



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2020

N° 134

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE**  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État de médecine générale

PAR

**HUBSCH Émeline**  
**née le 08/01/1989 à Strasbourg**

**Complications de la leptospirose en**  
**Nouvelle - Calédonie.**  
**Étude descriptive des patients hospitalisés de**  
**2016 à 2018**

**Président du jury :**                    **Professeur Yves HANSMANN**

**Membre du jury :**                    **Professeur Ferhat MEZIANI**  
**Docteur Frédéric SCHRAMM**

**Directrice de thèse :**                **Docteur Élise KLEMENT-FRUTOS**



NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELYY Jameleddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Haute-pierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Haute-pierre	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Haute-pierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale.
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 <b>Cancérologie</b> ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS  CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRPô CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128	<b>B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)</b>		
-------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARGENT Xavier M0142 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : <b>Maladies infectieuses</b>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 <b>Physiologie</b>
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0106 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 <b>Génétique</b>
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schittigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHA Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

## B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

---

**C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**  
**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

---

**C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE**

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

---

**D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**  
**D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

---

**E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES**

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

---

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
  - MULLER André (Thérapeutique)
- o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
  - Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
  - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
  - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Haute-pierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss"** - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS  
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES  
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.*

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.*

## Remerciements

- Aux membres de mon jury,

### **À Monsieur le Professeur Yves Hansmann, président du jury :**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance. Je n'ai pas eu l'honneur de travailler dans votre service, mais vos enseignements durant mon cursus m'ont donné cette envie de partir à la découverte de la médecine tropicale, même à l'autre bout du monde, et de me réconcilier avec le Pilly.

### **À Madame la Docteur Élise Klément Frutos, directrice de thèse et membre du jury :**

De tout cœur, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon stage en médecine interne et maladies infectieuses à Nouméa et lors de ce projet de recherche que nous avons mené avec une belle détermination. Je garde un souvenir ému de ta gentillesse, de ta bonne humeur, de l'énergie que tu dégages, de ton inépuisable répertoire de blagues qui nous a valu bien des fous rires. J'admire l'incroyable parcours de vie que tu as mené aussi bien professionnel que personnel, et te remercie pour ces moments de partage.

### **À Monsieur le Professeur Ferhat Meziani, membre du jury :**

Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ma thèse. Je vous suis reconnaissante pour la disponibilité que vous m'avez accordée durant cette période si difficile pour votre service.

Je suis également admirative et sincèrement touchée par le travail remarquable que vous avez effectué avec votre équipe.

**Au Docteur Frédéric SCHRAMM membre du jury :**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury et vous remercie chaleureusement pour votre disponibilité.

- À tous ceux qui m'ont aidé et qui ont participé à ce travail,

**Au Dr Arnaud Tarantola, épidémiologiste à l'Institut Pasteur,**

Un grand merci pour m'avoir accueilli dans ton équipe à l'Institut Pasteur et m'avoir initié au travail de recherche, ainsi qu'à sa méthodologie rigoureuse. L'analyse des données a été une épreuve plus difficile que je ne l'avais imaginé ; un défi que nous avons relevé ensemble. Cela m'a appris toute l'importance du travail d'équipe et de l'entraide. Je te remercie pour tes relectures et tes conseils avisés.

**Aux Dr Shirley Gervolino et Dr Frederic Dosch de la direction des Systèmes d'Information et du Biomedical du CHT, et à Monsieur Joachim Tutugoro, directeur du CHN et son équipe au service informatique :**

Merci à toutes et à tous pour m'avoir donné les accès nécessaires au recueil des données pour ma thèse, tout en respectant les règles de bioéthique médicale. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir permis de poursuivre ce travail en Province Nord en m'accueillant au sein du CHN.

**Aux Dr Oliver Kesteman, Dr Patrick Lefèvre, au Dr François Baur, et aux secrétaires des archives du CHN :** Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir ouvert les portes des hôpitaux de Koumac et de Poindimié, d'avoir facilité mes conditions de recueil de données dans un cadre de travail magnifique. Un grand merci pour l'intérêt que vous portez à ma thèse et pour votre bienveillance.

À Oliver, mon collègue qui nous a porté secours à la fermeture du dispensaire de Koné, qui a fait preuve d'une incroyable patience avec moi dans la recherche des dossiers et ce toujours avec bonne humeur et humour. Je te remercie de tout cœur.

**Aux médecins spécialistes : réanimateurs, néphrologues, hépato-gastro-entérologues, cardiologues et biologistes du CHT,** un grand merci pour votre disponibilité et votre gentillesse. Tous, vous m'avez chacun éclairée sur vos spécialités afin de m'aider à constituer mon questionnaire.

**À Hélène Guibreteau,** l'auteure de l'étude CalédoFaine pour sa thèse de médecine générale. Merci de ton aide.

**À toute l'équipe du service de médecine interne et maladies infectieuses,** avec qui j'ai passé les 6 mois de stage intense, très formateur et incroyablement riche sur le plan humain.

**Aux Dr Cécile Cazorla, Dr Élise Klément Frutos, Dr Francis Gaches et Dr Elodie Descloux** que j'admire pour la passion qu'ils ont pour leur travail, l'étendue de leurs compétences et leur pédagogie avec les étudiants, et ce toujours avec bienveillance et dans la bonne humeur. Vous m'avez beaucoup apporté pendant ce stage : de l'autonomie, de la confiance en moi, des appuis qui m'ont permis de débiter ma carrière de jeune remplaçante dans les dispensaires

de Nouvelle-Calédonie. Merci pour ces staffs mémorables du vendredi matin, et petit clin d'œil à votre Pink Story Board.

**À Dr Hannah Moatti**, ma brillante co-interne, d'une gentillesse et d'une patience en or, toujours présente pour me soutenir et m'expliquer toute la complexité de l'hématologie. Merci pour ces beaux moments passés ensemble (randonnées, ton concert mémorable de piano, l'accueil avec ta petite famille...).

**À toute l'équipe d'infirmiers(ères) – aides soignant(e)s**, une équipe soudée comme jamais, que j'avais plaisir à revoir au fil des mois, lors de mon recueil de données. Vous avez toutes et tous été de vrais rayons de soleil durant mes longues journées passées sur mes dossiers à l'hôpital.

**À l'équipe de l'étude LeptoR, dont Maheata De Oliveira** qui m'a bien aidé, une fois de retour en métropole, à garder un lien avec le CHT. Merci à vous pour le temps précieux que vous m'avez accordé.

**Au Dr Maurice Amar**, je vous suis infiniment reconnaissante de toute l'aide que vous m'avez apportée pendant ces nombreuses années. Vous avez toujours été pour moi l'exemple d'un médecin généraliste accompli.

Je suis honorée de pouvoir apprendre et me former à vos côtés.

- À tous ceux qui ont toujours été à mes côtés,

**À mes parents**, qui m'ont soutenue pendant ce long cursus et qui n'ont jamais cessé de croire en moi. Un grand merci maman pour ta douceur et tes bons petits plats qui ont su me reconforter. Merci à toi papa, pour ta patience et ton dévouement pour ces nombreuses

relectures. Tu as toujours été si attentionné pour que je puisse travailler dans les meilleures conditions (un bon feu de cheminé, un beau jardin...).

**À ma sœur**, Virginie, pour son soutien très précieux et notre complicité inébranlable. Tu as toujours été un modèle pour moi, me donnant l'envie de me surpasser.

**À Sophie**, ma sœur d'adoption. À nos regards complices, nos nombreux éclats de rire, on se comprend si bien !

**À petit Pierre**, mon amour de neveu, un vrai rayon de soleil dans nos vies depuis quelques mois.

**À mes grands-pères, mes grands-mères et marraine**, pour tout l'amour que vous m'avez toujours donné. J'espère vous rendre fières.

**À toute ma petite famille**, tantes, oncles, parrain, marraine et toutes mes cousines.

**À ma bande de copines : Sophie, Michelle, Caro, Aurélie, Mathilde, Nia** et l'homme de ces dames **Uly**, qui m'ont accompagnée depuis l'externat. Merci à vous d'avoir été présents pendant ces moments de stress, de travail solitaire dans la vie d'étudiante en médecine. À nos soirées, apéros tarots, randos, vacances qui ont bien su « relever le niveau » et m'aérer le cerveau.

**À mes anciennes meilleures colocataires et amies de choc : Elsa et Émeline (l'autre)** qui m'ont soutenue et supportée au quotidien pendant tout mon internat. Toujours aussi dynamiques, et motivées pour les sorties culturelles et culinaires. Un grand merci pour votre bonne humeur et votre amitié.

**À mes limousins préférés : Simon, Alex et Flo Gordon Texas**, sans vous l'internat n'aurait pas eu la même saveur ! À nos escapades ski et soirées geek ! Un grand merci pour tous vos conseils et votre soutien pour cette thèse.

**À ma petite Marinette** et toute la bande pour tous ces moments passés, hors du temps.

**À mon ami Thotho**, un nounours en armure médiévale, merci pour toutes ces années où tu m'as fait rire et découvrir un autre monde. Un grand merci à Vic et toute ta petite famille qui m'accueille toujours les bras ouverts.

**À Claude** qui m'a accompagnée et soutenue un beau bout de chemin dans ma vie.

**À ma petite bande de Nouvelle-Calédonie** : Marie, Marion, Sophie, les Gégés, Tiphaine avec qui chaque weekend était une nouvelle aventure à la découverte de la Calédonie. Des souvenirs mémorables : entre catamaran, plongées, randos, soirées... À nos retrouvailles aux 4 coins de la métropole.

**À Nelio** qui a fait preuve d'une incroyable patience, pour un enfant débordant d'énergie qui n'a qu'une envie : jouer !

**À notre Chaka**, qui m'apaise avec ses ronronnements pendant mes longues heures de travail.

Et bien sûr, à mon compagnon **Hervé**, qui illumine chaque jour ma vie par sa tendresse et son amour. À nos projets, nos aventures... À nos rêves, ensemble !

# TABLE DES MATIÈRES

Remerciements	15
Table des annexes	25
Table des illustrations	26
Liste des abréviations	29
<b>I Introduction</b>	<b>32</b>
1. <u>Constat</u>	32
1.1 La leptospirose dans le Monde : épidémiologie et tendances	32
1.2 La leptospirose en France et dans les départements et les collectivités d'outre-mer (hors Nouvelle-Calédonie)	34
2. <u>Rappel sur la leptospirose</u>	38
2.1 Mode de transmission et physiopathologie	39
2.2 Présentation clinique et complications chez l'humain	41
2.3 Facteurs de risque de sévérité de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie	43
2.4 Diagnostic	44
2.5 Prise en charge thérapeutique	48
2.6 Prévention	50
3. <u>Présentation de la Nouvelle-Calédonie</u>	51
3.1 Situation géographique et climat	51

3.2 Démographie	52
3.3 Géopolitique et système de santé	53
3.4 La leptospirose en Calédonie	54
4. <u>La question de recherche :</u>	56
<u>Les complications de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie</u>	
<b>II Matériel et méthodes</b>	59
1. <u>Description de l'étude</u>	59
2. <u>Critères d'éligibilité</u>	59
2.1 Critères d'inclusion	59
2.2 Critères d'exclusion	60
3. <u>Diagnostic biologique</u>	60
4. <u>Recueil des données</u>	61
5. <u>Définitions des complications</u>	63
6. <u>Éthique</u>	65
<b>III Résultats</b>	66
1. <u>Données épidémiologiques et démographiques</u>	68
2. <u>Données cliniques et biologiques à l'admission et suivi pendant l'hospitalisation</u>	70
3. <u>Données sur la prise en charge pendant l'hospitalisation</u>	80
4. <u>Complications pendant l'hospitalisation</u>	83
4.1 Données générales	83

4.2 Complications par organes	85
<b>IV Discussion</b>	<b>91</b>
1. <u>Épidémiologie et socio-démographie</u>	92
1.1 Épidémiologie	92
1.2 Socio-démographie	93
2. <u>Présentation clinique et biologique de la leptospirose et sévérité</u>	95
3. <u>Complications par organes et comparaison avec la littérature</u>	98
3.1 Complications rénales	98
3.2 Complications pulmonaires	101
3.3 Complications vasculaires et hémodynamiques	106
3.4 Complications cardiaques	108
3.5 Complications hépatiques	111
3.6 Complications pancréatiques	114
3.7 Complications neurologiques	115
3.8 Rhabdomyolyse	117
3.9 Complications hématologiques	119
3.10 Complications hémorragiques	120
3.11 Complications ophtalmologiques	122
3.12 Réaction de Jarisch Herxheimer	123

4. <u>Forces et faiblesses de notre étude</u>	125
4.1 Forces de notre étude	125
4.2 Faiblesses de notre étude	125
<b>V Conclusion</b>	128
Annexes	130
Bibliographie	139

## Table des annexes

Annexe 1 : Protocole d'instauration progressive de l'amoxicilline du CHN	129
Annexe 2 : Score de Faine	130
Annexe 3 : Campagne d'information de la DASS pour la prévention de la leptospirose	132
Annexe 4 : Les Centres Médico-Sociaux en Nouvelle-Calédonie et accessibilité	133
Annexe 5 : Carte des principales structures de santé en Nouvelle-Calédonie, d'après la situation sanitaire de la Nouvelle-Calédonie en 2017 - rapport annuel de la DASS	135
Annexe 6 : Complément des définitions des complications de la leptospirose	135

## Table des illustrations

### Cartes :

Carte 1 : Incidence annuelle mondiale de la leptospirose (revue de la littérature Costa et coll 2015)	33
Carte 2 : L'archipel de la Nouvelle-Calédonie	51
Carte 3: Nombre de cas rapportés de leptospirose, par commune de résidence, pris en charge en hospitalisation de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie (logiciel QGIS)	69

### Figures :

Figure 1 : Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920 - 2018) Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris)	35
Figure 2 : Incidence de la leptospirose dans les régions et collectivités d'outre-mer (2013 - 2018). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris)	37
Figure 3 : <i>Leptospira interrogans</i> vue au microscope électronique	38
Figure 4 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection et méthodes diagnostiques (Rapport d'activité 2012, CNR leptospirose)	45
Figure 5 : Nombre de cas de leptospirose et de décès par an en Nouvelle-Calédonie de 1997 à 2017 (DASS-NC 2018)	55
Figure 6 : Diagramme de flux	67

### Tableaux :

Tableau 1 : Répartition des patients selon leur hôpital d'origine et la sévérité de la leptospirose du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2018	68
---	----

Tableau 2 : Répartition des cas de leptospirose confirmée biologiquement, hospitalisés entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2018 en fonction de leur sévérité par année	69
Tableau 3 : Description des caractéristiques épidémiologiques des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.	70
Tableau 4 : Description des paramètres vitaux, à l'admission et des TA minimales dans les 24 premières heures, chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.	73
Tableau 5 : Description des symptômes et signes cliniques à l'admission des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.	74
Tableau 6 : Bilan biologique à l'admission des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.	77
Tableau 7 : Valeurs extrêmes des données biologiques au cours de l'hospitalisation des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre	78

2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

- Tableau 8 : Répartitions des sérogroupes de *Leptospira interrogans* et leptospirémie des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés. 79
- Tableau 9 : Prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés. 80
- Tableau 10 : Complications observées chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés. 83
- Tableau 11 : Calcul de la létalité en fonction des différentes complications observées chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. 84

## Liste des abréviations

AME : Aide Médicale D'État

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : Broncho-Pneumopathie Obstructive

CAFAT : Caisse d'Allocation Familiale et d'Accident du Travail

CGR : Culot Globulaire Rouge

CHN : Centre Hospitalier du Nord

CHT : Centre Hospitalier Territorial

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CMS : Centres Médico-Sociaux

CNR : Centres Nationaux de Référence

CPK : Créatinine PhosphoKinase

DASS / DASS-NC : Direction des Affaires Sanitaires et Sociale - de Nouvelle-Calédonie.

ECG : Électrocardiogramme

HC : Hospitalisation Conventiennelle

HTA : HyperTension Artérielle

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

Ig : Immunoglobuline

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économique

IPNC : Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IV : Intra-Veineux

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MAT : Microscopic Agglutination Test

MAT : Microangiopathie Thrombotique

MUI - UI : Million - d'Unité Internationale

ND : Non Déterminé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAVM : Pneumopathie Acquisse sous Ventilation Mécanique

PCR : Polymerase Chain Reaction

RJH : réaction de Jarisch Herxheimer

SAM : Syndrome d'Activation Macrophagique

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SOFA (score) : Sepsis-related Organ Failure Assessment

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SHU : Syndrome Hémolytique et Urémique

SI : Soins Intensifs

TDM : Tomodensitométrie.

# I Introduction

## 1. Constat

### 1.1 La leptospirose dans le Monde : épidémiologie et tendances

La leptospirose est la zoonose la plus répandue dans le monde (1). Elle est due à une bactérie pathogène de l'espèce *Leptospira interrogans* dont il existe plusieurs sérovars (2). La leptospirose est une maladie émergente dont l'incidence ne cesse d'augmenter ; on l'estime à plus d'un million de cas par an, soit 14,77 cas pour 100 000 habitants (3). Sa répartition est mondiale, touchant préférentiellement les zones tropicales au climat chaud et humide où il existe un lien direct avec les fortes précipitations (4) (Carte 1).

L'Océanie est la région avec le plus de cas rapportés et une incidence annuelle de 150,68 cas pour 100 000 habitants. Les régions d'Asie du sud-est (55,54), les Caraïbes (50,68) et l'est de l'Afrique sub-saharienne (25,65) sont également très touchées (3).

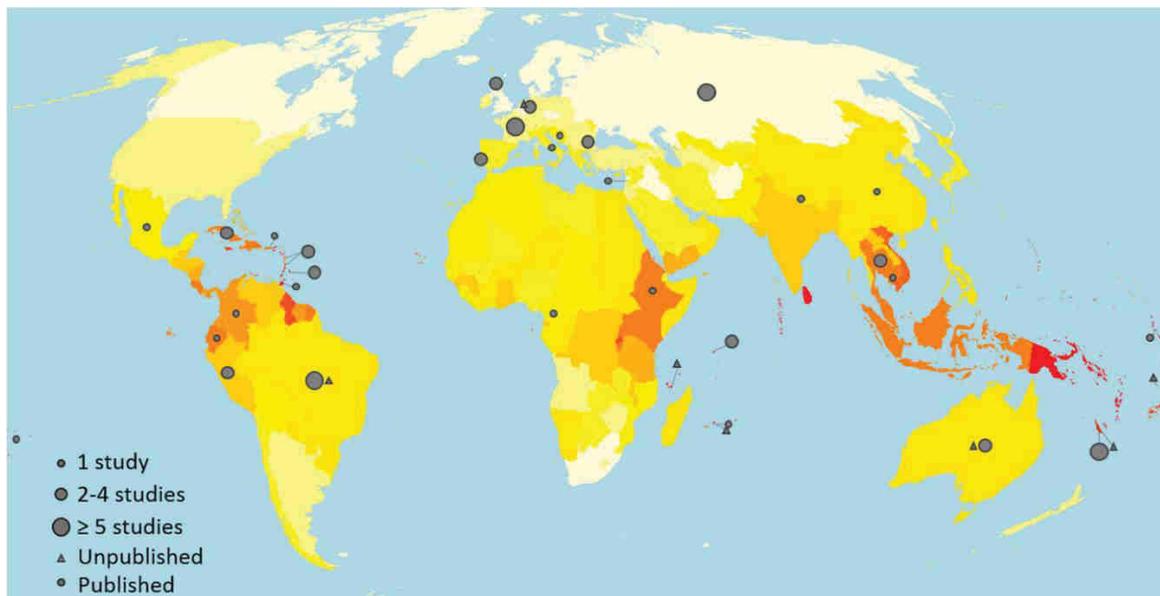
La présence ubiquitaire de la leptospirose est favorisée par de nombreux mammifères réservoirs domestiques ou sauvages qui excrètent la bactérie dans leurs urines, contaminant ainsi les eaux et les sols. Les pathogènes peuvent être préservés dans les boues, un vecteur très tôt associées à la maladie (5). La transmission à l'homme se fait par contact direct ou indirect avec ces fluides.

La létalité de la leptospirose est estimée entre 5 et 15 % selon la sévérité de la maladie (2). L'Océanie est de loin la région présentant la plus grande mortalité rapportée avec 9,61 décès pour 100 000 habitants, ce qui en fait un problème majeur de santé publique. Cette forte

mortalité est liée à la bactérie (type de sérovar, inoculum) (1), au terrain de l'hôte (personnes âgées, présence de pathologies chroniques), mais aussi au statut économique du pays, ainsi qu'à la difficulté d'accès aux soins médicaux (6).

