire pour connaître le véritable impact de cette maladie en Guyane.

Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by the bacteria of the genus Leptospira. The warm and wet climate of the intertropical zone is particularly favorable with its expansion. In French Guiana, a French territory located at the North-East of the South American continent in Amazonian area, it seems to be rare. The objective of this article is to make the inventory of current knowledge on the epidemiology of human leptospirosis in French Guiana, and to discuss the prospects concerning this disease and improve its surveillance. Publications on leptospirosis in French Guiana are rare and old, and date from 1940 to 1995. The annual reports of the National Reference Centre of Leptospirosis (NRC, Pasteur Institute) show a quite stable annual number of cases, varying from 6 to 18 between 1996 and 2012, depending on the year, with a significant increase from 2013 to 2015, respectively 36, 92 and 67 cases a year. A retrospective study conducted recently on the cases which occurred between 2007 and 2014 with very strict inclusion criteria, identified 72 cases on the territory, among whom 12 (16.7%) severe cases and 3 (4.2%) deaths. The disease affects mainly men (86.1%) aged between 20 and 49 years (63.9%). It is probable that leptospirosis is a neglected disease in the region, due to the absence of quickly available diagnostic tools, the lack of awareness of clinicians on this pathology, and the existence of many other infectious agents with similar clinical presentations during acute episodes (such as malaras, arboviruses, Q fever and Amazonian toxoplasmosis). The implementation of larger studies is necessary to know the true burden of this disease in French Guiana.

Mots-clés : Leptospirose, *Leptospira*, Zoonose, Maladie tropicale négligée, Épidémiologie, Guyane française

// **Keywords:** Leptospirosis, *Leptospira*, Zoonosis, Neglected tropical disease, Epidemiology, French Guiana

CORRESPONDENCE



Severe leptospirosis in Morocco: comparative data from the Amazonian area

Loïc Epelboin^{1,2*} , Paul Le Turnier¹, Emilie Mosnier^{1,2,3}, Roxane Schaub^{2,4}, Erwann Fontaine⁵, Stéphanie Houcke⁶, Anne Jolivet⁷, Magalie Demar^{1,2,8}, Mathieu Nacher^{2,4} and Félix Djossou^{1,2}

© 2017 Springer-Verlag GmbH Germany and ESICM

Dear Editor,

We read with interest the article by Abidi and colleagues on severe leptospirosis in Morocco that was recently published in *Intensive Care Medicine* [1]. Leptospirosis is a cosmopolitan zoonosis caused by *Leptospira* sp. and is associated with significant mortality in tropical regions [2]. It has rarely been studied in the Amazonian area and was considered to be anecdotic until recently in French Guiana, a French overseas department in South America [3]. The aim of our study was to determine the variables associated with the evolution of the disease towards a severe form at admission and to compare severe cases from both countries.

A retrospective study was conducted which involved patients admitted to either of the two main hospitals of French Guiana between 1 January 2007 to 30 September 2014. Leptospirosis was confirmed based on: (1) positive PCR assay result in the blood, urine or cerebrospinal fluid, or positive biopsy findings; and/or (2) seroconversion based on the microscopic agglutination test (MAT), with a MAT titer of ≥ 200 ; and/or (3) a fourfold increase of the MAT titer in paired sera; and/or (4) a MAT titer of ≥ 400 . Patients with probable leptospirosis had at least one serology test with a MAT = 200 and/or a positive MAT titer (≥ 100) with or without MAT seroconversion, with immunoglobulin M (IgM) seroconversion in a screening test or a significant positive IgM titer (≥ 80).

*Correspondence: epelboinchr@hotmail.fr

¹ Infectious and Tropical Diseases Department, Centre Hospitalier André Rosemon, Avenue des Flamboyants, 97300 Cayenne, French Guiana
Full author information is available at the end of the article

Take-home message: Leptospirosis is a potentially life-threatening bacterial disease associated with a high frequency of severe cases and death despite modern intensive care procedures as found in French Guiana. Acute respiratory failure is more frequent in French Guiana while jaundice and hemorrhage are more frequent in Morocco.

Patients for whom no clinical information was available, < 15 years of age, MAT of ≤ 100 or no significant IgM were excluded. Confirmed and probable cases were included in the analysis. Patients were then separated into two groups: those with non-severe disease and those with severe disease; the latter were defined by the presence of acute renal failure requiring dialysis, shock treated with vasopressor agents, respiratory distress requiring mechanical ventilation and/or death during hospitalization. We first compared patients with severe disease to those with non-severe disease. In a second analysis we compared severe patients hospitalized in ICUs in French Guiana and Morocco, respectively.

A total of 72 patients were included in the analysis, among whom 12 (16.6%) presented severe forms of the disease. Mortality was 4.2% (three cases). Results of the bivariate analysis are presented in Table 1. Acute respiratory failure was more frequent among patients admitted to the intensive care units (ICUs) in French Guiana, while jaundice and hemorrhage were more frequent among admitted to ICUs in Morocco. Surprisingly, irrespective of ICU mortality, vasopressor, mechanical ventilation and renal replacement therapy were applied more systematically in French Guiana than in Morocco.