### Carte 1 : Incidence annuelle mondiale de la leptospirose

(revue de la littérature Costa et coll) (3).



L'incidence annuelle de la maladie est représentée par un gradient de couleur allant du blanc (0–3), du jaune (7–10), de l'orange (20–25) au rouge (plus de 100), par cas pour 100 000 habitants. Les cercles et les triangles indiquent respectivement les pays d'origine des études publiées et de la littérature grise de bonne qualité.

Image reproduite avec l'autorisation de PLOS Neglected Tropical Diseases (3).

De nombreux facteurs ont permis l'émergence de cette zoonose. L'attrait grandissant des voyageurs pour les sports extrêmes et des sports d'eau, a été identifié comme un facteur de risque, notamment dans les pays développés (7). Dans les pays moins développés, l'urbanisation non contrôlée, la création de bidonvilles dans des conditions d'insalubrité, ont

permis la multiplication des rats, principal réservoir de la leptospirose. Suite à des phénomènes climatiques extrêmes tels que les cyclones, tsunamis, inondations, évènements de plus en plus fréquents dans un contexte de changements climatiques, une forte augmentation de l'incidence la leptospirose a été observée dans ces zones (8).

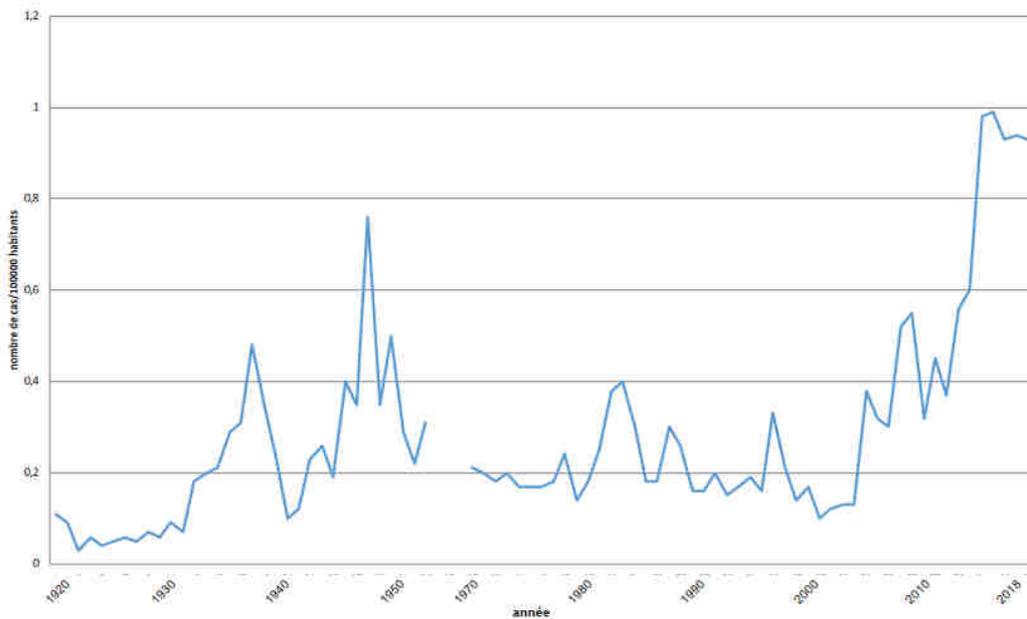
L'amélioration des techniques diagnostiques et des moyens de surveillance permettent un meilleur suivi de l'épidémie et de l'incidence des cas rapportés. Cependant la leptospirose reste sous-estimée par sa présentation souvent peu spécifique et le manque de sensibilisation de la population et du corps médical dans certains pays.

## 1.2 La leptospirose en France métropolitaine et dans les départements et les collectivités d'outre-mer (hors Nouvelle-Calédonie)

En France métropolitaine, le nombre annuel de cas humains rapportés est d'environ 600 par an, soit une incidence annuelle de 0,4 à 0,9 cas pour 100 000 habitants (9). L'incidence annuelle rapportée est en augmentation depuis les années 1920, avec un doublement de l'incidence des cas entre l'année 2011 et 2015 (Figure 1).

Figure 1 : Incidence de la leptospirose en France métropolitaine (1920 - 2018)

Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris).



La leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire. Sa surveillance est assurée par le centre national de référence de l'institut Pasteur, basée sur son activité diagnostique, et celle de certains laboratoires privés. La leptospirose en France métropolitaine présente un caractère saisonnier, avec une recrudescence en août et septembre liée à la chaleur, aux précipitations et aux activités sportives. Le sérotype *Icterohaemorrhagiae* est prédominant, représentant un tiers des cas (10).

Selon l'INSEE, la population dans les périphéries des grandes villes ne cesse de croître (11). L'augmentation de cette urbanisation, la mauvaise gestion des déchets et des eaux usées sont responsables d'une croissance de la population de rats dans les villes, principal vecteur de la leptospirose en France (12). Certaines catégories professionnelles sont particulièrement

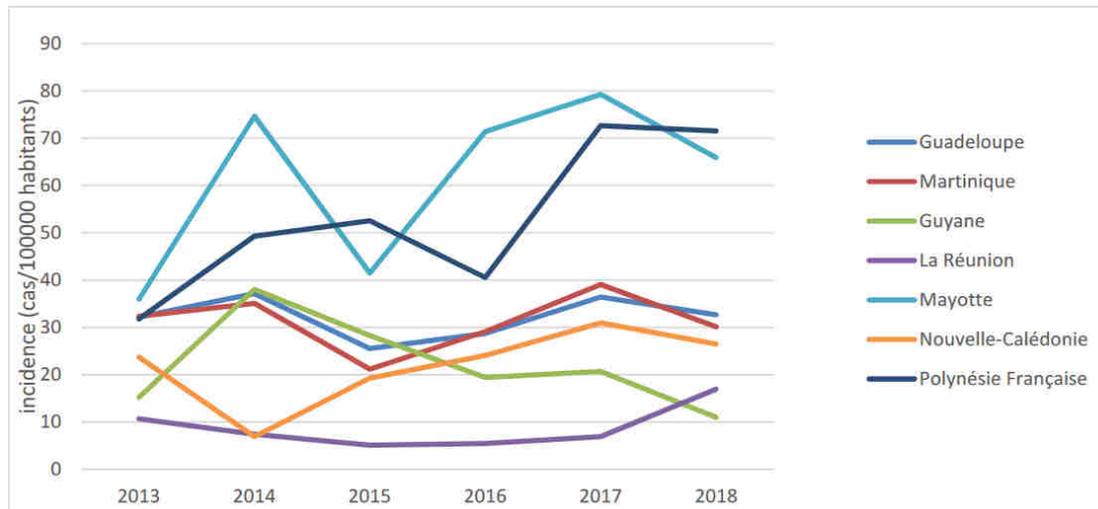
exposées notamment les professions en contact avec les rats, les eaux douces et sols souillés par leurs urines (égoutiers, personnels des stations d'épuration, agriculteurs, travailleurs dans le bâtiment et la voirie, professions en milieu aquatique naturel), les professions en contact avec les animaux infectés (travailleurs dans les abattoirs, vétérinaires). Dans les pays d'outre-mer certaines professions sont reconnues à risque comme : travailleurs dans les bananeraies et la coupe de la canne à sucre (3,13). L'essor des activités en pleine nature est un facteur de risque croissant en France métropolitaine.

Dans les départements et les collectivités d'outre-mer, l'incidence de la leptospirose est 50 à 100 fois plus élevée qu'en métropole (Figure 2). La leptospirose y est endémique, avec une recrudescence du nombre de cas durant la saison des pluies.

Actuellement, une surveillance active de l'épidémie, même sur les territoires insulaires les plus isolés a été mise en place. Les pays et collectivités d'outre-mer (Wallis et Futuna, la Polynésie française (14) et la Nouvelle-Calédonie ont un système de surveillance indépendant.

L'incidence mondiale la plus élevée enregistrée à ce jour est à Futuna, un petit territoire d'outre-mer située en Polynésie occidentale, avec un pic d'incidence de 1.945 cas pour 100 000 habitants en 2008, pour une incidence moyenne entre les périodes de 2004 à 2014 de 844 cas pour 100 000 habitants (15).

Figure 2 : Incidence de la leptospirose dans les régions et collectivités d'outre-mer (2013 - 2018). Données du CNR de la leptospirose (Institut Pasteur, Paris).



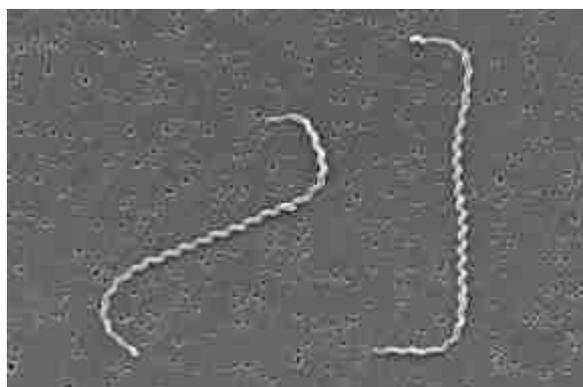
Le pic d'incidence de leptospirose peut être concomitant à d'autres épidémies : dengue, paludisme (Mayotte, Guyane), chikungunya ou zika responsables d'un syndrome pseudo-grippal pour les formes mineures. Ces différents diagnostics différentiels peuvent être à l'origine d'un sous-diagnostic de la leptospirose.

Les réservoirs animaliers de la leptospirose sont plus diversifiés qu'en France métropolitaine : rats, mais aussi chiens, chats, chauves-souris, bovins (16,17). La répartition des espèces de leptospires diffère également selon les territoires. À Mayotte, le séro groupe *Icterohaemorrhagiae* est absent, et une nouvelle espèce endémique pathogène pour l'homme a été identifiée *L. mayottensis* (17).

## 2. Rappel sur la leptospirose

La leptospirose est une maladie causée par une bactérie spirochète du genre *Leptospira* (Figure 3) (2).

Figure 3 : *Leptospira interrogans* vu au microscope électronique



Le genre *Leptospira* était initialement divisé en deux espèces : une pathogène (*L. interrogans* sensu lato) et une saprophyte (*L. biflexa* sensu lato). Les antigènes composés de liposaccharides présents sur la membrane des leptospires définissent la spécificité d'un sérovar.

Une classification plus récente est basée sur l'analyse moléculaire. Le genre *Leptospira* comprend 23 espèces, dont 10 pathogènes, et plus de 300 sérovars regroupés en au moins 24 sérogroupes en fonction de leur proximité antigénique (18).

Parmi les sérogroupes pathogènes, retenons : *L. australis*, *L. autumnalis*, *L. ballum*, *L. bataviae*, *L. canicola*, *L. grippotyphosa*, *L. icterohemorrhagiae*, *L. panama*, *L. pomona*, *L. pyrogenes*, *L. sejro* (19). La répartition des sérogroupes peut différer selon les zones géographiques (17).

L'ensemble des sérogroupes peuvent être responsables de formes sévères. *L. icterohemorrhagie* est cependant plus fréquemment associé à une forme sévère (20).

Plus récemment, une classification basée sur l'analyse du génome, indépendante de la classification en sérovars et sérogroupes, a été proposée. Cette classification décrit 64 espèces de *Leptospira* (21). Cependant la caractérisation génétique d'espèce n'est accessible que dans quelques laboratoires de recherche.

## 2.1 Mode de transmission et physiopathologie

Dans le cas de la leptospirose, on distingue les hôtes réservoirs de leptospires et des hôtes accidentels sensibles à la maladie (2).

Le réservoir animalier de la leptospirose est très diversifié. Il comporte majoritairement des mammifères et des herbivores domestiques (bovins, chevaux, porcs, chiens) ou sauvages (rongeurs, cerf, chauves-souris), mais aussi des batraciens (19). Le rat est le principal vecteur pour l'homme (2).

Les leptospires pathogènes colonisent les tubules proximaux rénaux de leurs hôtes qui les excrètent de manière chronique dans leurs urines, contaminant leur environnement.

Certains sérogroupes sont communément associés à un hôte naturel : *L. icterohaemorrhagiae* aux rats, *L. pomona* aux bétails, *L. canicola* aux chiens (19). Des espèces animales peuvent à la fois être des réservoirs pour certains sérovars et des hôtes accidentels pour d'autres sérovars.

Tous les sérovars pathogènes pour les animaux peuvent être également pathogènes pour l'homme (19).

La bactérie peut survivre sans hôte en conservant son caractère pathogène plus d'un an dans un environnement favorable : un sol boueux, une température avoisinant les 30° C, une eau peu saline, un pH légèrement alcalin (1,22). Elle ne peut cependant pas se multiplier dans ce milieu. Ces conditions environnementales expliquent son incidence plus élevée dans les zones intertropicales ainsi que lors des saisons chaudes et humides. Une étude française publiée en 2015 a cependant démontré une résistance du séroroupe *Icterohaemorrhagiae* à une température de 4°C pendant 130 jours en moyenne et un maximum de 300 jours (23). Cette étude explique l'augmentation du risque lié aux activités de loisirs et aux activités professionnelles dans les rivières et plans d'eau, des zones tempérées où les eaux sont plus fraîches.

Pour les espèces porteuses saines, l'infection est endémique et se fait par contact direct. La contamination directe chez l'homme est moins fréquente. Elle se fait préférentiellement par contact indirect avec des urines contaminées via les eaux et les sols souillés. Une peau lésée (dermabrasion) ou les muqueuses sont des portes d'entrée de la bactérie. La

transmission peut également se faire à travers une peau saine, suite à une immersion prolongée ou plus rarement par inhalation (2). Une transmission materno-fœtale est possible, responsable d'avortements ou de mort-nés (4). Des rares cas de transmission par voie sexuelle (24) ou lors de l'allaitement (25) ont été rapportés. Toutefois la transmission interhumaine reste exceptionnelle.

L'infection par un sérovar permet d'acquérir une immunité de durée variable, limitée à environ un an et uniquement pour ce sérovar (21). Par conséquent, il est possible de se réinfecter et de contracter plusieurs fois la maladie.

## 2.2 Présentations cliniques et complications chez l'humain

La période d'incubation de la leptospirose est de 4 à 14 jours. Sa présentation clinique est typiquement biphasique : une phase septique d'environ une semaine suivie d'une phase immune caractérisée par la production d'anticorps (2).

Lors de la phase septique, les leptospires se diffusent par voie hémotogène dans l'ensemble de l'organisme et pénètrent dans les organes. Les leptospires et leurs produits de dégradation toxiques induisent une réaction inflammatoire de l'organisme responsable de lésions tissulaires. Les premières lésions s'observent au niveau de l'endothélium des petits vaisseaux provoquant une extravasation sanguine puis une ischémie au niveau des organes notamment une nécrose tubulaire aiguë rénale dès les premiers jours de la maladie (1).

On distingue plusieurs formes de leptospirose chez l'humain : la forme anictérique, la forme ictérique et les formes sévères de leptospirose.

- La forme anictérique :

C'est la forme la moins sévère et la plus fréquente (80% des cas). La plupart de ces atteintes restent paucisymptomatiques ou de sévérité modérée (2). Elle se caractérise par un pic fébrile d'apparition brutale, d'évolution parfois biphasique, de symptômes comparables à un syndrome pseudo-grippal avec céphalées, myalgies, douleurs abdominales, associés parfois à une suffusion conjonctivale, un rash cutané (6). L'ensemble de ces symptômes, peu spécifiques, sont similaires à d'autres pathologies fréquentes en zone intertropicale comme la dengue, la grippe, le paludisme. Ceci rend la leptospirose plus difficile à diagnostiquer cliniquement.

Les myalgies peuvent être intenses et affectent préférentiellement le bas du dos, les cuisses et les mollets (2). Les céphalées peuvent être accompagnées de douleurs rétro-orbitaires, moins fréquentes que dans la dengue. Plus rarement, on peut retrouver un syndrome méningé avec photophobie et raideur de nuque, signe d'une méningite aseptique en phase précoce, une oligo-anurie, une toux des douleurs thoraciques, des arthralgies, des adénopathies, une hépato-splénomégalie.

Les atteintes d'organes peuvent survenir lors de la phase immune, mais sont plus rares.

- La forme ictérique :

C'est une forme plus rapidement progressive et plus sévère, avec un taux de mortalité allant de 5 à 20%. Elle associe une atteinte hépatique (majoration de la bilirubinémie, des

transaminases et des phosphatases alcalines), une atteinte rénale (insuffisance rénale aiguë oligo-anurique) et une thrombopénie (responsable d'hémorragie), désignées sous le nom de maladie de Weil. L'évolution vers une forme sévère est plus fréquente et possible dès la 1<sup>ère</sup> semaine de la maladie.

- Les formes sévères de la leptospirose :

Elles peuvent être secondaires à forme ictérique ou anictérique (moins fréquemment) ou de présentation initiale. Elles se caractérisent par des atteintes sévères d'organes : atteintes rénales, pulmonaires, hépatiques, pancréatiques, du système nerveux, ou apparitions de myocardite, rhabdomyolyse, méningite, uvéite, hémorragies, collapsus. Ces atteintes peuvent aller jusqu'à la défaillance multi-viscérale.

Certaines formes de leptospiroses sévères sont associées à une létalité supérieure à 50%, notamment les atteintes pulmonaires avec détresse respiratoire aiguë sur hémorragie intra-alvéolaire, des formes de pronostic très défavorable (26).

### 2.3 Facteurs de risque de sévérité de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie

Plusieurs études ont été menées sur les facteurs associés à une leptospirose sévère, d'admission en soins intensifs ou de létalité. Elles ont mis en évidence différents facteurs (27–29):

- Épidémiologiques : âge supérieur à 40 ans, affection pulmonaire chronique, diabète, intoxication éthylique chronique,

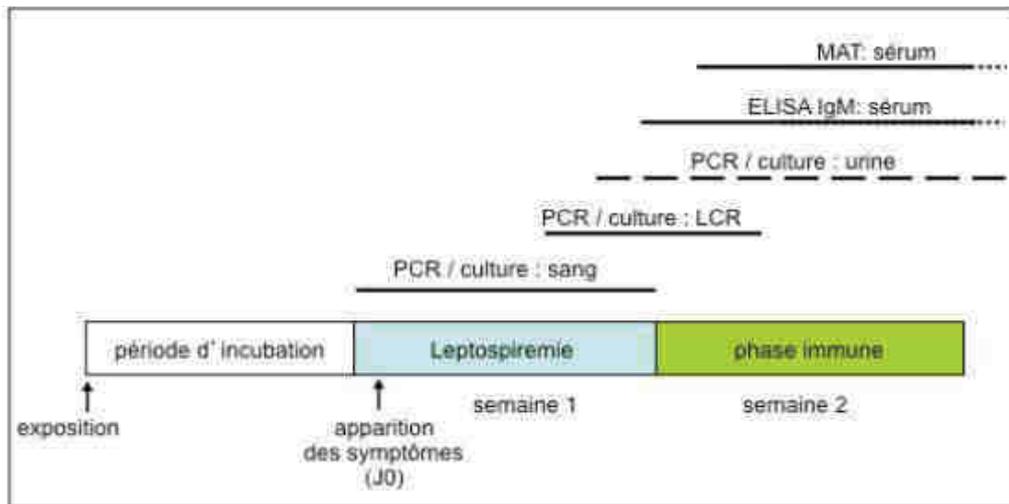
- Cliniques : atteinte pulmonaire, hypotension/choc, tachycardie, syndrome hémorragique, ictère, confusion,
- Biologiques : insuffisance rénale aiguë,
- Prise en charge : nécessité d'une ventilation mécanique, d'une dialyse, utilisation d'une corticothérapie.

En Nouvelle-Calédonie, une étude cas-témoin a été conduite rétrospectivement de 2008 à 2011, incluant l'ensemble des cas de leptospirose confirmés biologiquement, hospitalisés dans 2 hôpitaux de Nouvelle-Calédonie (20). Trois facteurs étaient indépendamment associés à une leptospirose sévère : le tabagisme actif, un délai supérieur à 2 jours entre le début des symptômes et l'introduction d'une antibiothérapie, une infection à *Leptospira interrogans* du séro groupe *Icterohaemorrhagiae*. À l'admission, une thrombocytopénie inférieure à 50 G/L, une créatinine supérieure à 200 mmol/L, une lactatémie > 2.5 mmol/L, une amylasémie > 250 UI/L et une leptospirémie supérieure à 1000 leptospires/mL sont significativement associées à une leptospirose sévère.

#### 2.4 Diagnostic

Les leptospires sont détectables dans le sang dès l'apparition des symptômes jusqu'à 7 à 10 jours. Ils sont ensuite présents dans le LCR et les urines. Les premiers anticorps apparaissent entre le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour de la maladie, pour atteindre un taux maximal à trois mois puis décroître progressivement (Figure 4).

Figure 4 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection et méthodes diagnostiques (9)



Différentes techniques diagnostiques de la leptospirose existent. Elles se positivent à différents stades de la maladie (18) :

- Le test de micro-agglutination (MAT) :

C'est la technique de référence, permettant un diagnostic sérologique de la leptospirose. Il met en évidence et titre les anticorps sériques en testant leur pouvoir agglutinant en présence de différentes cultures vivantes de *Leptospira*, qui sera recherché sur chaque séries à l'aide d'un microscope à fond noir. Ce test permet également l'identification et le sérotypage des souches isolées grâce à une gamme d'antigènes représentatifs des principaux sérogroupes rencontrés. Le seuil de positivité est de 1/100 en métropole et de 1/400 dans les régions endémiques, en raison de la rémanence des anticorps. Cette technique ne se positive qu'à partir du 8<sup>ème</sup> au 10<sup>ème</sup> jour après le début de la maladie. En cas de négativité, un second prélèvement est nécessaire à la recherche d'une séroconversion ou d'une multiplication par 4

du titre, en faveur d'un test positif. Cette technique n'est disponible que dans certains laboratoires car elle nécessite l'entretien d'une collection de souches vivantes représentatives des principaux sérogroupes circulants. Des réactions croisées entre les antigènes sont possibles.

- Le test Elisa :

C'est un test de diagnostic sérologique détecte les IgM circulants à l'aide d'une préparation antigénique de souche saprophyte *Patoc Leptospira biflexa* réagissant avec plusieurs leptospires responsables de pathologies chez l'Homme. Le titre-seuil de positivité est fixé à 400 Le test Elisa se positive un peu plus précocement entre le 6<sup>ème</sup> et le 8<sup>ème</sup> jour, et se négative plus rapidement que le MAT. Il permet ainsi de différencier une leptospirose évolutive, d'une leptospirose ancienne. C'est un test sensible et spécifique, facilement accessible et standardisé Cependant il existe avec la technique Elisa, des faux négatifs, principalement pour les sérogroupes *L grippotyphosa* et *L Australis* et des faux positifs en cas de persistance d'IgM dans la circulation qui peuvent être présents pendant plusieurs mois après la guérison.

- La technique de PCR :

C'est une technique de diagnostic direct par recherche de séquences d'ADN de leptospires par biologie moléculaire avec une amplification génétique. La PCR sanguine se positive dès les premiers jours des symptômes, permettant ainsi un diagnostic précoce pour une prise en charge adaptée. Cependant elle se négative après le 7<sup>ème</sup> voire le 10<sup>ème</sup> jour. La PCR se positive plus tardivement dans le LCR et dans les urines. C'est un examen sensible et spécifique qui ne

se négative pas avec la prise d'antibiotiques comme les techniques de diagnostic sérologique (MAT, test Elisa). Les résultats sont rapidement disponibles, en 24h. La PCR conventionnelle permet une étude qualitative, alors que la PCR en temps réelle, utilisant une amorce fluorescente, permet une analyse quantitative qui évalue la charge virale. C'est une méthode de choix pour un diagnostic rapide en phase aiguë, mais n'est disponible que dans certains laboratoires.

- Les examens directs et la culture bactérienne :

Les hémocultures se positivent dès l'apparition de la fièvre. Les leptospires peuvent être isolées dans le LCR dès la 2<sup>ème</sup> semaine et dans les urines avec une faible rentabilité à partir de la 3<sup>ème</sup> semaine de la maladie. L'examen direct des leptospires est peu sensible et peu spécifique et nécessite un microscope à fond noir. Leur mise en culture est longue avec un faible rendement et un risque de contamination, ce qui n'a pas d'intérêt en phase aiguë de la maladie. Cependant, elles peuvent se négativer avec la prise précoce d'antibiotiques, souvent introduits en probabiliste, dès l'apparition des symptômes.

L'OMS propose un score diagnostique prédictif d'une leptospirose : le score de Faine, qui associe des critères cliniques, épidémiologiques et biologiques (Annexe 2).

## 2.5 Prise en charge thérapeutique

L'OMS recommande d'introduire une antibiothérapie le plus précocement possible, dès la suspicion d'une leptospirose, sans attendre la confirmation biologique (6). Une antibiothérapie précoce réduirait la survenue de complications et diminuerait le temps d'hospitalisation (20,30).

Le traitement diffère selon la gravité de la maladie. Les leptospiroses sévères sont prises en charge en hospitalisation avec mise en place d'une antibiothérapie IV pendant 7 jours. L'OMS recommande un traitement par pénicilline IV à haute dose. Plusieurs protocoles d'antibiothérapie ont été proposés : pénicilline (1,5 MUI toutes les 6 heures), ampicilline (0,5-1g IV toutes les 6h), ceftriaxone (1g IV toutes les 24 heures) ou ceftriaxone (1g IV toutes les 6 heures) (4).

Pour les leptospiroses de sévérité modérée, une antibiothérapie *per os* est recommandée pendant 7 jours. Les leptospire sont sensibles à la plupart des antibiotiques, quel que soit le sérovar. Les antibiotiques présentant les CMI les plus basses pour les leptospire sont les bêta-lactamines (ampicilline, amoxicilline); les tétracyclines (doxycycline, érythromycine), quinolones (ciprofloxacine) et les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (ceftriaxone, céfotaxime) (4).

La nécessité d'une antibiothérapie est controversée. Une méta-analyse publiée en 2012 a regroupé sept essais cliniques étudiant l'efficacité d'une antibiothérapie dans la leptospirose, dont quatre essais comparant l'amoxicilline à un placebo (31). Aucun bénéfice significatif n'a

été retrouvé en faveur d'un traitement par antibiothérapie. Les auteurs n'ont pas pu conclure devant la présence de nombreux biais et la faible puissance de ces études.

L'introduction d'antibiotiques expose, comme d'autres infections à spirochète, au risque de réaction de Jarisch Herxheimer. Cependant les symptômes sont difficiles à évaluer en pratique et ce risque reste donc difficile à prédire (32).

En Province Nord de la Nouvelle-Calédonie, les médecins hospitaliers ont mis en place un protocole d'introduction progressive d'amoxicilline sous couverture d'une corticothérapie par hydrocortisone IV en bolus pendant 24h (Annexe 1). L'efficacité de cette stratégie n'a pas été évaluée.

L'OMS ne recommande pas la corticothérapie dans le traitement de la leptospirose. Selon une revue de la littérature, la corticothérapie IV n'est pas recommandée dans le traitement des leptospiroses même sévères (33).

La plupart des cas de leptospirose sévère nécessitent des soins intensifs avec des thérapeutiques de support (oxygénothérapie, drogues vasoactives, transfusions sanguines) et de suppléance d'organe (dialyse, ventilation mécanique). Cela implique des structures adaptées, un solide niveau de formation médicale, un coût élevé de la prise en charge, ainsi qu'un risque de complications iatrogéniques et/ou nosocomiales.

Dans la littérature, de rares cas d'insuffisance rénale chronique secondaire (34) et de séquelles ophtalmiques (35) ont été décrits.

## 2.6 Prévention

Les mesures de prévention visent à limiter le risque de contamination de l'environnement.

Ces mesures de prévention sont :

- collectives : campagnes d'informations de la population, contrôle des populations d'espèces animales réservoirs, gestion des déchets, mise en place d'un système de surveillance des foyers épidémiques, sensibilisation du personnel médical à évoquer précocement le diagnostic.

- individuelles : port de chaussures et vêtements adaptés aux situations à risques, stockage alimentaire à l'abri des rats, présence de méthode de drainage et de nettoyage des urines dans les élevages de bétails.

En Nouvelle-Calédonie, une campagne de prévention a été mise en place par la DASS à l'aide d'affiches informatives sur la leptospirose présentant les gestes de protection simples à adopter au quotidien (Annexe 2).

En France métropolitaine, il existe un vaccin monovalent contre le sérotype *L icterohaemorrhagiae* qui confère une immunité limitée à 2 ans, mais uniquement contre ce sérotype. En Nouvelle-Calédonie, il n'existe pas de vaccin adapté à l'épidémiologie de la maladie.

Une chimioprophylaxie par un comprimé de doxycycline 200 mg par jour est proposée en cas d'exposition prévisible à haut risque sur une courte période (36) (voyages, triathlon, exercices militaires). Elle n'est cependant pas adaptée à une exposition prolongée (37).

### 3. Présentation de la Nouvelle-Calédonie

#### 3.1 Situation géographique et climat

La Nouvelle-Calédonie est un archipel d'Océanie situé dans l'océan Pacifique en zone intertropicale de l'hémisphère sud. Cet archipel est composé de cinq îles principales : la Grande Terre et les Iles Loyauté : Lifou, Maré, Ouvéa, et l'île des Pins formant la Province des Iles (Carte 2).

La Grande Terre, la plus grande des îles est divisée en deux provinces Nord et Sud. Elle s'étend sur 450 km de long et 60 km de large. La capitale, Nouméa, se situe en province Sud de la Grande Terre.

Carte 2 : L'archipel de la Nouvelle-Calédonie.



Le climat est subtropical et océanique, avec deux saisons :

- Une saison chaude et humide de décembre à mars (température moyenne 26°C)
- Une saison fraîche de juin à septembre (température moyenne 20,5°C) (38).

La côte Est est exposée aux vents océaniques avec un taux de pluviométrie deux fois plus important que la côte Ouest. Il existe un phénomène climatique périodique, qui varie sur plusieurs années, lié au réchauffement des masses océaniques connu sous le nom de El Niño et La Niña ou ENSO (El Niño Southern Oscillation). La période El Niño se traduit par un climat beaucoup plus sec que La Niña qui est plus humide et donc plus favorable à la propagation de la leptospirose (39).

### 3.2 Démographie

En 2019 la population de Nouvelle-Calédonie était estimée à 271.407 habitants répartis en trois provinces (40) :

- La province Sud (74,8% de la population) dont 66,8% dans le grand Nouméa,
- La province Nord (18,4%),
- La province des îles Loyauté (6,8%).

Cette dernière province est une des collectivités les moins peuplées, avec une densité moyenne de 14,61 habitants/km<sup>2</sup>. En 2014, une étude de l'INSEE (41) décrit la population calédonienne comme étant une population jeune : 32% des habitants ont moins de 20 ans, avec un âge médian de 31 ans. La moyenne d'âge de la population a cependant augmenté ces vingt-cinq dernières années.

Les principaux groupes culturo-ethniques représentés sont les Mélanésiens (39 %), puis les Européens (27 %), les Wallisiens et Futuniens (8 %). Les autres communautés (Tahitiens, Indonésiens, Ni-Vanuatu, Vietnamiens et autres populations asiatiques) rassemblent au total moins de 6 % de la population totale. La répartition est cependant très inégale avec un regroupement des communautés autre que mélanésienne dans le Grand Nouméa. Sur la côte Est de la Grande Terre et les îles Loyauté, le mode de vie est tribal, rural et la population est majoritairement mélanésienne.

### 3.3 Géopolitique et système de santé

L'ensemble des employeurs, salariés et travailleurs indépendants sont couverts par un organisme indépendant de la sécurité sociale française, la CAFAT (Caisse d'Allocation Familiale et d'Accident du Travail). Une Aide Médicale d'État (AME) est allouée aux personnes aux faibles revenus ou sans emploi vivant depuis plus de 6 mois sur le territoire. Cette aide prend en charge les différents frais médicaux des structures publiques (consultations, hospitalisation, évacuation sanitaire) sans avance de frais des patients.

Les hôpitaux sont présents uniquement sur la Grande Terre qui compte 5 hôpitaux publics :

- Le Centre Hospitalier Territorial Médipôle de Koutio (environ 480 lits), l'hôpital public principal de Nouméa et centre de référence pour le territoire,
- Le Centre Hospitalier Spécialisé Albert Bousquet regroupant la psychiatrie et la gériatrie (environ 180 lits) sur Nouméa,
- Le Centre Hospitalier de Koumac (environ 42 lits)

- Le Centre Hospitalier de Poindimié (environ 52 lits) regroupe des lits de médecine, de chirurgie, obstétrique et de moyens séjours.
- L'hôpital de Koné a ouvert en novembre 2018, centralisant les lits d'obstétriques et les vacations de spécialistes en Province Nord.

Les 3 cliniques privées de Nouméa ont fusionné en 2018.

Les soins primaires sur l'ensemble du territoire sont assurés par les Centres Médico-Sociaux (CMS) (Annexe 3 et 4).

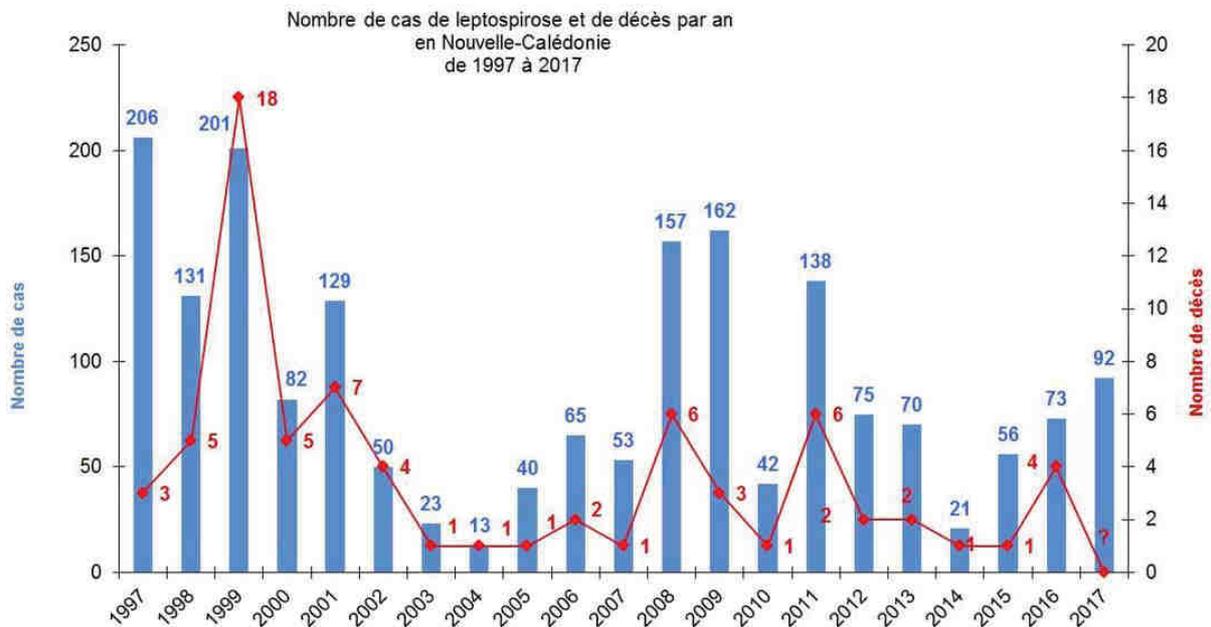
### 3.4 La leptospirose en Calédonie

La recherche menée par le Dr Goarant à l'institut Pasteur de Nouméa a révélé une incroyable biodiversités des espèces de leptospires en Nouvelle-Calédonie (42).

De 2016 à 2018, plus de 100 isolats environnementaux ont été obtenus en Nouvelle-Calédonie. Les 26 premières souches pour lesquelles le génome complet a été séquencé, ont montré la présence de 12 nouvelles espèces : 3 espèces dans le groupe des leptospires pathogènes, 5 espèces dans le groupe intermédiaire et 4 espèces dans le groupe saprophyte.

La leptospirose est un sujet de préoccupation de santé publique en Nouvelle-Calédonie. Sur l'année 2017, 92 cas de leptospirose ont été diagnostiqués, soit une incidence de 33 cas diagnostiqués /100 000 habitants (43). La létalité associée à la leptospirose est supérieure à celle liée à la dengue (44).

Figure 5 : Nombre de cas de leptospirose et de décès par an en Nouvelle-Calédonie de 1997 à 2017 (DASS-NC 2018).



Cette incidence reste cependant variable selon les années (Figure 5). Entre juin 1983 et mai 1985, 57 cas de leptospirose ont été décrits chez des patients hospitalisés parmi une population de 145 308 habitants en Nouvelle-Calédonie, soit une incidence de 19,6/100 000 habitants (45). Entre 1989 et 1993, une étude a décrit 192 cas de leptospirose en Nouvelle-Calédonie. 1/3 des cas de leptospirose confirmés biologiquement n'ont pas été inclus en raison de données incomplètes. L'incidence calculée était de 30 à 38/100 000 habitants (46). De 2001 à 2005, 239 cas ont été diagnostiqués parmi une population de 222 296 habitants, soit une incidence à 21/100 000 (47). Des foyers permanents de leptospirose sont présents en Nouvelle-Calédonie en relation avec les activités d'élevage de bovins sur la côte ouest (Bourail), et d'extraction de nickel dans les villes minières (Houaïlou) (46).

Il existe une saisonnalité avec recrudescence du nombre de cas de décembre à avril, correspondant aux grandes vacances et à l'été austral en Nouvelle-Calédonie (48).

En Nouvelle-Calédonie, les principaux vecteurs de la leptospirose à l'homme sont les rats, les chiens, les bovins, les porcs, les chevaux (39). Cependant l'appréciation de l'effectif des animaux atteints reste difficile devant une symptomatologie souvent silencieuse. La contamination à l'homme est liée aux conditions de vie en milieu tribal (marche pieds nus, baignade en eau douce, la part importante de l'agriculture), ainsi qu'au développement des habitats précaires en milieu urbain, avec un manque d'hygiène, l'absence d'assainissement et une surpopulation liée à la pauvreté (49).

#### 4. La question de recherche : les complications de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie

Il y a actuellement une prise de conscience de plus en plus forte sur la gravité et l'importance de la leptospirose, zoonose à tendance épidémique, considérée comme maladie émergente et négligée dans le monde, notamment dans les îles du Pacifique, particulièrement touchées.

Cette épidémie a divers impacts sur :

- la santé des populations, avec une létalité pouvant atteindre les 15% (2) selon la sévérité de l'atteinte et de nombreuses complications nécessitant une hospitalisation,
- la santé des animaux, l'épidémie dévastant des élevages de bétails,

- l'environnement,
- l'économie, avec le niveau de développement des structures de soins, les dépenses de santé, de prévention et les indemnisations des pertes économiques agricoles.

On observe une multiplication des publications au niveau mondial sur l'épidémiologie de la leptospirose, ses complications par spécialités, ainsi que sur la prise en charge des cas sévères de leptospirose en soins intensifs et la recherche de facteurs de sévérité ou de létalité de la maladie. Nous disposons cependant de peu d'études qui permettant d'avoir une vision globale des complications de la leptospirose dans une population élargie.

La Nouvelle-Calédonie est une région où l'incidence de la leptospirose est forte et nous avons peu de données sur les complications réelles chez les patients et l'implication sur leur prise en charge dans le territoire.

L'enjeu dans la prise en charge de la leptospirose est le diagnostic de la maladie et de ses complications le plus précocement possible. C'est lors de la phase aiguë que la maladie a une forte létalité. L'évolution de la leptospirose et de ses complications est réputée favorable avec pas ou peu de séquelles, en cas de prise en charge adaptée de la maladie.

Mieux connaître les complications de la leptospirose, savoir les dépister précocement et proposer une prise en charge optimale semble primordial pour réduire la mortalité de la maladie.

**Notre étude a pour objectif principal de décrire les différentes complications de la leptospirose et leur fréquence de survenue chez les patients hospitalisés en Nouvelle-Calédonie entre 2016 et 2018.**

Les objectifs secondaires sont :

- la description à l'admission, des critères épidémiologiques, de la présentation clinique et biologique des cas de la leptospirose confirmée, hospitalisés entre 2016 et 2018.

- la description de la prise en charge en hospitalisation de ces patients : délais de prise en charge, thérapeutiques mises en place, secteurs et durées d'hospitalisation.

- La stratification de ces données, selon que les patients étaient hospitalisés en service conventionnel, en réanimation, ou décédés.

- le calcul de la létalité pour la population étudiée de l'étude et selon les complications décrites.

Nous distinguerons les patients hospitalisés en service conventionnel, en réanimation, des patients décédés.