This is the first description of patients with severe Leptospirosis from the Amazonian area. The results vary widely from previous studies because of the heterogeneity of the inclusion criteria, study populations and severity criteria [4]. Patient fatality rate was globally lower than that in other Latin American countries [5]. One partial explanation for this difference may be associated with French Guiana being a French territory with human and material resources that are closer to European norms than those of neighboring countries with far fewer resources, especially in terms of intensive care procedures, such as dialysis, mechanical ventilation and



Epidemiology of Human Leptospirosis in French Guiana (2007-2014), a Retrospective Study

Journal:	<i>American Journal of Tropical Medicine & Hygiene</i>
Manuscript ID	AJTMH-17-0734.R1
Manuscript Type:	Original Research Paper
Date Submitted by the Author:	07-Jan-2018
Complete List of Authors:	Le Turnier, Paul; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales; Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, Infectious diseases Mosnier, Emilie; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales; Université de la Guyane, 2. Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Centres Délocalisés de Prévention et de Soins Schaub, Roxane; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Centre d'investigation clinique, CIC INSERM 1424; Université de la Guyane, 2. Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale Bourhy, Pascale; Institut Pasteur, Centre National de Référence de la Leptospirose Jolivet, Anne; Centre hospitalier Franck Joly, public health croquet, claire; Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Centre d'investigation Clinique, CIC INSERM 1424 Villemant, Nicolas; Université Paris 1 Pantheon-Sorbonne Institut de Géographie, Institut de géographie (UFR08) Trombert-Paolantoni, Sabine; Laboratoire CERBA, Biologie médicale secteur infectiologie Berloiz-Arthaud, Alain; Institut Pasteur de Guyane, Infectious diseases Nacher, Mathieu; Université des Antilles et de la Guyane, EA3593 EPAT Epidémiologie des parasitoses et mycoses tropicales; Cayenne General Hospital, Centre d'Investigation Clinique Epidémiologie Clinique Antilles Guyane CIC-EC INSERM CIE 802 DEMAR, Magalie; Université des Antilles et de la Guyane,, EA3593 EPAT Epidémiologie des parasitoses et mycoses tropicales; Centre Hospitalier Andrée Rosemon, Laboratory of Parasitology and Mycology; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales Picardeau, Mathieu; Institut Pasteur, Centre National de Référence de la Leptospirose djossou, felix; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales; Université de la Guyane, 2. Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale Epelboin, Loïc; Centre hospitalier Andrée Rosemon, Unité des maladies infectieuses et tropicales; Université de la Guyane, 2. Equipe EA 3593, Ecosystèmes amazoniens et pathologie tropicale
Key Words:	Leptospirosis, Zoonotic Diseases, Epidemiology, Serogroup, French Guiana,
	Waterborne disease

Annexe 5. Communications orales/affichées

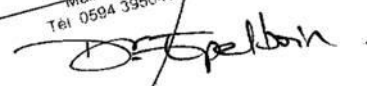
- Epelboin L, Le Turnier P, Mosnier E, Kallel H, Jolivet A, Bourhy P, Demar M, Djossou F, editors. Facteurs pronostiques de la leptospirose en Guyane Française. 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2016; Lille, France.
- Le Turnier P, Epelboin L, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, Bourhy P, Picardeau M, Demar M, Djossou F, editors. La leptospirose en Guyane française : 1ère étude transversale multicentrique 2007-2014. 17èmes Journées Nationales d'Infectiologie (JNI); 2016; Lille, France.
- Le Turnier P, Epelboin L, Mosnier E, Schaub R, Jolivet A, Berlioz-Arthaud A, Bourhy H, Picardeau M, Demar M, Djossou F. Human leptospirosis in French Guiana: first multicentric transversal study (2007-2014). 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID); 9 – 12 April 2016; Amsterdam, Netherlands 2016.
- Le Turnier P, Epelboin L, Schaub R, Mosnier E, Boukhari R, Jolivet A, Terraz A, Kallel H, Berlioz-Arthaud A, Trombert-Paolantoni S, Bourhy P, Picardeau M, Demar M, Djossou F, editors. La leptospirose en Guyane : une maladie tropicale négligée ? Etude transversale multicentrique 2007-2014 4èmes Journées interrégionales de veille sanitaire des Antilles Guyane 2015 5-7 Nov 2015; Fort-de-France, Martinique Bulletin de Veille Sanitaire.

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

Professeur François RAFFI

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

Dr Loïc EPELBOIN
Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales
Centre Hospitalier de Cayenne
N°RPPS : 10170000010
Mail : loic-epelboin@gmail.com
Tél 0594 395040 / Fax 0594 395041



Docteur Loïc EPELBOIN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : LE TURNIER

PRENOM : Paul

Titre de Thèse : Aspects épidémiologiques et pronostiques de la leptospirose humaine en Guyane Française, une étude rétrospective (2007-2014). Facteurs discriminants entre la leptospirose et la dengue, une étude cas-témoin.

RESUME

La leptospirose est une zoonose répandue en milieu tropical jusqu'ici peu étudiée en Guyane. Nous avons mis en évidence par une étude rétrospective une épidémiologie proche des pays voisins avec une probable sous-estimation. La survenue des cas de leptospirose était corrélée à la pluviométrie. Le taux de formes sévères s'apparentait à celui d'autres régions ultramarines françaises avec une létalité basse. Certains facteurs prédictifs de sévérité ont été identifiés dans l'étude (hémoglobine, créatinine, bilirubine) et pourraient permettre d'adapter la prise en charge chez les patients les plus à risques. En ce qui concerne la distinction leptospirose/dengue, nous avons vu qu'un taux de CRP >50 mg/L était fortement associé à la leptospirose. Ceci pourrait aider le clinicien à reconnaître une leptospirose et initier une antibiothérapie efficace au cours des épidémies de dengue. Ce travail soulève la nécessité d'études prospectives humaines et animales sur cette pathologie afin d'en évaluer notamment l'incidence précise et le réservoir.

MOTS-CLES

LEPTOSPIROSE – GUYANE – EPIDEMIOLOGIE – FACTEURS PRONOSTIQUES – MALADIE DE WEIL - REANIMATION - DENGUE – ANALYSE MULTIVARIEE