## **II Matériel et méthodes**

### **1. Description de l'étude**

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive de l'ensemble des patients hospitalisés en Nouvelle-Calédonie de 2016 à 2018 pour une leptospirose confirmée biologiquement. Cette étude est rétrospective pour les années 2016 - 2017 et prospective pour l'année 2018 pour les cas hospitalisés au Centre hospitalier Territorial de Nouvelle-Calédonie (CHT). Elle est rétrospective pour l'ensemble des cas hospitalisés uniquement au Centre Hospitalier Nord (CHN).

Elle s'inscrit dans un programme de recherches conjoint entre le CHT de Nouméa et l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (IPNC) et la DASS-NC.

### **2. Critères d'éligibilité**

#### **2.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont :

- Hospitalisation dans un service des hôpitaux publics de Nouvelle-Calédonie du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 décembre 2018 inclus,
- Un diagnostic de leptospirose confirmé biologiquement,
- Quel que soit l'âge du patient.

## 2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- Patients admis aux urgences, non transférés dans un service et restant moins de 24h aux urgences,
- Diagnostic probable de leptospirose ne remplissant pas les critères de diagnostic biologique de leptospirose.
- Pour le volet prospectif, les patients refusant de participer à l'étude

## 3. Diagnostic biologique

Tous les diagnostics de leptospirose en Nouvelle-Calédonie étaient effectués à l'IPNC pour l'ensemble des prélèvements du territoire jusqu'en octobre 2016. De novembre 2016 jusqu'à la fin de l'étude, les analyses des prélèvements sont réalisées au laboratoire du CHT de Nouméa.

Selon le délai d'apparition des symptômes, les techniques de PCR et la sérologie ELISA sont utilisées au CHT de Nouméa. La technique de MAT est uniquement disponible à l'IPNC.

Une fiche de renseignements épidémiologiques et cliniques est jointe au laboratoire Pasteur qui recueille l'ensemble des examens sérologiques du territoire.

. Un cas confirmé de leptospirose est défini par une PCR positive dans le sang ou les urines chez un patient symptomatique ou par la séroconversion d'une MAT négative à un titre de

MAT  $\geq$  400 sur 2 échantillons différents ou par une augmentation de 4 fois le titre de MAT entre la phase aiguë et la convalescence.

. Un cas probable de leptospirose est défini par la présence de signes cliniques de leptospirose et un titre de MAT  $\geq$  400 sur un seul échantillon.

#### 4. Recueil des données

La liste pseudonymisée (n° d'identifiant hospitalier) des cas de leptospirose confirmés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2018, a été fournie par l'IPNC.

Les hôpitaux de périphérie ne disposent pas de dossiers patients informatisés. Ainsi les données ont été recueillies rétrospectivement aux archives de Koumac et de Poindimié, pour toute la durée de l'étude, en raison de l'éloignement géographique de ces hôpitaux par rapport à Nouméa.

Les données des patients hospitalisés avant janvier 2018 au CHT Médipôle de Nouméa ont été remplies en consultant le logiciel Dx Care (Médiasses). Pour les patients hospitalisés après janvier 2018, les informations ont été recueillies auprès du patient, dès la confirmation biologique de la leptospirose. Trois investigatrices ont participé au projet commun entre le CHT et IPNC à l'origine de 3 études : LeptoR (complications rénales chroniques secondaires à une leptospirose), Calédo Faine (évaluation du score de Faine en Nouvelle-Calédonie, thèse soutenue le 28/04/20 par H. Guibreteau au CHU de la Réunion) et LeptoK qui fait l'objet de cette thèse. Pour cette étude LeptoK, l'auteur de cette thèse était l'investigatrice principale qui a collecté l'ensemble des données rétrospectives. Les deux autres investigatrices ont

recueilli les données communes aux trois études des cas prospectifs du CHT. Le questionnaire a été rempli à l'aide d'un thesaurus rédigé ensemble pour uniformiser la saisie des questionnaires. Une seconde lecture des questionnaires remplis, ainsi que la saisie de l'ensemble des questionnaires pseudonymisés sur le logiciel de statistique EpiData (Lauritsen JM. (Ed.) EpiData Classic, Data Management and basic Statistical Analysis System. Odense Denmark, EpiData Association, 2000-2008) a été effectuée par l'investigatrice principale. Les données ont été importées et analysées dans le logiciel Stata (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LLC) par un épidémiologiste de l'IPNC.

Les données recueillies comportent : les caractéristiques épidémiologiques (âge, sexe, ethnie, profession), les facteurs de risque environnementaux (mode de vie, pluie, contact avec des animaux, activités), les comorbidités des patients (obésité, HTA, diabète, insuffisance rénale ou respiratoire chronique, hépatite virale, cancer, immunodépression, consommation alcoolo-tabagique, kava), les paramètres vitaux, les symptômes cliniques et les caractéristiques biologiques à l'admission, ainsi que les données de suivi pendant l'hospitalisation.

Les informations suivantes concernant la prise en charge clinique ont été collectées : le délai entre l'apparition des symptômes, l'hospitalisation et la mise en place d'une antibiothérapie adaptée ou non à la leptospirose, le mode de référence, la présence d'une antibiothérapie au préalable ou un protocole d'instauration progressive d'antibiotique, la durée d'hospitalisation, l'utilisation d'une oxygénothérapie, d'une ventilation mécanique, d'une

intubation, d'un remplissage vasculaire, de drogues vasoactives, d'un cathéter central, de diurétiques, d'une corticothérapie, de transfusions, d'épuration extra-rénale, d'intubation.

Les complications suivantes ont été recherchées : collapsus, choc cardiogénique, myocardite, arythmie, insuffisance rénale aiguë, alvéolite hémorragique, Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), hépatite aiguë, insuffisance hépato-cellulaire, cholestase ictérique sévère, pancréatite, rhabdomyolyse, méningite, Guillain Barré, névrite, uvéite, dysfonction multi-organes, hémorragie sévère, réaction d'Herxheimer, thrombopénie sévère (<20G/L), anémie sévère (<8g/l), Coagulation Intravasculaire Disséminée (CIVD), syndrome d'activation macrophagique (SAM), Syndrome Hémolytique et Urémique (SHU), microangiopathie thrombotique et infection nosocomiale.

## 5. Définitions des complications

· Un cas de leptospirose sévère a été défini comme un patient nécessitant une prise en charge en soins intensifs. Ainsi les cas de leptospirose hospitalisés dans les services d'hospitalisation conventionnelle sont considérés comme peu sévères.

À noter que les hôpitaux du CHN ne disposaient pas de soins intensifs jusqu'à l'ouverture fin de l'année 2018 de l'hôpital de Koné. Les cas de leptospirose hospitalisés au CHN, qui ont été transférés pour une prise en charge en soins intensifs au CHT, sont considérés comme des cas de leptospirose sévère.

- Un collapsus est défini par une baisse de la Pression Artérielle Moyenne (PAM) à moins de 70mmHg.
- Un choc cardiogénique est un collapsus persistant malgré un remplissage, nécessitant l'utilisation de drogues vasoactives.
- Une myocardite a été définie comme une élévation des troponines, associée à des modifications du segment ST à l'ECG et des signes échographiques en faveur.
- Une arythmie est un trouble du rythme paroxystique ou permanent objectivé à l'ECG.
- Une insuffisance rénale aiguë a été définie selon les critères KDIGO stade 1. En l'absence d'antécédent de la créatininémie, les bornes supérieures définies pour le sexe et l'âge ont été utilisées (adultes : femme = 90,17  $\mu\text{mol/l}$  ; homme = 104,3  $\mu\text{mol/L}$ ).
- Une atteinte pulmonaire se manifeste par une alvéolite hémorragique, qu'on a défini comme la présence d'hémoptysie ou de sang au LBA ou d'une image à la TDM thoracique en faveur d'une alvéolite hémorragique.
- Le SDRA a été défini selon les critères de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) (Annexe 5).
- Une hépatite aiguë se traduit par une augmentation des transaminases à plus de 10 fois la normale (ASAT > 340 UI/L et/ou ALAT > 550 UI/L).
- Une insuffisance hépato-cellulaire se caractérise biologiquement par un abaissement du facteur V inférieur à 70%.
- Nous avons défini une cholestase ictérique sévère comme une augmentation de la bilirubinémie totale supérieure à 100  $\mu\text{mol/L}$ .

- Une pancréatite se définit par une augmentation de la lipase à plus de trois fois la normale ( $\geq 234$  UI/L)
- Une rhabdomyolyse se caractérise par une augmentation des CPK à plus de 5 fois la normale ( $> 1000$  UI/L).
- Nous avons défini une dysfonction multi-organes par une dysfonction de trois organes ou plus.
- Nous avons défini une hémorragie sévère par la présence d'une anémie avec extériorisation sanguine, nécessitant la transfusion de Culot Globulaire Rouge (CGR).
- La réaction de Jarisch Herxheimer est une définition clinique (Annexe 5).
- La microangiopathie thrombotique, le SAM, le SHU et la CIVD étaient éliminés en l'absence de diminution d'une ou de plusieurs lignées hématologiques selon leur définition (Annexe 5).
- Les diagnostics de microangiopathie thrombotique et de SHU sont éliminés en l'absence de thrombopénie ou association thrombopénie, anémie.
- Les diagnostics de méningite, Guillain Barré, névrite, uvéite étaient éliminés en cas d'absence de signe clinique neurologique.

## 6. Éthique

Le Comité d'éthique du CHT de Nouméa a donné son accord pour la réalisation de l'étude LeptoR le 22/03/2018. Un avenant à la demande de l'étude LeptoR a été demandé et accepté par ce comité concernant notre étude LeptoK.

Nous avons obtenu l'accord des directeurs des hôpitaux et des cliniciens des services concernés et du directeur de la DASS.

L'accès au logiciel Dx Care, pour le recueil des données disponibles dans les dossiers des patients éligibles à cette étude, a été autorisé par le Directeur des Systèmes d'Information et du Biomédical et le Directeur Général du CHT et du CHN.

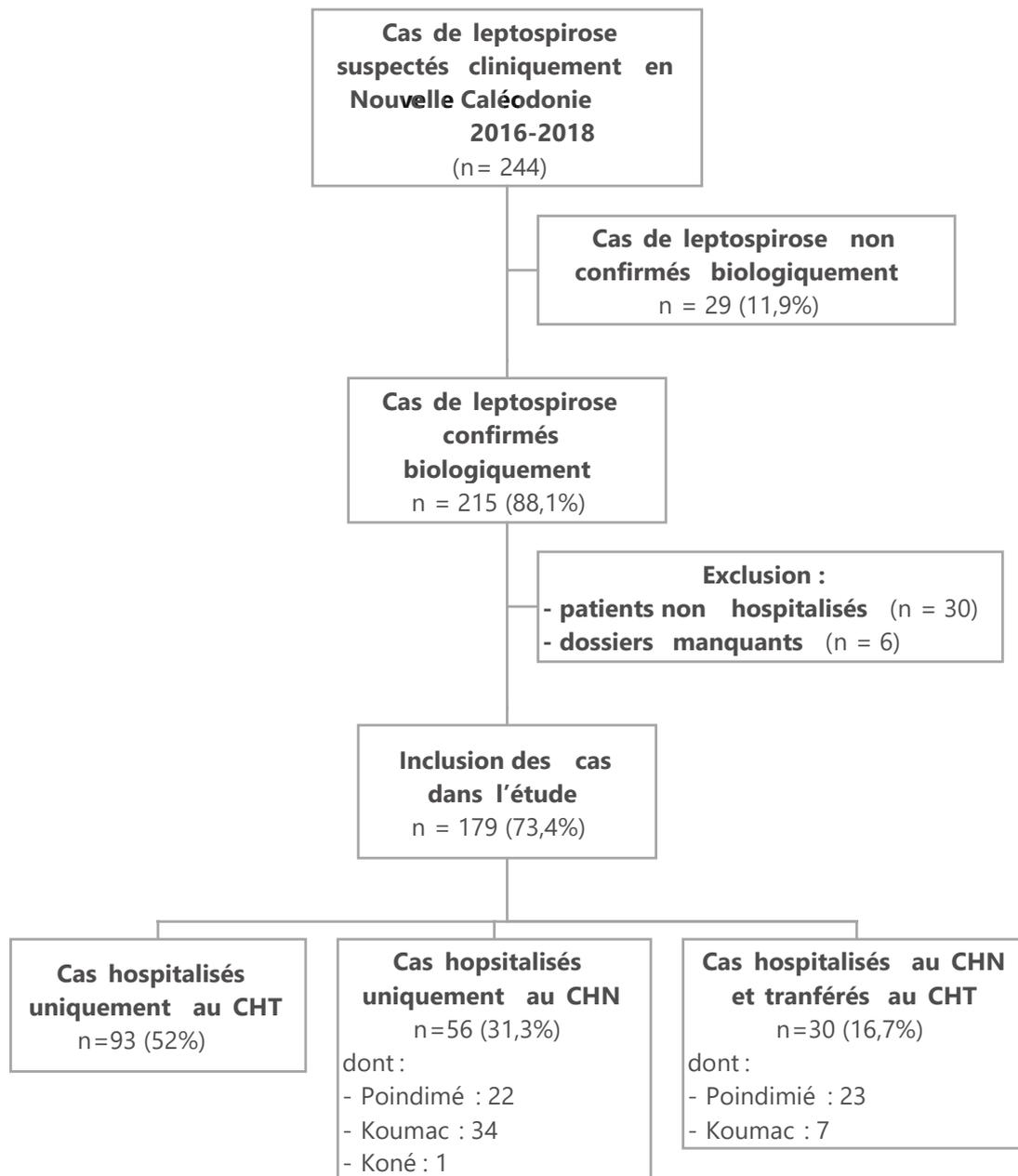
Cette étude respecte l'anonymat des données recueillies.

Un consentement écrit et éclairé des patients a été demandé pour la participation au programme de recherche qui a notamment contribué à la partie prospective de l'étude. Quant aux données rétrospectives, cette prérogative n'a pas été nécessaire, conformément à la loi française sur les études rétrospectives de données anonymisées des patients hospitalisés et des maladies à déclaration obligatoire.

### **III Résultats**

Au total, parmi les 244 cas de leptospirose suspectés en Nouvelle-Calédonie, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2018, seuls 215 cas (88,1%) ont été confirmés biologiquement. Sur les 215 cas de leptospirose confirmés, 185 patients (86,1%) ont été pris en charge en hospitalisation. Les données étaient manquantes pour 6 patients hospitalisés. Notre étude inclut donc 179 patients, soit 83,3% des cas confirmés de leptospirose en Nouvelle-Calédonie pendant cette période (Figure 6).

**Figure 6 : Diagramme de flux.**



Sur les 179 patients, 101 patients (56,4%) ont été hospitalisés en hospitalisation conventionnelle, 71 patients (39,7%) en soins intensifs et 7 patients (3,9%) sont décédés.

L'ensemble des patients décédés étaient hospitalisés en soins intensifs.

## 1 Données épidémiologiques et démographiques

Sur les 179 patients, 93 patients (52%) étaient hospitalisés au CHT, 55 patients étaient initialement hospitalisés à l'hôpital de Poindimié (dont 23 patients (41,8%) transférés au CHT), 41 patients à l'hôpital de Koumac (dont 7 patients (17,1%) transférés au CHT) et 1 patient à l'hôpital de Koné. La répartition des patients selon leur hôpital d'origine et la sévérité de la leptospirose est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des patients selon leur hôpital d'origine et la sévérité de la leptospirose du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2018.

<b>Hôpital de 1ère admission</b> N = 179 (100%)	<b>Patients HC</b> N = 101 (100%)	<b>Patients SI</b> N = 71 (100%)	<b>Patients décédés</b> N = 7 (100%)
CHT N = 93 (52%)	41/93 (40,6%)	46/93 (64,8%)	6/93 (85,7%)
CHN N = 86 (48%)	60/86 (59,4%)	25/86 (35,2%)	1/86 (14,3%)

HC : Hospitalisation conventionnelle

SI : Soins intensifs

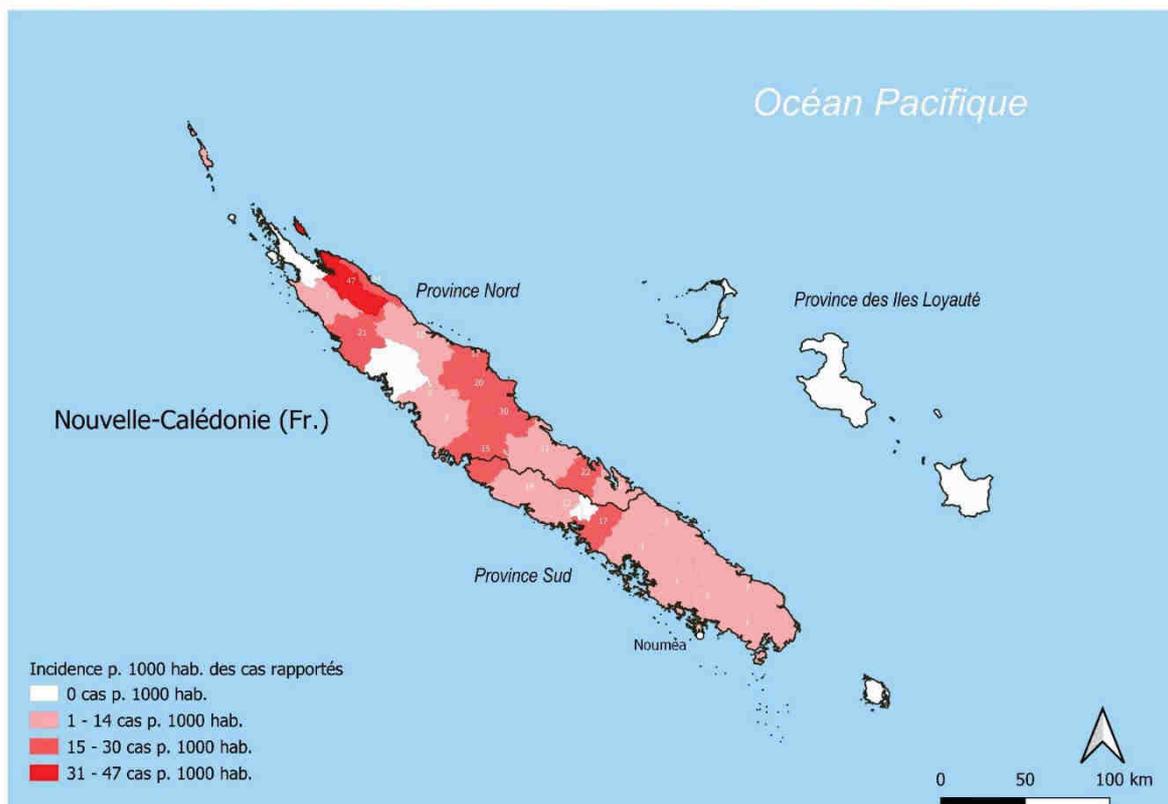
En 2016, 54/179 (30,2%) patients ont été hospitalisé contre 67/179 (37,4%) en 2017 et 58/179 (32,4%) patients en 2018.

La létalité hospitalière des cas de leptospirose diffère selon les années de 1,5% à 7,4%, soit une moyenne de 3,9% (Tableau 2). À noter que la létalité des patients en soins intensifs est supérieure avec un taux de 9%.

**Tableau 2** : Répartition des cas de leptospirose confirmée biologiquement, hospitalisés entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2018 en fonction de leur sévérité par année.

Année	Patients HC N = 101	Patients SI N = 71	Patients décédés N = 7
2016 N = 54	34/54 (63%)	16/54 (29,6%)	4/54 (7,4%)
2017 N = 67	33/67 (49,3%)	33/67 (49,3%)	1/67 (1,4%)
2018 N = 58	34/58 (58,6%)	22/58 (37,9%)	2/58 (3,5%)

**Carte 3** : Nombre de cas rapportés de leptospirose, par commune de résidence, pris en charge en hospitalisation de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie (logiciel QGIS).



Rapportés à la commune de résidence, les patients présentant une leptospirose confirmée dans notre étude étaient en premier lieu résidents de la région de Ouegoa. Puis, du nord vers le sud : à l'est, les régions de Pouebo, Touho, Poindimié, Ponerihouen, Kouaoua ; à l'ouest les régions de Kaala Gomen, Bourail, La Foa.

## 2 Données cliniques et biologiques à l'admission et suivi pendant l'hospitalisation

Les caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans notre étude sont décrites dans le tableau 3.

Tableau 3 : Description des caractéristiques épidémiologiques des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total des cas</b>	<b>Patients HC</b>	<b>Patients SI</b>	<b>Patients décédés</b>
<b>Épidémiologiques :</b> cas renseignés (%)	N = 179	N = 101	N = 71	N = 7
Sexe masculin	126 (73,7%)	69 (68,3%)	52 (73%)	5 (71,4%)
Age : médiane (IQ)	39,2 (23,7-53,3)	32,3 (18,5-47,4)	41,4 (29,1-54,3)	67,1 (47,2-68,3)
<b>Comorbidités :</b>				
- obésité : N = 103 (57,5%)	18/103 (13,5%)	10/45 (8,7%)	7/55 (16,7%)	1/3 (33%)
- diabète : N = 174 (97,2%)	13/142 (9,2%)	4/97 (4,1%)	8/70 (11,4%)	1/7 (14,3%)
- HTA : N = 172 (96,1%)	23/142 (16,1%)	12/96 (12,5%)	10/70 (14,3%)	1/6 (16,7%)

Prise d'un traitement chronique : N =177 (98,9%)	28/177 (15,8%)	19/99 (19,2%)	8/71 (11,3%)	1/7 (14,3%)
<u>Consommation :</u>				
- Tabac : N = 93 (52%)	64/93 (68,8%)	17/36 (47,2%)	45/55 (80%)	2/2 (100%)
- Alcool : N = 78 (43,6%)	42/78 (53,8%)	12/30 (40%)	29/47 (61,7%)	1 /1 (100%)
- Kava : N = 63 (35,2%)	11/63 (17,5%)	2/24 (8,3%)	7/37 (18,1%)	2/2 (100%)

Il existe une grande mixité ethnoculturelle sur le territoire, mais les données sur l'origine des patients n'ont pu être recueillies que dans le bras prospectif. Ainsi sur 63 patients, 52 déclaraient être mélanésiens (kanaks), 4 européens, 1 tahitien, 3 de Wallis et Futuna, 1 asiatique, 1 calédonien et 2 issus d'un mixage ethnique.

Le cadre de vie était principalement tribal pour 96/150 (64%) cas renseignés, contre 35/150 cas urbain (23,3%), 19/150 cas ruraux (12,7%) et 9/150 cas (6%) vivant dans un « squat ».

La présence d'un contact avec des animaux à risque de transmission de la maladie a pu être recueilli pour 85 patients, dont 76 patients (89,4%) déclaraient un contact récent (dans les 30 derniers jours) avec : les chiens (52/85 patients, soit 61,2%), les rats (43/85 patients, soit 50,6%), les chats (31/85 patients, soit 36,5%), les cochons (19/85 patients, soit 22,4%), les cerfs (15/85 patients, soit 17,6%), les chauves-souris (13/85 patients, soit 15,3%), chevaux (9/85 patients, soit 10,6%), bovins (7/85 patients, soit 8,2%).

Les activités à risque de transmission de la leptospirose ont pu être relevées chez 90 patients, dont 85 patients (94,4%) déclaraient pratiquer au moins une de ces activités : marcher pieds

nus (53/90 patients, soit 58,9%), la baignade en eau douce (41/90 patients, soit 45,6%), la pêche (18/90 patients, soit 20%), la chasse (11/90 patients, soit 12,2%). Sur ces 90 patients, 13 (14,4%) affirmaient être en contact avec des déjections de rats, 10 (11,1%) avec des dépôts d'ordures et 5 (5,6%) travailler dans les égouts.

Les principales comorbidités des patients sont l'obésité, le diabète et l'hypertension (Tableau 3).

On retrouve également des antécédents de :

- Rhumatisme articulaire aiguë chez 5 patients en HC,
- Goutte chez 4 patients en HC et un patient en SI,
- Bronchite chronique obstructive chez 6 patients (4 en HC et 2 en réanimation),
- Insuffisance rénale chronique chez 2 patients en SI, non dialysés,
- Hépatite virale chronique chez un patient en SI,
- Troubles psychiatriques chez 4 patients en HC et 2 en SI,
- Grossesse en cours chez une patiente en HC.

Au total, 28 patients (sur 177 patients renseignés) prenaient un traitement au long court comportant au moins un IEC (10/177 patients, soit 5,6%), un ARA2 (8/177 patients, soit 4,5%), un autre antihypertenseur (4/177 patients, soit 2,3%), un bêtabloquant (3/177 patients, soit 1,7%), un antidiabétique oral (6/177 patients, soit 3,4%), un antiagrégant (9/177 patients, soit 5,1%), un anticoagulant (1/177 patients, soit 0,6%), un antipsychotique (2/177 patients, soit 1,1%).

**Tableau 4** : Description des paramètres vitaux, à l'admission et des TA minimales dans les 24 premières heures, chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

<b>Paramètres vitaux</b>	<b>Total des cas</b>	<b>Patients HC</b>	<b>Patients SI</b>	<b>Patients décédés</b>
Cas renseignés (%)	N = 179 Médiane (IQ)	N = 101 Médiane (IQ)	N = 71 Médiane (IQ)	N = 7 Médiane (IQ)
<u>À l'admission</u> :				
- PAS (mmHg) N = 169 (94,4%)	110 (99-122)	112 (104-125)	106 (94-120)	100 (93-135)
- PAD (mmHg) N = 169 (94,4%)	65 (56-75)	66 (58-75)	64 (55-72)	60 (48-102)
- FC (pulsations/min N = 166 (92,7%)	103 (91-118)	99 (85-111)	110 (98-122)	125 (110-126)
- Saturation sans O2 (%) N= 146 (81,6%)	97 (95-98)	97 (95-99)	97 (95-98)	97 (95-99)
- Fréquence respiratoire (/min) N= 51 (28,5%)	31 (27-40)	31 (24-33)	35 (30-40)	NR
- Température (°C) N = 163 (91%)	37,9 (37-39)	38 (37-39)	37,9 (37-38,9)	37 (36,1-37,5)
<u>Minimum dans les 24h suivants</u>				
<u>l'admission</u> :				
- PAS (mmHg) N = 164 (91,6%)	90 (81-100)	93 (85-103)	86 (79-95)	83 (80-100)
- PAD (mmHg) N = 164 (91,6%)	50 (45-58) 24-94	52 (47-58)	49 (40-54)	50 (48-60)

La pression artérielle médiane à l'admission était de 110/65 (Tableau 4). Elle était d'autant plus basse que les cas de leptospirose s'avéraient sévères. La PAM moyenne restait cependant supérieure à 70 mmHg quel que soit le degré de sévérité de la maladie. De même la fréquence cardiaque médiane à l'admission était de 103 bpm, d'autant plus haute que les cas de leptospirose étaient sévères. La médiane de la saturation en oxygène en air ambiant à l'admission était de 97% quel que soit la sévérité de l'atteinte, alors que les cas sévères

présentaient une fréquence respiratoire plus importante avec une médiane de 35/min, contre 31/min pour les cas non sévères.

Quelques soit la sévérité de l'atteinte, après 24h d'hospitalisation la médiane de la PAS baissait de 20 points en moyenne et de la PAD de 15 points en moyenne avec une PAM moyenne inférieure à 70 mmHg, signe d'un collapsus.

**Tableau 5 :** Description des symptômes et signes cliniques à l'admission des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

<b>Symptômes et signes cliniques</b> Cas renseignés (%)	<b>Total des cas</b> N = 179	<b>Patients HC</b> N = 101	<b>Patients SI</b> N = 71	<b>Patients décédés</b> N = 7
- Asthénie : N = 158 (88,3%)	154/158 (97,5%)	85/87 (97,7%)	65/66 (98,5%)	4/5 (80%)
- Déshydratation : N = 54 (30%)	40/54 (76,3%)	11/21 (52,4%)	25/28 (89,3%)	4/5 (80%)
- Myalgies : N = 152 (84,9%)	138/152 (90,8%)	75/85 (88,2%)	58/61 (95%)	5/6 (83%)
- Arthralgies : N = 125 (69,8%)	105/125 (84%)	51/62 (82,3%)	25/30 (83,3%)	4/5 (80%)
- Adénopathies : N = 41 (22,9%)	10/41 (24,4%)	7/17 (41,2%)	1/6 (16,7%)	0/1 (0%)
- <u>Neurologiques</u> :				
▪ troubles de la conscience : N = 146 (81,6%)	11/146 (7,5%)	5/78 (6,4%)	5/56 (8,9%)	1/7 (14,3%)
▪ céphalées : N = 133 (74,3%)	101/133 (75,9%)	69/76 (90,8%)	32/45 (71,1%)	0/2 (0%)
▪ syndrome méningé : N = 111 (62%)	23/111 (20,7%)	12/59 (20,3%)	11/49 (22,4%)	0/3 (0%)
▪ convulsion : N = 175 (97,8%)	4/175 (2,3%)	3/98 (3,1%)	1/70 (1,4%)	0/7 (0%)
▪ signe de localisation : N = 106 (59,2%)	0/106 (0%)	0/46 (0%)	0/54 (0%)	0/6 (0%)

- <u>Cardiologiques</u> :				
▪ douleur thoracique : N = 157 (87,7%)	16/157 (10,2%)	6/88 (6,8%)	10/64 (15,6%)	0/5 (0%)
▪ palpitations : N = 98 (54,7%)	46/98 (46,9%)	15/44 (34%)	29/52 (55,8%)	2/2 (100%)
- <u>Pneumologiques</u> :				
▪ dyspnée : N = 168 (93,8%)	64/168 (38,1%)	15/81 (18,5%)	44/68 (64,7%)	5/7 (71,4%)
▪ toux : N = 145 (81%)	55/145 (37,9%)	28/72 (38,9%)	25/65 (38,5%)	2/6 (33,3%)
▪ expectoration : N = 137 (76,5%)	17/137 (12,4%)	11/68 (10,9%)	6/58 (9%)	0/5 (0%)
- <u>Rénaux</u> : N = 92 (51%)				
▪ polyurie	5/100 (5%)	3/33 (9%)	2/60 (3,3%)	0/7 (0%)
▪ oligurie	59/100 (59%)	26/33 (78,8%)	31/60 (51,7%)	2/7 (28,6%)
▪ anurie	28/100 (28%)	1/33 (3%)	22/60 (36,7%)	5/7 (71,4%)
- <u>Abdominaux</u> :				
▪ douleurs abdominales : N = 133 (74,3%)	60/133 (45,1%)	30/68 (44,1%)	29/59 (49,2%)	1/6 (16,7%)
▪ nausées/ vomissements : N = 101 (56,4%)	61/101 (60,4%)	42/61 (68,9%)	19/39 (48,7%)	0 /1 (0%)
▪ diarrhées : N = 128 (71,5%)	51/128 (39,8%)	30/69 (43,5%)	20/55 (36,4%)	1/4 (25%)
▪ hépatomégalie : N = 59 (33%)	9/59 (15,3%)	2/26 (7,7%)	7/32 (21,9%)	0 /1 (0%)
▪ splénomégalie : N = 51 (28,5%)	11/51 (21,6%)	3/24 (12,5%)	8/27 (29,6%)	0/0 (0%)
- <u>Cutanées</u>				
▪ ictère : N = 157 (87,7%)	58/157 (36,9%)	18/92 (19,6%)	36/69 (52,2%)	4/6 (66,7%)
▪ éruption : N = 87 (48,6%)	5/87 (5,7%)	4/42 (9,5%)	1/41 (2,4%)	0/4 (0%)
▪ plaie : N = 71 (39,7%)	2/71 (2,8%)	1/29 (4,3%)	1/39 (2,6%)	0/3 (0%)
▪ dermabrasion : N = 71 (39,7%)	36/71 (50,7%)	17/29 (58,6%)	18/39 (46,2%)	1/3 (33,3%)
- <u>Ophthalmologiques</u>				
▪ suffus conjonctivales : N = 63 (35,2%)	47/63 (74,6%)	21/30 (70%)	26/33 (78,8%)	0/0 (0%)

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ baisse de l'acuité visuelle : N = 49 (27,4%)</li> <li>▪ douleurs ophtalmiques : N = 51 (28,5%)</li> </ul>	4/49 (8,1%)	1/23 (4,3%)	3/26 (11,5%)	0/0 (0%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Hémorragiques</u> :</li> <li>▪ épistaxis : N = 171 (95,5%)</li> <li>▪ gingivorragie : N = 127 (70,9%)</li> <li>▪ hémoptysie : N = 168 (93,9%)</li> <li>▪ hématurie : N = 150 (83,8%)</li> <li>▪ hématomèse : N = 173 (96,6%)</li> <li>▪ méléna : N = 168 (93,9%)</li> </ul>	6/171 (3,5%)	3/92 (3,3%)	3/69 (4,3%)	0/7 (0%)
	3/127 (2,4%)	0/67 (0%)	3/58 (5,2%)	0/2 (0%)
	33/168 (19,6%)	12/94 (12,8%)	20/67 (29,9%)	1/7 (14,3%)
	26/150 (17,3%)	12/83 (14,5%)	12/61 (19,7%)	2/6 (33,3%)
	6/173 (3,5%)	2/98 (2%)	3/63 (4,8%)	0/7 (0%)
	5/168 (3%)	2/98 (2%)	3/63 (4,8%)	0/7 (0%)

Les symptômes les plus fréquents à l'admission pour l'ensemble des patients étaient l'asthénie (97,5%), les myalgies (90,8%), les arthralgies (84%), les céphalées (75,9%) (Tableau 5). La suffusion conjonctivale était présente chez 47/63, soit 74,6% des cas, mais elle est peu documentée pour les données rétrospectives (au total, seulement 35,2% des cas renseignés). Il en est de même pour les complications suivantes moins documentées mais fréquentes à l'admission : une oligo-anurie était diagnostiquée chez 87/92, soit 94,6% des patients (51% de cas renseignés) et des nausées et vomissements étaient relevés chez 61/101, soit 60,4% des patients (56,4% de cas renseignés).

**Tableau 6 : Bilan biologique à l'admission des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.**

<b>Bilan biologique à l'admission :</b>	<b>Total des cas</b>	<b>Patients HC</b>	<b>Patients SI</b>	<b>Patients décédés</b>
Cas renseignés (%)	N = 179 Médiane (IQ)	N = 101 Médiane (IQ)	N = 71 Médiane (IQ)	N = 7 Médiane (IQ)
<b>Hémogramme :</b>				
- Hémoglobine (g/dL) : N = 177 (98,9%)	13 (11,8-14,1)	13,3 (12,3-14,3)	12,2 (10,8-13,9)	12,2 (10,7-15,6)
- Leucocytes (G/L) : N = 177 (98,9%)	10 (7,8-13,8)	9,5 (7,3-12,1)	10,9 (8,4-13,9)	15,77 (9-22,9)
- Plaquettes (G/L) : N = 177 (98,9%)	79 (37-124)	115 (72-157)	46 (21-80)	22 (12-47)
<b>Biochimie :</b>				
- Na <sup>+</sup> (mmol/L) : N = 175 (97,8%)	135 (132-138)	135 (133-139)	135 (132-138)	135 (127-139)
- K <sup>+</sup> (mmol/L) : N = 175 (97,8%)	3,6 (3,3-3,9)	3,6 (3,2-3,9)	3,6 (3,3-4)	4,2 (3,7-4,5)
<b>Fonction rénale :</b>				
- Urée (mmol/L) : N= 174 (97,2%)	6,8 (4,5-13,3)	5,35 (4-7,6)	10,9 (5,9-17,4)	21,7 (19,6-31,7)
- Créatininémie (µmol/L) : N= 176 (98,3%)	122,5 (87-215,5)	99 (76-131)	196 (112-419)	447 (425-642)
- Clairance MDRD (L/min) : N = 171 (95,5%)	49 (18-82)	73 (45-108)	23,5 (11-57)	9 (8-12)
CRP (mg/L) : N =171 (95,5%)	208 (141-285)	184 (118-245)	250 (189-322)	442 (309-508)
<b>Bilan hépatique :</b>				
- ASAT (UI/L) : N = 176 (98,3%)	70 (38-125)	54 (34-90)	79 (53-152)	194 (71-399)
- ALAT (UI/L) : N= 176 (98,3%)	49 (32-76)	47 (30-68)	51 (36-76)	80 (33-151)
- GGT (UI/L) : N = 167 (93,3%)	60 (34-111)	58 (30-94)	60 (36-124)	86 (54-174)
- PAL (UI/L) : N =134 (74,9%)	115 (88-154)	115 (85-165)	113 (88-140)	201 (97-215)
- Bilirubine totale (µmol/L) : N = 169 (94,4%)	25 (15-60)	18 (13-432)	52 (23-176)	95 (52-223)

Lipase (UI/L) : N = 115 (64,2%)	52 (20-97)	40 (20-84)	58,5 (18-142)	72 (19-357)
CPK (UI/L) : N = 97 (54,2%)	446 (171-1367)	235 (107-707)	841 (202-2569)	1072
Troponine (µg/L) : N= 83 (46,4%)	86,1 (22,3-419)	11,7 (3,1-64,7)	98,1 (31,2-1058,4)	373,6 (154-10850,3)

Une thrombopénie était présente à l'admission chez 144/173 patients (83,2%) dont 69/99 (69,7%) patients en hospitalisation conventionnelle, 68/71 (95,8%) patients en soins intensifs, ainsi que chez les 7 patients décédés (100%).

**Tableau 7** : Valeurs extrêmes des données biologiques au cours de l'hospitalisation des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

<b>Valeurs biologiques extrêmes au cours de l'hospitalisation :</b> Cas renseignés (%)	<b>Patients HC</b> N = 101	<b>Patients SI</b> N = 71	<b>Patients décédés</b> N = 7
<b>Hémogramme :</b>			
- Hémoglobine mini (g/dL) : N = 177 (98,9%)	9,5	6,7	10,5
- Leucocytes maxi (G/L) : N = 177 (98,9%)	23,2	23	29,7
- Plaquettes mini (G/L) : N = 177 (98,9%)	13	8	11
<b>Biochimie :</b>			
- K+ (mmol/L) : N = 175 (97,8%)	2	2,4	3,6
<b>Fonction rénale :</b>			
- Urée maxi (mmol/L) : N= 174 (97,2%)	33,2	47,8	51,4
- Créatininémie maxi (µmol/L) : N= 176 (98,3%)	680	892	858
- Clairance MDRD maxi (L/min) : N = 171 (95,5%)	10	5	6
CRP maxi (mg/L) : N =171 (95,5%)	502	515	605
<b>Bilan hépatique :</b>			
- ASAT maxi (UI/L) : N = 176 (98,3%)	456	337	204

- ALAT maxi (UI/L) : N= 176 (98,3%)	1214	153	303
- Bilirubine totale maxi ( $\mu\text{mol/L}$ ) : N = 169 (94,4%)	438	615	335
Lipase maxi (UI/L) : N = 115 (64,2%)	572	1168	5658
CPK maxi (UI/L) : N = 97 (54,2%)	1897	1897	1072
Troponine maxi ( $\mu\text{g/L}$ ) : N= 83 (46,4%)	232	37211,4	16060,7

Au total, 111/179 patients (62%) ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire à leur admission ou pendant leur hospitalisation, dont 49/111 (44,1%) étaient normales, 39/111 (35,2%) objectivaient un syndrome interstitiel, 9/111 (8,1%) un syndrome alvéolaire diffus et 14/111 (12,6%) une autre anomalie.

Seul 20 TDM thoraciques ont été réalisées, dont 11 objectivaient des images en faveur d'une alvéolite hémorragique.

**Tableau 8** : Répartitions des sérogroupes de *Leptospira interrogans* et leptospirémie des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

	Total des cas N = 179 (100%)	Patients HC N = 101 (100%)	Patients SI N = 71 (100%)	Patients décédés N = 7 (100%)
Sérogroupe (sérovars) : N = 133/179 (74,3%)				
- <i>icterohaemorrhagiae</i> ( <i>icterohaemorrhagiae</i> )	73 (40,7%)	36 (35,6%)	32 (45,1%)	5 (71,4%)
- <i>pyrogenes</i>	30 (16,8%)	20 (19,8%)	10 (14,1%)	0 (0%)
- <i>australis</i>	17 (9,5%)	11 (10,9%)	5 (7%)	1 (14,3%)
- <i>ballum</i>	7 (3,9%)	5 (5%)	2 (2,8%)	0 (0%)
- <i>pomona</i>	4 (2,2%)	1 (1%)	3 (4,2%)	0 (0%)

- copenhageni (icterohaemorrhagiae)	1 (0,6%)	0 (0%)	1 (1,4%)	0 (0%)
- canicola	1 (0,6%)	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
- ND	46 (25,7%)	27 (26,7%)	18 (25,4%)	1 (14,3%)
Leptospirémie (leptospores/mL) médiane (IQ) : N = 154/179 (86%)	191 (29-1220)	138 (23-848)	278 (33-3910)	1700 (742-9110)

Le sérotype dominant dans notre étude était *L. icterohaemorrhagiae* présent chez 73/133 patients (54,9%) et 5/6 patients décédés (83,3%) chez qui le sérotype a pu être déterminé (Tableau 8).

La médiane de la leptospirémie était d'autant plus élevée que la leptospirose s'avérait sévère.

La leptospirémie maximales dosées respectivement à 22.806 ; 90.900 et 51.900 leptospores/mL pour les patients en hospitalisation conventionnelle, les cas en soins intensifs et les cas décédés.

### 3 Données sur la prise en charge pendant l'hospitalisation

Tableau 9 : Prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

Prise en charge thérapeutique	Total des cas	Patients HC	Patients SI	Patients décédés
Cas renseignés (%)	N = 179	N = 101	N = 71	N = 7
Délais : J1 des symptômes et l'admission en hospitalisation : N = 144 (80,4%)	3 (2-5)	3 (1,5-4)	3 (2-5)	2 (1-4)

Délais : J1 des symptômes et mise en place d'une antibiothérapie : N = 163 (91%)	3 (2-5)	3 (2-5)	4 (2-5)	2 (1-4)
Présence d'une antibiothérapie initiale : N = 134 (74,9%)	67/134 (50%)	27/77 (35,1%)	36/50 (72%)	4/7 (57%)
Antibiothérapie adaptée au traitement de la leptospirose : 177 (98,9%)	177/177 (100%)	99/99 (100%)	71/71 (100%)	7/7 (100%)
<u>Thérapeutique :</u>				
- oxygénothérapie : 177 (98,9%)	70/177 (39,5%)	18/99 (18,2%)	46/71 (64,8%)	6/7 (85,7%)
- ventilation mécanique : 179 (100%)	37/179 (20,7%)	2/101 (2%)	29/71 (40,8%)	6/7 (85,7%)
- intubation : 178 (99,4%)	27/178 (15,2%)	0/101 (0%)	21/71 (29,6%)	6/6 (100%)
- remplissage : 173 (96,6%)	146/173 (84,4%)	69/95 (72,6%)	70/71 (98,6%)	7/7 (100%)
- amines : 177 (98,9%)	62/177 (35,2%)	4/100 (4%)	51/70 (72,9%)	7/7 (100%)
- cathéter central : 176 (98,3%)	62/176 (35,2%)	3/99 (3%)	52/70 (74,3%)	7/7 (100%)
- diurétique : 177 (98,9%)	19/177 (10,7%)	4/100 (4 %)	13/70 (18,6%)	2/7 (28,6%)
- corticothérapie : 177 (98,9%)	49/177 (27,7%)	36/101 (35,6%)	11/70 (15,7%)	2/6 (33,3%)
- transfusion CGR : 179 (100%)	23/179 (12,8%)	0/101 (0%)	20/71 (28,2%)	3/7 (42,9%)
- transfusion CPA : 179 (100%)	18/179 (10,1%)	0/101 (0%)	16/71 (22,5%)	1/7 (14,3%)
- transfusion Ig IV	3/179 (1,7%)	0/101 (0%)	2/71 (2,8%)	1/7 (14%)
- dialyse continue : 177 (98,9%)	31/177 (17,5%)	1/99 (1%)	23/71 (32,4%)	7/7 (100%)
Durée d'hospitalisation : médiane (IQ) N = 172 (96,1%)	6 (5-10)	5 (3-6)	10 (7-17)	3 (2-12)

Une antibiothérapie était présente dans 50% des cas avant l'entrée en hospitalisation, instaurée par les médecins généralistes libéraux ou les dispensaires (Tableau 9). Le délai entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie et l'admission en hospitalisation était comparable pour l'ensemble des patients. Une antibiothérapie a été rapidement mise en place au cours de l'hospitalisation avec un délai médian quasiment identique à celui entre l'apparition des symptômes et l'admission en hospitalisation.

L'antibiothérapie choisie était pour l'ensemble des patients une antibiothérapie efficace sur les leptospires. Dans les hôpitaux de la Province Nord, un protocole d'instauration progressive de l'amoxicilline a été administré à 55 des 79 cas renseignés (6 cas non renseignés) soit 69,6% de leurs patients, dont 44/54 patients (81,5%) des patients en hospitalisation conventionnelle, 11/24 patients (45,8%) transférés en soins intensifs à Nouméa. Ce protocole n'avait pas été administré au seul patient décédé provenant des hôpitaux du CHN.

Les différentes thérapeutiques de suppléances d'organes sont présentées dans le (Tableau 9). Les 23 patients présentant une leptospirose sévère ont nécessité une transfusion de CGR avec une médiane de 3 CGR (1-7) pour les patients décédés et de 2 CGR (0-5) pour les patients en soins intensifs. 3 patients (2 en SI et 1 patient décédé) ont bénéficié d'une transfusion d'immunoglobulines.

Au total, 31/179 patients ont bénéficié d'une dialyse continue dans le cadre d'une insuffisance rénale aiguë sévère. 7/71 des patients hospitalisés en soins intensifs, ont bénéficié également d'une dialyse intermittente. Aucune dialyse péritonéale n'a été réalisée.

La durée médiane d'hospitalisation en réanimation des patients ayant fait au moins un séjour en réanimation est de : 6 (3-10) jours. Pour les patients décédés la durée médiane d'hospitalisation en réanimation est de 3 (2-11) jours.

## 4 Complications pendant l'hospitalisation

### 4.1 Données générales

Les principales complications observées pendant le séjour en hospitalisation des patients atteints d'une leptospirose sont récapitulées dans le tableau 10.

Tableau 10 : Complications observées chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement. Répartition des cas en hospitalisation conventionnelle (HC), en soins intensifs (SI) et patients décédés.

<b>Complications de la leptospirose</b> Cas renseignés (%)	<b>Total des cas</b> N = 179	<b>Patients HC</b> N = 101	<b>Patients SI</b> N = 71	<b>Patients décédés</b> N = 7
<u>Cardio-vasculaire</u> :				
- Collapsus : N = 176 (98,3%)	132/176 (75%)	60/98 (61,2%)	65/71 (91,5%)	7/7 (100%)
- Choc cardiogénique : N = 177 (98,9%)	62/177 (35,2%)	4/100 (4%)	51/70 (72,9%)	7/7 (100%)
- Myocardite : N = 116 (64,8%)	23/116 (19,8%)	1/60 (1,7%)	19/53 (35,8%)	3/3 (100%)
- Arythmie : N = 138 (77,1%)	31/138 (22,4%)	1/70 (1,4%)	23/61 (37,7%)	7/7 (100%)
<u>Rénale</u> :				
- Insuffisance rénale aiguë KDIGO stade 1 : N = 176 (98,3%)	88/176 (50%)	29/98 (29,6%)	52/71 (73%)	7/7 (100%)
- Insuffisance rénale aiguë KDIGO stade 3 : N = 176 (98,3%)	49/176 (27,8%)	6/98 (6,1%)	26/71 (36,6%)	7/7 (100%)
<u>Pulmonaire</u> :				
- Alvéolite hémorragique : N = 167 (93,3%)	46/167 (27,6%)	7/96 (7,3%)	36/68 (52,9%)	3/3 (100%)
- SDRA : N = 174 (97,2%)	27/174 (15,5%)	0/100 (0%)	23/70 (32,9%)	4/4 (100%)

<u>Hépatique</u> :				
- Hépatite cytolitique : N = 175 (97,8%)	9/175 (5,1%)	4/97 (4,1%)	1/71 (1,4%)	4/7 (57,1%)
- Insuffisance hépato-cellulaire : N =170 (95%)	17/170 (10%)	0/94 (0%)	11/70 (15,7%)	6/6 (100%)
- Cholestase ictérique sévère (>100 µmol/L) : N = 172 (96,1%)	53/172 (30,8%)	9/94 (9,6%)	38/71 (53,5%)	6/7 (85,7%)
Pancréatite : N = 125 (69,8%)	25/125 (20%)	5/60 (8,3%)	15/58 (25,9%)	5/7 (71,4%)
Rhabdomyolyse : N =107 (59,8%)	36/107 (33,6%)	9/69 (17%)	24/51 (47%)	3/3 (100%)
Méningite : N = 170 (95%)	2/170 (1,2%)	1/101 (1%)	1/69 (1,4%)	0/0 (0%)
Dysfonction multi-organe : N = 178 (99,4%)	40/178 (22,5%)	1/100 (1%)	32/71 (45%)	7/7 (100%)
Hémorragies sévères : N = 177 (98,9%)	15/177 (8,5%)	0/101 (0%)	13/70 (20,4%)	2/6 (33,3%)
Réaction de Jarisch Herxheimer : N =68 (38%)	26/68 (38,2%)	15/46 (32,6%)	10/21 (47,6%)	1/1 (100%)
<u>Hémato-Immunologique</u> :				
- Thrombopénie : N = 162 (90,5%)	162/177 (90,5%)	85/99 (85,9%)	70/71 (98,6%)	7/7 (100%)
- Thrombopénie sévère (< 20 G/L) : N = 176 (98,3%)	43/176 (24,4%)	11/119 (9,2%)	27/50 (54%)	5/7 (71,4%)
- Anémie sévère (< 8g/dL) : N = 177 (98,9%)	26/177 (14,7%)	1/99 (1%)	21/71 (29,6%)	4/7 (57%)
Infections nosocomiales : N = 176 ( 98,3%)	19/176 (10,8%)	0/99 (0%)	17/71 (23,9%)	2/6 (33,3%)

**Tableau 11** : Calcul de la létalité en fonction des différentes complications observées chez les patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement.

Complications de la leptospirose	Nombre total de cas	Létalité calculée
<u>Cardiaque</u> :		
- Choc cardiogénique	62/177	11,3%
- Myocardite	23/116	13% à 25,9%
- Arythmie	31/138	22,6%

Insuffisance rénale aiguë KDIGO stade 3	49/176	14,3%
<u>Pneumologique</u> :		
- Alvéolite hémorragique	46/167	6,5% à 14%
- SDRA	27/174	14,8% à 23,3%
<u>Hépatique</u> :		
- Hépatite cytolytique	9/175	44,4%
- Insuffisance hépato-cellulaire	17/170	35,3% à 38,8%
- Cholestase ictérique sévère	53/172	11,3%
Dysfonction multi-organe	40/178	17,5%
Hémorragies sévères	15/177	13,3% à 18,75%
Thrombopénie sévère	43/176	11,6%
Infections nosocomiales	19/176	10,5% à 15%

#### 4.2 Complications par organe

Des complications moins fréquentes ainsi que certaines complications mentionnées dans le tableau 9 sont décrites ci-dessous par appareil.

- Cardio-vasculaires
  - Deux cas d'arrêt cardio-respiratoire récupérés ont été observés chez des patients de 41 et 44 ans *à priori* sans antécédent.
  - Une cardiopathie ischémique ainsi qu'une AOMI ont été découvertes pendant l'hospitalisation chez une patiente diabétique, hypertendue. Celle-ci a bénéficié d'un triple pontage.

- Un patient sans antécédent a présenté un pic hypertensif pendant son séjour en hospitalisation et deux hypertensions artérielles de novo ont été diagnostiquées.
- Une découverte de valvulopathie rhumatismale lors de l'hospitalisation chez un patient de 41 ans sans antécédent reporté dans le dossier.
- Un cas d'anévrisme de l'aorte abdominale préexistant chez un patient de 82 ans atteint d'une BPCO, se compliquant d'une nécrose des extrémités des doigts de pieds pendant l'hospitalisation.
- Un patient de 65 ans sans antécédent connu, secondairement décédé, a présenté une nécrose des extrémités et de la gencive dans un contexte de défaillance multi-viscérale et de septicémie à point de départ pulmonaire et cutané.
- Un cas d'ischémie myocardique fonctionnelle secondaire à un sepsis chez un patient de 43 ans sans antécédent.

- Neurologiques

- Deux cas de méningites positives à la leptospirose ont été diagnostiquées. Le premier cas est un enfant de 11 ans. La ponction lombaire révélait une pleiocytose à 367 cellules/mm<sup>3</sup>, une normoglycorachie et une hyperprotéinorachie à 0,6 g/L, sans germe retrouvé à la culture. L'IRM cérébrale était normale. L'enfant a d'abord été traité pour une méningite herpétique avant l'instauration d'une antibiothérapie efficace contre la leptospirose. Pendant l'hospitalisation, il a présenté des crises épileptiques non compliquées et des hallucinations principalement visuelles. Le 2<sup>ème</sup> cas de méningite a été observé chez un patient de 54 ans traité pour une BPCO. À son admission, ce patient présentait un

Glasgow altéré à 12 et un méningisme. L'IRM cérébrale était en faveur d'une méningite diffuse. Le patient a été traité par une antibiothérapie de type C3G. La ponction lombaire réalisée 18 jours post début de l'antibiothérapie, est revenue négative.

- Un patient de 39 ans, à priori sans antécédent, confus dès son admission, a présenté pendant son séjour des épisodes d'hallucinations auditives et visuelles isolés rapidement régressifs. Aucune imagerie cérébrale ou ponction lombaire n'ont été réalisées.
- Un patient de 68 ans, diabétique, avec une cardiopathie sous anticoagulant, a présenté un d'AVC ischémique capsulaire interne bilatéral pendant son hospitalisation.
- Quatre cas de neuropathies de réanimation ont été décrits.
- Un cas de névralgie d'Arnold est survenu pendant l'hospitalisation.
- Un seul cas d'insomnie a été répertorié.
- Aucun cas de Guillain Barré n'a été observé pendant notre période d'étude sur 178 cas renseignés (99,4%).

- Pneumologiques

En plus des 46 cas d'alvéolite hémorragique, et des 27 cas de SDRA, trois complications pulmonaires ont été répertoriées :

- Un patient de 29 ans, sans antécédent hormis un tabagisme actif, a été pris en charge en réanimation pour une leptospirose sévère avec une défaillance multiviscérale (insuffisance rénale aiguë, alvéolite hémorragique, myocardite, insuffisance hépato-cellulaire, pancréatite). Une embolie pulmonaire bilatérale segmentaire inférieure, survenue pendant son séjour, a compliqué ce tableau de défaillance d'organes.

- Une patiente de 41 ans, aux antécédents d'asthme a présenté une atélectasie pulmonaire unilatérale secondaire à une hémorragie intra-alvéolaire compliquée d'un SDRAA et d'une PAVM.
- Une décompensation d'asthme est survenue chez un patient asthmatique connu.

Les pneumopathies secondaires sous ventilation sont décrites plus loin.

- Digestives

- Trois cas d'ischémie digestive sont survenus au cours de l'hospitalisation : une ischémie mésentérique (patient de 46 ans tabagique) et deux ischémies coliques (un 1<sup>er</sup> cas chez la patiente de 41 ans présentant une leptospirose sévère avec une défaillance multiviscérale et une embolie pulmonaire, et un 2<sup>ème</sup> cas chez un patient de 70 ans diabétique, hypertendu qui décèdera secondairement). Ces trois cas d'ischémie digestive se sont tous compliqués d'une transformation hémorragique avec hémorragie digestive massive, nécessitant la transfusion de CGR, et d'une péritonite puis d'une septicémie à point de départ digestif.
- Deux cas de cholécystite alithiasique ont été diagnostiqués pendant l'hospitalisation.
- Deux patients ont présenté un iléus non compliqué.
- Un cas d'anguillulose dans les selles a été découvert lors de son séjour.
- Un patient a développé une gastrite.

- Endocrinologiques

- Un diabète de type 2 a été découvert chez un patient de 52 ans, tabagique, non obèse.

- Deux décompensations de diabète de type 2 (un patient non traité et un patient sous antidiabétiques oraux) sont survenues pendant l'hospitalisation.

- Gynécologiques

Une infection gynécologique de type ovarite ou salpingite a été évoquée chez une patiente.

- Cutanées

Différentes complications cutanées ont été observées chez des patients :

- Un cas d'impétigo,
- Un cas de furonculose,
- Deux cas d'herpès buccal,
- Un cas d'escarre sacré.

- Ophthalmologiques

Aucun cas d'uvéite n'a été recensé ou observé pendant notre période d'étude sur 167 patients renseignés (93,3%).

- Hématologiques

- Un pic monoclonal de 10 g/L, chez un homme de 52 ans sans antécédent, a été découvert fortuitement avec au myélogramme une plasmocytose à 4%.

- Aucun cas de CIVD, de syndrome d'activation macrophagique, de microangiopathie thrombotique ou de syndrome hémolytique et urémique n'a été recensé ou observé pendant notre période d'étude.

- Hémorragiques

Dans notre étude nous avons eu 15 cas (8,5%) d'hémorragies sévères dont 9 cas (60%) dans un contexte d'hémorragie intra-alvéolaire avec SDRAA, sans autre extériorisation de sang retrouvée, 3 cas d'ischémie digestive (20%) compliquée d'une hémorragie digestive et 3 cas (20%) d'étiologie indéterminée.

- Réaction de Jarisch Herxheimer

Au total, 26 réactions de Jarisch Herxheimer sur 68 cas renseignés ont été suspectées lors de l'initiation d'une antibiothérapie, dont 8/93 cas (8,6%) diagnostiqués au CHT de Nouméa et 18/56 cas (32,1%) diagnostiqués dans les hôpitaux de la Province Nord.

- iatrogènes

- Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire est survenue secondairement à l'introduction d'aminosides et à l'injection de produits de contraste, dans un contexte d'hypovolémie.
- Un cas d'éruption cutanée post antibiothérapie par amoxicilline a été notifié.
- Une réaction anaphylactique est survenue suite à la transfusion de plaquettes.

- Un cas de pneumothorax et 2 cas d'hématome sont survenus suite à la pose d'une voie veineuse centrale.
- Un cas d'aphonie post extubation a été recensé.
  - Infections nosocomiales
- Dix-sept cas de PAVM ont été diagnostiqués soit 45,9% des patients mis sous ventilation mécanique. Les différents germes retrouvés sont : 2 infections à *Pseudomonas Aeruginosa*, 2 infections à *Acinobacter*, 2 infections à *Enterobacter Cloacae*, 1 infection à *Citrobacter Koseri*.
- Trois septicémies à point de départ digestif ont été diagnostiquées. Ces septicémies sont survenues sur une péritonite secondaire à une ischémie digestive de transformation hémorragique.
- Trois septicémies à point de départ cutané sur un cathéter sont survenues.
- Une infection urinaire non compliquée a été diagnostiquée pendant l'hospitalisation.

## **IV Discussion**

Nous avons réalisé une étude, principalement rétrospective, décrivant des différentes complications observées chez les patients hospitalisés dans le système hospitalier public en Nouvelle-Calédonie de janvier 2016 à décembre 2018 inclus pour une leptospirose confirmée. Les principales complications observées dans notre étude sont : la thrombopénie (162/177 patients, soit 90,5% des cas), le collapsus (132/176 patients, soit 75% des cas) et l'insuffisance

rénale aiguë (88/176 patients, soit 50% des cas) qui peuvent rapidement évoluer vers une thrombopénie sévère (43/176 patients, soit 24,4% des cas), un choc cardiogénique (62/177 patients, soit 35,2% des cas) et une insuffisance rénale aiguë stade KDIGO 3 (49/176 patients, soit 27,8% des cas) qui nécessitent une prise en charge lourde en soins intensifs avec des thérapeutiques de suppléance (dialyse, drogues vasoactives, transfusion).

Les complications pneumologiques de type alvéolite hémorragique évoluant vers un syndrome de détresse respiratoire étaient moins représentées dans notre étude (46/167 patients, soit 27,6% des cas et 27/174 patients, soit 15,5% des cas) en comparaison avec la littérature. Ceci peut s'expliquer en partie par un possible sous-diagnostic dans notre étude.

Des complications moins bien décrites dans la littérature avaient pourtant une incidence importante dans notre étude, comme la cholestase ictérique sévère (53/172 des patients, soit 30,8% des cas), la myocardite (23/116 patients, soit 19,8% des cas), l'hémorragie sévère (15/177 patients, soit 8,5% des cas). Ces complications ont été démontrées dans certaines études comme des facteurs de risque de mortalité.

## 1. Épidémiologie et socio-démographie

### 1.1 Épidémiologie

Les résultats épidémiologiques sont comparables à ceux décrits dans la littérature scientifique en Océanie (20,39,50) et ailleurs dans le monde (29,51) : il s'agit de patients jeunes

(médiane de 39,2 ans) majoritairement de sexe masculin (126/179 patients, soit 73,7% des cas).

Dans notre étude la présentation de la maladie semblait plus sévère chez les patients plus âgés (médiane d'âge de 32,3 ans en HC vs 41,4 ans en SI et 67,1 ans pour les patients décédés). Les patients atteints de formes sévères de leptospirose semblaient plus souvent présenter des comorbidités de type : obésité, diabète, hypertension et consommaient plus fréquemment de l'alcool, du tabac et du kava. Ces tendances sont également décrites dans d'autres études (28,29), notamment celle réalisée par l'équipe de Tubiana *et coll.* sur la recherche des facteurs de risques de sévérité de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie (20), avec une corrélation statistiquement significative retrouvée uniquement pour la consommation de tabac.

## 1.2 Données socio-démographiques

Les facteurs de risques décrits principalement dans les données prospectives, sont classiquement ceux décrits dans la littérature (2,39,50). D'une part on retrouve le contact avec un environnement à risques, favorisé par le mode de vie tribal (96/150 patients, soit 64% des cas) dont les principaux risques sont la marche pieds nus, la baignade en eau douce et la chasse. D'autre part le contact avec les animaux à risques dont les rats (43/85, soit 50,6% des patients) présents aussi bien dans les milieux urbains, ruraux que tribaux, les animaux domestiques comme les chiens (52/85, soit 68,4% des patients) et les chats (31/85, soit 40,8% des patients), souvent errants dans les tribus, les animaux d'élevage (bovins, cochons) et les animaux sauvages (cerfs, chauves-souris).

Les données sur le mode d'activité des patients étaient peu nombreuses. Nous n'avons pas pu décrire les facteurs de risques liés à l'activité professionnelle (d'autant que la majorité des patients vivant en tribu se sont déclarés sans activité), qui jouent cependant un rôle dans le risque d'exposition, avec la présence d'activités agricoles, d'élevages et d'exploitation de mines.

Parmi les patients hospitalisés pour une leptospirose, 86/179 (48%) des patients hospitalisés provenaient de la Province Nord, contre 93/179 (52%) pour la Province Sud. Or la densité de population est bien moins importante en Province Nord, qui représente 18,4% de la population totale de la Nouvelle-Calédonie contre 74,8% pour la Province Sud. Le mode de vie principalement tribal de la Province Nord pourrait en partie expliquer cette différence d'incidence de la leptospirose sur la Grande Terre.

Comparativement, aucun patient en provenance des Iles Loyautés n'a été hospitalisé, ce qui correspond à l'étude épidémiologique de 2001 à 2005 en Nouvelle-Calédonie basée sur les cas de la leptospirose diagnostiqués par l'Institut Pasteur (39). Dans notre étude, les patients de la province Nord semblaient présenter moins de cas de leptospirose sévère que les patients de la province Sud (respectivement 30/86 soit 34,8% vs 41/93 soit 44%), ce qui n'avait jamais été recherché, ni décrit dans la littérature. Il serait intéressant de confirmer cette hypothèse, et de rechercher les facteurs de sévérité de leptospirose chez les patients de la province Sud comparés aux patients de la province Nord. Le mode de vie occidentalisé à Nouméa, avec une population plus âgée avec des comorbidités plus fréquentes est un élément pouvant expliquer cette différence. La plus grande expérience des cliniciens du Nord en matière de leptospirose

et/ou l'utilisation précoce d'un protocole d'instauration progressive d'une antibiothérapie en province Nord pourrait expliquer la proportion plus faible de formes sévères. Il est également possible que les populations régulièrement exposées aux leptospires aient développé une forme d'immunité partiellement protectrice (2).

## 2. Présentation clinique et biologique de la leptospirose et sévérité

Nos résultats sur la présentation clinique des patients à l'admission sont comparables à ceux décrits dans la littérature (20,29,51). Dans notre étude, les symptômes les plus fréquents à l'admission pour l'ensemble des patients étaient l'asthénie (154/158, soit 97,5% des patients), les myalgies (138/152, soit 90,8% des patients), les arthralgies (105/125, soit 84% des patients), les céphalées (101/133, soit 75,9% des patients).

La suffusion conjonctivale et l'oligo-anurie sont des symptômes peu décrits dans la partie rétrospective de notre étude, alors qu'ils étaient très fréquemment retrouvés sur notre sous-groupe de patients recrutés de manière prospective. Ils représentaient respectivement 47/63, soit 74,6% des patients (pour 35,2% de cas renseignés) et 87/92, soit 94,6% des patients (pour 51% cas renseignés).

Les symptômes plus fréquemment présents à l'admission lors d'une leptospirose sévère par rapport à une leptospirose non sévère sont : une dyspnée (44/68, soit 64,7% en SI vs 15/81, soit 18,5% en HC), un ictère (36/69, soit 52,2% en SI vs 18/92, soit 19,6% en HC), une anurie (22/60 soit 36,7% en SI vs 1/33, soit 3% en HC), une hémoptysie (20/67, soit 29,9% en SI vs

12/94, soit 12,8% en HC). L'ensemble de ces symptômes ont été décrits comme des facteurs de risque de sévérité de leptospirose dans la littérature (27–29).

Sur le plan biologique, les marqueurs de l'inflammation comme les leucocytes et la CRP sont d'autant plus élevés à l'admission que la leptospirose est sévère. Ainsi une CRP au-dessus de 250 semblait plus en faveur d'une leptospirose sévère aux vues des médianes et interquartiles respectivement des patients en hospitalisation conventionnelle, en soins intensifs et des patients décédés : 184 (IQ 118-245) ; 250 (IQ 189-322) ; 442 (IQ 309-508). L'étude n'étant que descriptive, aucun test de comparaison n'a été mené.

Le sérotype *L. icterohaemorrhagiae* était majoritaire dans notre étude et représente 73/179 (40,7%) des cas (et 73/133, soit 54,9% des cas renseignés). Les autres sérotypes représentés en Nouvelle-Calédonie sont : *L. pyrogenes* (30/179, soit 16,8% des cas), *L. australis* (17/133, soit 9,5% des cas), *L. ballum* (7/133, soit 3,9% des cas) et *L. pomona* (4/133, soit 2,2% des cas) ; 46/179 (25,7% des cas) n'étant pas déterminés. Il existe une stabilité dans le temps, dans la répartition des différents sérotypes en Nouvelle-Calédonie (39).

L'incidence de *L. icterohaemorrhagiae* est plus importante pour les formes sévères de la leptospirose. Ce sérotype est responsable de 5/7 (71,4%) des infections des patients décédés (83,3% des cas renseignés) et de 32/71 (45,1%) des infections des patients en soins intensifs (66% des cas renseignés). Tubiana *et coll.* (20) ont montré que le sérotype *icterohaemorrhagiae* est un facteur de risque de sévérité en Nouvelle-Calédonie.

Tubiana *et coll.* (20) ont également démontré une association statistiquement significative entre leptospirémie et sévérité de la maladie. Dans notre étude, la médiane de la leptospirémie

est d'autant plus élevée que la maladie est sévère (138 leptospires/mL chez les patients en HC versus 278 chez les patients de SI et 1700 chez les patients décédés). Aucun patient avec une leptospirémie inférieure à 742/mL n'est décédé.

Les patients atteints de formes sévères de leptospirose semblaient avoir plus souvent une antibiothérapie initiée avant leur admission au CHT (36/50, soit 72% en SI vs 27/77, soit 35,1% en HC et 4/7, soit 57% des patients décédés). Ceci peut s'expliquer en partie, par les transferts des cas les plus graves depuis les hôpitaux périphériques vers le CHT, avec une initiation de l'antibiothérapie dès l'admission dans la première structure d'accueil. L'antibiothérapie était pour l'ensemble des patients efficace contre la leptospirose. Nous n'avons pas noté de différence dans le délai entre l'apparition des premiers symptômes de la maladie et l'admission en hospitalisation ou la mise en place d'une antibiothérapie en fonction de la sévérité de la maladie. La prise en charge des patients à l'admission dans notre étude était comparable et ne semble donc pas être à l'origine d'une dégradation de certains patients vers une forme sévère de leptospirose.

La médiane de durée d'hospitalisation était deux fois plus longue pour les patients atteints de leptospirose sévère (médiane de 5 jours en HC vs 10 jours en SI). Les patients décédés durant la période d'étude, l'étaient rapidement dans l'évolution de la maladie, avec une médiane de 5 jours à partir du début des symptômes.

Les patients présentant une leptospirose sévère étaient hospitalisés plus de la moitié de leur séjour en soins intensifs, avant d'être transférés en hospitalisation conventionnelle.

La létalité de la leptospirose pour l'ensemble des patients de notre étude était de 7/179 soit 3,9% et s'élevait à 7/78, soit 9% pour les patients en soins intensifs, malgré une prise en charge thérapeutique qui paraissait adaptée.

### 3. Complications par organe et comparaison avec la littérature

#### 3.1 Complications rénales

L'atteinte rénale dans la leptospirose se manifeste par une insuffisance rénale aiguë présente dans 40% à plus de 80% des cas selon les définitions (52). Elle varie d'une atteinte subclinique avec une protéinurie modérée, inférieure à 1g/24h, détectable à la bandelette urinaire, à une atteinte sévère avec leucocyturie, hématurie, bilirubinurie voire une anurie (53). L'insuffisance rénale aiguë est rapidement évolutive avec une élévation de l'urémie et de la créatininémie, et peut être mortelle en l'absence d'épuration extra-rénale. La forme ictérique, souvent associée à une atteinte rénale anciennement dénommée maladie de Weil, correspond plus fréquemment à une forme sévère de leptospirose avec oligo-anurie (53). Les leptospires et leurs produits toxiques induisent des lésions de l'endothélium vasculaires, responsables d'une ischémie rénale et de lésions directes rénales par leur prolifération dans le mésangium, causant une néphrite tubulo-interstielle (53).

D'autres facteurs favorisent cette insuffisance rénale aiguë tels que la néphrotoxicité de l'hyperbilirubinémie et de la rhabdomyolyse, l'hypovolémie sur déshydratation, l'hypotension et l'hémorragie (53). La dysfonction des tubules rénaux empêche la réabsorption de l'eau, du sodium et du potassium. L'insuffisance rénale est alors associée à une diurèse conservée avec

hypokaliémie (53) au début de l'atteinte, non retrouvée dans les autres étiologies infectieuses.

Puis rapidement cette phase est suivie d'une oligo-anurie par déshydratation.

Dans notre étude, l'atteinte rénale représentait l'une des principales défaillances d'organe. 88/176 (50%) des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë selon les critères KDIGO (29/98, soit 29,6% patients en HC, 52/71, soit 73% des patients en SI et 7/7, soit 100% des patients décédés). Ces données correspondent à ce que nous pouvons retrouver dans la littérature (52).

Or 87/92, soit 94,6% (51% de cas renseignés) de nos patients présentaient une oligo-anurie à l'admission, signe de sévérité de l'atteinte rénale. Ceci peut être expliqué par un délai entre le début des symptômes et la prise en charge hospitalière de 3 jours de médiane, possiblement lié à l'éloignement géographique de certains patients vivant en tribu. L'anurie à l'admission était principalement présente chez les patients atteints d'une leptospirose sévère avec une anurie chez 22/60 (36,7%) des patients en SI, vs 1/33 (3%) des patients sans critère de sévérité. L'ensemble des patients décédés (7/7, soit 100%), présentaient une oligo-anurie à l'admission. Cependant, une oligo-anurie majoritairement décrite à l'admission, nous laisse à penser que dans notre étude, l'insuffisance rénale aiguë a probablement été sous-diagnostiquée, en l'absence de valeur de référence de la créatininémie des patients pour le calcul du stade KDIGO.

Cette incidence pourrait être plus élevée, comme le montre une étude rétrospective menée au Brésil de 2007 à 2011 incluant 205 patients atteints de leptospirose (54). Dans leur étude,

selon les critères KDIGO, 88,7% des patients avaient une insuffisance rénale aiguë (18,1% KDIGO 1 ; 19,8% KDIGO 2 ; 62,1% KDIGO 3).

Dans notre étude, l'hypokaliémie n'est pas très marquée à l'admission avec une médiane à 3,6 mmol/L, et l'on note plutôt une tendance à l'hyperkaliémie pour les patients décédés.

Une créatininémie > 200umol/l est un facteur pronostique de sévérité retrouvé dans plusieurs études (20,55), alors qu'une insuffisance rénale aiguë stade 3 KDIGO et la nécessité d'une dialyse sont des facteurs de létalité (52). La mise en place d'une dialyse le plus précocement possible aurait un impact dans la réduction de la létalité (56).

Au total, 49/167 patients (27,8%) étaient au stade KDIGO 3 et parmi eux 31/49 patients (63,3%) ont nécessité d'une dialyse, soit 23/71 (32,4%) des patients en soins intensifs et 7/7 (100%) des patients décédés. Hormis un patient, les patients dialysés présentaient tous une forme sévère de la maladie. Ainsi une létalité de 22,6% est retrouvée chez les patients dialysés. Ces observations correspondent à celle de la littérature (52,54).

Selon Daher *et coll.*, dans une étude rétrospective incluant 196 patients, la présence d'une oligo-anurie à l'admission a été démontrée comme un facteur de mauvais pronostic avec une mortalité de 27%, versus 8% dans les groupes non oligo-anurique (57).

L'insuffisance rénale aiguë a une bonne valeur pronostique (avec une normalisation de l'urémie et de la créatininémie à partir de la 2<sup>ème</sup> semaine), sauf si elle est associée à une défaillance multi-organe.

Des risques de maladie rénale chronique secondaire à une insuffisance rénale aiguë due à la leptospirose, sont décrits chez 21,4% des 176 patients inclus dans une étude menée à La Réunion par Viot *et coll.* (34). En effet, la destruction des néphrons en phase aiguë diminuerait la taille de tissu fonctionnel du rein et favoriserait l'apparition de fibrose. L'équipe de Teles *et coll.*, lors d'une étude rétrospective, décrivait une récupération complète de la fonction rénale chez 89,9% et 3% de récupération partielle (54). Il y a cependant encore peu d'articles à ce sujet. L'étude LeptoR qui s'inscrit dans le même projet commun avec l'IPNC, est en cours pour déterminer l'incidence de la maladie rénale chronique séquellaire à la leptospirose en Nouvelle-Calédonie.

### 3.2 Complications pulmonaires

Dans la littérature, l'incidence des atteintes pulmonaires dans la leptospirose est de 20% à 70% selon les populations étudiées (55,58,59).

L'atteinte pulmonaire se caractérise par une alvéolite hémorragique qui peut rapidement évoluer vers une atteinte pulmonaires hémorragique sévère et une syndrome de détresse respiratoire aiguë (60).

- Alvéolite hémorragique

Les manifestations cliniques d'une atteinte pulmonaire sont le plus couramment la toux, l'hémoptysie et la dyspnée (61).

Les manifestations radiographiques apparaissent entre le 3<sup>ème</sup> et le 9<sup>ème</sup> jour (58) et seraient présentes chez 25% des patients après 48h d'hospitalisation. Elles se caractérisent par de petites opacités diffuses et confluentes, formant un infiltrat alvéolaire le plus souvent bilatéral. Cependant il existe des cas d'atteinte pulmonaire à radiographie normale (55,58). Au scanner thoracique l'atteinte pulmonaire se caractérise par la présence d'un verre dépoli.

On observe au niveau pulmonaire, des lésions directes par les leptospires au niveau des cellules endothéliales, avec une augmentation de la perméabilité capillaires, responsables d'une congestion, d'un œdème du parenchyme pulmonaire, ainsi que d'hémorragies interstitielles et intra-alvéolaires (58).

Dans notre étude, nous avons diagnostiqué 46/167 (27,6%) atteintes pulmonaires avec alvéolite hémorragique (7/96, soit 7,3% en HC, 36/68, soit 52,9% en SI et 7/7 (100%) des patients décédés). Ce résultat est comparable aux études publiées où l'atteinte pulmonaire est fréquente (55,58,59).

La dyspnée, la toux et l'hémoptysie étaient à l'admission les symptômes les plus fréquemment retrouvés, respectivement chez 64/168 (38,1%), 55/145 (37,9%) et 33/168 (19,6%) des patients. La dyspnée semblait d'autant plus fréquente chez les patients que la leptospirose était sévère (15/81, soit 18,5% en HC ; 44/68, soit 64,7% en SI ; 5/7, soit 71,4% des patients

décédés) ; ce qui est similaire à ce qui est décrit dans la littérature (62). Les hémoptysies paraissent également plus fréquentes chez les patients en soins intensifs (20/67, soit 29,9%), comparativement aux patients en hospitalisation conventionnelle (12/94, soit 12,8%), mais paradoxalement moins fréquemment retrouvées chez les patients décédés (1/7, soit 14,3%). L'une des hypothèses dans notre étude serait que ce symptôme n'aurait pas été suffisamment renseigné dans les dossiers des patients décédés, face à un tableau de défaillances multi-viscérales très rapidement progressives, mis au premier plan.

Dans notre étude, seuls les critères d'extériorisation de sang, la présence de sang à la fibroscopie ou dans le LBA, ou d'une image en faveur d'une alvéolite hémorragique au scanner thoracique étaient pris en compte dans le diagnostic d'atteinte pulmonaire, retrouvée chez 46/167 (27,6%) des cas.

Il existe très probablement un sous-diagnostic des atteintes pulmonaires dans notre étude par rapport à la littérature. Par exemple, l'étude menée par Paganin *et coll.* retrouvait 79,2% d'atteintes pulmonaires sur 169 patients hospitalisés à la Réunion pour une leptospirose (62). Une étude prospective a été menée à Salvador au Brésil de 2003 à 2005 sur 474 patients hospitalisés pour une suspicion de leptospirose sévère (60). Une surveillance clinique journalière a permis de dépister 47 patients (10%) qui présentaient une atteinte pulmonaire hémorragique sévère. Les critères diagnostiques prenaient également en compte une quantification de l'hémoptysie ou du sang recueilli au LBA, qui devait être supérieure à 300

mL. Chez 19 patients (40%), l'hémorragie pulmonaire n'a été dépistée que lors de l'intubation. Ainsi les hémorragies peuvent être profondes et difficiles à diagnostiquer.

La présence d'un syndrome interstitiel à la radiographie pulmonaire seul, observé chez 39/111 (35,2%) de nos patients ayant bénéficié d'une radiographie, n'était pas un critère diagnostique dans notre étude. Or l'oxygénothérapie (quel que soit son débit) était nécessaire pour 70/177 (39,5%) des patients. De plus, peu d'examen complémentaires sensibles à la détection des hémorragies *a minima* ont été réalisés pendant l'hospitalisation : peu de fibroscopies bronchiques ont été pratiquées, et seulement 11/20 TDM thoraciques ont mis en évidence une atteinte pulmonaire.

Ainsi, il serait intéressant de répéter ces radiographies, possiblement faites trop précocement dans la maladie, ou de réaliser un scanner thoracique, plus sensible, pour détecter les atteintes pulmonaires.

- Syndrome de détresse respiratoire

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë a été diagnostiqué pour 27/174 (15,5%) des patients de notre étude, dont 23/70 (32,9%) des patients en soins intensifs et 7/7 (100%) des patients décédés. Ainsi, les atteintes pulmonaires sévères sont moins fréquentes que dans l'étude de *Paganin et coll.* qui retrouvait 30% d'atteintes sévères avec une létalité de 40% (62). Nous avons défini les critères de sévérité de l'atteinte pulmonaire par la présence d'un SDRA, selon la définition de la SOFA. Dans l'étude de *Paganin et coll.* (62), une atteinte sévère se

définissait par une insuffisance respiratoire aiguë avec la présence d'au moins un des signes suivants : une fréquence respiratoire supérieure à 30 par minute, une oxygénothérapie supérieure à 4 L/min pour obtenir une saturation en oxygène supérieure à 95 %, ou la nécessité de ventilation mécanique (invasive ou non).

- Facteurs de sévérité de l'atteinte pulmonaire et létalité

Dans notre étude, nous avons pu estimer une létalité de 14,8% à 23,3% chez les patients présentant des atteintes pulmonaires sévères, ce qui est très inférieur comparé à certaines formes pulmonaires plus sévères décrites dans la littérature, avec une évolution rapidement défavorable, et un taux de mortalité de plus de 50% (60).

Dans l'étude menée par Gouveia *et coll.* au Brésil, la létalité était de 74% dans le groupe atteint d'hémorragie pulmonaire sévère, vs 12% dans le groupe non atteint, malgré les soins de support avec 94% de mise sous ventilation mécanique. Parmi les cas décédés d'une leptospirose, 55% des cas décédés d'une leptospirose présentaient une atteinte pulmonaire sévère. Cette étude prospective objectivait une létalité plus élevée pour les atteintes pulmonaires avec une hémorragie importante (<300 mL).

Une atteinte pulmonaire est un facteur pronostic de sévérité de la leptospirose dans plusieurs études avec notamment la mise en évidence d'une dyspnée (27,62). Le besoin d'une

ventilation mécanique est indiqué comme un facteur risque de décès dans de nombreuses études (28,29,62).

Il serait intéressant de mener une étude pour explorer l'éventuelle association entre une hémoptysie importante retrouvée cliniquement (au LBA ou lors de l'intubation) et le risque de décès.

### 3.3 Complications vasculaires et hémodynamiques

L'atteinte vasculaire dans la leptospirose se manifeste par des troubles hémodynamiques semblables au sepsis avec une hypotension pouvant aller jusqu'au choc. Sur le plan physiopathologique, les leptospire, leurs toxines et des facteurs pro-inflammatoires induisent des lésions notamment endothéliales responsables d'une augmentation de la perméabilité des capillaires et d'une vasodilatation (63). Ceci explique la nécessité de recourir à un remplissage efficace et à l'utilisation de drogues vasoactives.

Dans notre étude, 132/176 (75%) des patients ont présenté un état de sepsis (60/98, soit 61,2% en HC et 65/71, soit 91,5% en SI) à l'admission ou au cours de l'hospitalisation, et 62/177 (35,2%) un état de choc cardiogénique soit 51/70 (72,9%) des patients en soins intensifs et 7/7 (100%) des patients décédés. L'ensemble des chocs cardiogéniques ont nécessité l'introduction d'amines (inclus dans la définition), ainsi que d'un remplissage vasculaire, et ce à l'aide d'au moins un cathéter central.

Les patients étaient hypotendus dès l'admission (médiane de 110/65 mmHg), avec une tachycardie compensatrice (médiane de 103 bpm). Cette hypotension semblait d'autant plus importante que la leptospirose était sévère. Les signes de collapsus apparaissaient ou s'aggravaient dans les 24 premières heures d'hospitalisation, quel que soit la sévérité de l'atteinte, et ce malgré une prise en charge adaptée, avec antibiothérapie, hydratation voire remplissage vasculaire et utilisation de drogues vasoactives.

Dans la littérature, les résultats sont très variables. Une étude menée par Delmas *et coll.*, incluant rétrospectivement 134 cas consécutifs de leptospirose hospitalisés de 2004 à 2015 en soins intensifs à La Réunion, retrouvait 8% de chocs cardiogéniques (51). Comparativement, l'étude de Wang *et coll.* à Taïwan retrouvait 44% de chocs dont 62% de cas sévères et 10% de cas de leptospirose moins sévères (29).

Dans une étude multicentrique en France métropolitaine, rétrospective de janvier 2012 à septembre 2016, incluant 160 patients hospitalisés en réanimation pour leptospirose, 21,5% des patients, à l'admission, présentaient un tableau de sepsis, et 20,8% de défaillance circulatoire (28). Pour 57% des patients, le recours à des drogues vasoactives s'est avéré nécessaire. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude de Daher *et coll.* (27) avec 57,8% de patients ayant bénéficié de drogues vasoactives en SI et 12,3% en HC, mais reste inférieurs à ceux de notre étude où leur utilisation est plus courante, notamment en soins intensifs.

Par manque de données en rétrospectif, nous n'avons pas pu prendre en compte dans notre définition les signes cliniques d'un choc (marbrure, oligurie, troubles de la conscience),

certaines paramètres biologiques (hyperlactatémie) ou échographiques (dysfonction ventriculaire) comme dans l'étude de Delmas *et coll.* (51).

Ainsi, il y a dans notre étude probablement une surévaluation des chocs cardiogéniques dont la définition se base uniquement sur les chiffres tensionnels et le recours aux drogues vasoactives. À noter que l'ensemble de ces patients ont été pris en charge en soins intensifs, une structure adaptée.

La diminution de la pression artérielle systolique et diastolique lors des 24 premières heures d'hospitalisation justifie une surveillance rapprochée des paramètres vitaux, quelle que soit la gravité de la maladie.

### 3.4 Complications cardiaques

Sur le plan physiopathologique, une étude menée en 2005 en Inde sur 44 patients atteints de leptospirose retrouvait une atteinte du myocarde chez 93,2% des patients autopsiés (64), sans atteinte du péricarde ou de l'endocarde. Cette atteinte du myocarde se manifeste par une inflammation des cellules responsable d'une myocardite et de troubles du rythme et de la conduction. Une atteinte des coronaires a été retrouvée dans 48% des cas et 52% d'atteinte aortique avec présence d'infiltrat dans l'intima.

L'atteinte du myocarde est responsable de modifications électriques visibles précocement à l'ECG, mais peu spécifiques de la maladie tels que : tachycardie sinusale, bradycardie, bloc de branche, diminution de l'amplitude de l'onde QRS, troubles de la repolarisation, troubles de

la conduction intraventriculaire, extrasystoles intra et supra-ventriculaires, bloc atrio-ventriculaire du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré, fibrillation atriale (65).

Dans notre étude, 16/157 (10,2 %) des patients présentaient une douleur thoracique à l'admission et 46/98 (46,9%) ressentait une tachycardie. Au total, 83/179 (46,4%) des patients ont eu un dosage des troponines, ce qui correspondait à la proportion de patients présentant des signes cardiaques, le plus souvent hospitalisés en soins intensifs, alors que 138/179 (77,1%) des patients ont bénéficié d'un ECG lors de leur admission ou pendant leur séjour, de manière systématique ou en présence de signes cliniques. Enfin, 64/179 (36%) des patients ont eu une échographie parmi lesquelles 36/64 (56,9%) étaient subnormales.

Une myocardite a été diagnostiquée chez 23/116 (19,8%) des patients (dont 19/53, soit 35,8% en SI et 1/60, soit 1,7% en HC) ; aucune péricardite n'a été rapportée. Une arythmie était présente chez 31/138 (22,4%) des patients (23/61, soit 37,7% en SI et 1/70, soit 1,4% en HC) et 2/179 (1% des patients) arrêts cardiaques sont survenus et ont été récupérés.

L'incidence des myocardites et des troubles du rythme dans notre étude semblait plus fréquente pour les formes sévères de leptospirose, avec une atteinte systématique chez les personnes décédées. La létalité était de 13% à 25,9% pour la myocardite et de 22,6% pour les troubles du rythme.

Les résultats sont très variables dans la littérature. L'étude de Delmas *et coll.* objectivait la présence d'une myocardite dans 22% des cas, d'une péricardite dans 2%, une fibrillation

atriale dans 17% des cas, un arrêt cardiaque dans 2% des cas (51) soit une incidence d'atteintes cardiaques moins importante que pour nos cas en soins intensifs.

Une étude observationnelle à la recherche de facteurs prédictifs de myocardite a été conduite au Sri Lanka, de juillet 2006 à juin 2007 (66). 62 patients hospitalisés pour un diagnostic de leptospirose confirmée ont été inclus. 8,1% ont présenté une myocardite dont la définition comprenait plus de critères : une tension inférieure à 100 mmHg, des modifications électriques à l'ECG (modifications du segment ST ou de l'onde T ou des anomalies de la conduction), une diminution de la fraction d'éjection de 40% et le besoin de drogues vasoactives. 12,9% des patients développèrent une arythmie qui était significativement plus associée à des complications.

De nombreuses études ont démontré qu'une atteinte cardiaque au cours d'une leptospirose avec anomalies à l'ECG, arythmie, collapsus, myocardite, serait un facteur de risque de décès (59,65,66).

Cependant le diagnostic est parfois difficile. Selon une revue de la littérature décrivant les atteintes cardiaques de la leptospirose (65), ces atteintes peuvent être révélées par une douleur de la poitrine, une arythmie, un œdème pulmonaire, un choc ne répondant pas au traitement. Mais elles sont souvent masquées par des atteintes d'autres organes tels que pulmonaires et rénales, ou ne sont pas systématiquement recherchées.

La réalisation d'un ECG, de manière systématique à l'admission de l'ensemble des

patients pour une leptospirose, ainsi qu'une surveillance clinique régulière par ECG et échographie transthoracique pour les formes les plus sévères, semblent nécessaires pour dépister les atteintes cardiaques responsables d'un surrisque de décès.

Des complications chroniques de type cardiopathies dilatées sont décrites dans la littérature (65), ce qui devrait impliquer un suivi cardiologique à plus ou moins long terme, après l'hospitalisation.

### 3.5 Complications hépatiques

Sur le plan physiopathologique, des lésions hépatocellulaires sont observées suite à l'infiltration des leptospires dans les cellules, responsables d'une cytolyse hépatique et d'une perturbation des liaisons intercellulaires. La production de cytokines pro-inflammatoires inhibent le transport des acides biliaires, entraînant une fuite de la bile au niveau sanguin (4). Cela se traduit par une augmentation de la bilirubine jusqu'à des taux très importants à prédominance conjuguée, responsable d'un ictère cholestatique, classiquement d'apparition secondaire (4).

La bilirubine est excrétée au niveau urinaire et peut ainsi être dosée avec une bandelette urinaire. Un ictère est classiquement visible cliniquement lorsque la bilirubinémie est supérieure à 40  $\mu\text{mol/L}$ .

Dans notre étude, un ictère était présent à l'admission chez 58/157 (36,9%) des cas. Ce

symptôme était plus présent chez les patients atteints d'une leptospirose sévère : 36/69 (52,2%) des patients en soins intensifs, 4/6 (66,7%) des cas décédés, vs 18/92 (19,6%) des patients en hospitalisation conventionnelle.

Nous avons défini une cholestase ictérique sévère par une bilirubinémie supérieure à 100  $\mu\text{mol/L}$ . Ainsi 53/172 (30,8%) des patients présentaient une cholestase ictérique sévère pendant l'hospitalisation, complication plus diagnostiquée pour les cas sévères de leptospirose (38/71, soit 53,5% pour les patients en SI et 6/7, soit 85,7% des patients décédés, vs 9/94, soit 9,6% des patients en HC). Cette définition ne prend cependant pas en compte les valeurs antérieures de la bilirubinémie ainsi que sa cinétique.

Dans la littérature, il existe également une corrélation entre la présence d'un ictère, son intensité et la sévérité de la leptospirose.

Ainsi, une étude multicentrique LEPTOREA, menée en France métropolitaine a inclus 160 patients, de 2012 à 2016, hospitalisés en réanimation pour une leptospirose sévère (28). Les auteurs décrivent 4 différents clusters selon la présentation clinique de la leptospirose : non sévère, avec atteinte hépatorénale, avec atteinte neurologique, avec atteinte pulmonaire, pour en dégager des facteurs de risque de sévérité de la leptospirose. La présence d'un ictère et un taux élevé de bilirubine (une augmentation de 50  $\mu\text{mol/L}$ ) étaient statistiquement démontrés comme étant des facteurs de risque associés à la létalité.

Dans une étude réunionnaise rétrospective conduite par de Pertuiset *et coll.*, 247 patients hospitalisés pour une leptospirose, entre 1980 et 1984, ont été inclus (67). Il existait une association statistiquement significative entre une insuffisance rénale grave et une

hyperbilirubinémie supérieure à 200  $\mu\text{mol/L}$  présente chez 50% des patients. Cependant, les auteurs concluaient à une absence de corrélation entre la présence d'un ictère, l'intensité de cet ictère et létalité. Dans le cas des leptospiroses ictéro-hémorragiques, la létalité serait due à l'atteinte rénale. À noter que l'hyperbilirubinémie peut causer une insuffisance rénale.

Les hépatites cytolytiques sont peu fréquentes dans notre étude, et paradoxalement, elles sont plus fréquentes pour les patients en HC comparés aux patients en soins intensifs (avec respectivement 4/97, soit 4,1% contre 1/71, soit 1,4%). Si 4/7, soit 57,1% des patients décédés présentaient une hépatite aiguë, elles entraient dans le cadre d'une défaillance multi-viscérale, et nous ne rapportons pas de décès liés à une hépatite fulminante d'origine infectieuse. L'hypothèse d'une co-infection avec une hépatite virale est peu probable car celles-ci ont été dépistées au cours de l'hospitalisation en cas d'atteinte hépatique.

Les hépatites aiguës ne touchant qu'un faible nombre de cas dans notre étude, il est difficile d'extrapoler ces résultats. L'étude LEPTOREA recense un seul cas d'hépatite aiguë sur les 160 patients inclus (28). Les autres études de cas de leptospirose sévère ne mentionnent pas de complication à type d'hépatite aiguë.

Une étude menée en Inde sur 247 admissions consécutives de patients pour une hépatite aiguë, conclue à une prévalence de 18,6% d'atteinte secondaire à la leptospirose (68).

Il en va de même pour l'insuffisance hépato-cellulaire qui n'est que très rarement mentionnée dans la littérature, alors que dans notre étude 11/70 (15,7%) des patients en soins intensifs et 6/6 (100%) des cas décédés présentaient cette complication.

Au total, les complications hépatiques sont peu renseignées dans la littérature, alors que leur incidence est non négligeable. Des études plus spécifiques de cet organe permettraient de déterminer l'existence de facteurs de risque de sévérité indépendants d'une autre atteinte d'organe, notamment rénale, ainsi que de spécifier les seuils d'alerte.

### 3.6 Complications pancréatiques

La pancréatite ne modifie pas le pronostic vital, mais elle est rarement la seule atteinte d'organe et rentre le plus souvent dans un contexte de défaillance multiviscérale.

Le diagnostic de pancréatite est principalement biologique. Le dosage de la lipase et de l'élastase est plus spécifique d'une atteinte pancréatique que l'amylase qui augmente en cas d'insuffisance rénale (69).

Dans notre étude, une pancréatite a été diagnostiquée chez 5/7 (71,4%) des cas décédés, 15/58 (25,9%) des cas de leptospirose sévère et 5/60 (8,3%) des cas en hospitalisation conventionnelle.

Le dosage de la lipase a été réalisé chez 125/179 (69,8%) des cas, objectivant une atteinte pancréatique chez 25/125 (20%) cas. La lipase était dosée de manière systématique chez la

majorité des patients du CHT, contrairement aux patients hospitalisés en périphérie, qui correspondent à des cas sans critère de gravité.

Cependant, il y a une probable sous-estimation des cas de pancréatite dans les leptospiroses les moins sévères, par manque de dépistage. L'incidence de cette complication est peu décrite dans la littérature. Certaines études, comme celle de Delmas *et coll* (51), renseignent uniquement un dosage sanguin de lipase, dont la médiane (54UI/L (IQ 28–150)) est sensiblement similaire à la nôtre (52UI/L (IQ 20-97)).

Sur le plan physiopathologique, une étude brésilienne réalisée entre mai 1998 et décembre 2002 sur 20 patients décédés de leptospirose, a mis en évidence 100% d'atteinte pancréatique à l'autopsie (69). L'ensemble des cas présentaient des altérations histologiques du pancréas allant d'un infiltrat inflammatoire modéré à une nécrose. Cette atteinte est due à des phénomènes de vasculite et de lésions endothéliales des capillaires (2).

### 3.7 Complications neurologiques

Dans notre étude, les céphalées présentes chez 101/133 (75,9%) des cas, font parties des symptômes les plus fréquemment observés à l'admission. Une raideur méningée a été notifiée chez 23/111 (20,7%) des patients à l'admission (62% de cas renseignés), et pouvait être liée à un début de méningite aseptique. Ces données correspondent à ce qui a été répertorié dans une revue de la littérature comportant 41 articles (70). Cependant, Levett *et coll.* décrit la

méningite aseptique comme l'atteinte neurologique la plus fréquente, présente chez 80% des patients atteints. Elle serait caractéristique de la phase immune, et peut être symptomatique ou asymptomatique (71).

Nous avons diagnostiqué deux cas de méningite dans notre étude, une complication également peu fréquente dans la littérature (51,72). À la ponction lombaire, en cas d'atteinte, on observe une pléiocytose inférieure à 500 cellules/mm<sup>3</sup> avec une prédominance lymphocytaire, une glycorachie normale et une hyperprotéinorachie modérée (4). Il est possible d'isoler les leptospires par PCR dans le LCR. Une ponction lombaire a été réalisée chez 3 patients, dont 2 enfants qui présentaient dès l'admission un tableau de méningite, permettant de confirmer le diagnostic dans 2 cas sur 3. La ponction lombaire n'est réalisée qu'en cas de doute pour un autre agent causal. Elle n'est pas nécessaire chez les patients présentant une leptospirose confirmée biologiquement, car elle ne modifiera ni le pronostic ni la prise en charge thérapeutique (70).

Notre étude a mis en évidence un cas, non décrit dans la littérature, d'absences et d'hallucinations chez un enfant de 11 ans qui persistaient plus d'un an après une méningite à leptospirose. Il avait présenté pendant son épisode de leptospirose des crises épileptiques non compliquées et des hallucinations principalement visuelles. Un suivi régulier après l'hospitalisation avait alors été instauré chez ce patient, objectivant ces séquelles.

Des atteintes neuropsychiatriques et des complications neurologiques sévères de type coma, hémorragie intracrânienne, méningo-encéphalite, hémiplégie, myélite transverse, syndrome de Guillain Barré, sont décrites beaucoup plus rarement dans la littérature (71).

Une étude rétrospective a été menée en Inde sur 40 patients hospitalisés suite à une atteinte neurologique due à une leptospirose. Les différentes complications neurologiques décrites sont : 13 méningites aseptiques, 7 myélo-radiculopathies, 3 syndromes de Guillain Barré, 2 hémorragies cérébrales, 2 dysfonctions cérébrales, 2 iridocyclites et 1 cas de rigidité/tremblements (72).

L'étude de Delmas *et coll.* (51) retrouvait sur 134 admissions consécutives aux soins intensifs à La Réunion : 4 cas d'encéphalite (3%) et 2 cas de méningite (1%).

Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de complication neurologique périphérique, secondaire à la leptospirose. Mais il existe un probable sous-diagnostic de ces atteintes chez les patients en soins intensifs, avec un état de conscience altéré.

### 3.8 Rhabdomyolyse

L'élévation des CPK et la présence de myalgies sont plus marquées lors de la phase septique, et diminuent à la fin de celle-ci vers la 2ème semaine (73). Les leptospires envahissent le tissu musculaire et sont responsables d'une nécrose cellulaire. Des biopsies musculaires au

8ème jour de la maladie n'ont pas mis en évidence de phénomène de vasculite ou d'inflammation (73).

La présence d'une rhabdomyolyse peut causer ou aggraver une insuffisance rénale aiguë, car elle est responsable d'une vasoconstriction rénale et d'une obstruction tubulaire. De plus, la myoglobine a une toxicité directe sur les tubules entraînant une nécrose tubulaire (53).

Dans notre étude, le dosage des CPK a été réalisé chez 97/179 (54,2%) patients, avec une médiane à 446 (IQ (171-1367)), des taux comparables à la littérature (51,52), alors que 138/152 (90,8%) des patients décrivaient des myalgies à l'admission. Ainsi 36/107 (33,6%) des patients présentaient une rhabdomyolyse avec une proportion qui augmentait en fonction de la sévérité de la leptospirose : 3/3 (100%) des patients décédés, 24/51 (47%) des patients en soins intensifs et 9/69 (17%) des patients en hospitalisation conventionnelle ; ce qui est équivalent à ce que l'on peut observer dans la littérature, selon les populations étudiées (53). L'absence de dépistage d'une rhabdomyolyse touche aussi bien les patients en soins intensifs que les patients en hospitalisation conventionnelle.

Il conviendrait de doser systématiquement les CPK dans le sang, à la recherche d'une rhabdomyolyse, pour une meilleure prise en charge préventive de l'insuffisance rénale aiguë.

### 3.9 Complications hématologiques

La sévérité de la thrombopénie est décrite comme un facteur de risque de complications hémorragiques (74,75). Une thrombopénie inférieure à 50 G/L est un facteur pronostic de leptospirose sévère (36).

Malgré de nombreuses études, le mécanisme de la thrombopénie reste encore très discuté. Plusieurs hypothèses ont été proposées : une diminution de la production des plaquettes dans la moelle, mais non retrouvée lors des études (76), un mécanisme auto-immun de destruction des plaquettes (77), ou une destruction périphérique non immunologique des plaquettes.

Dans notre étude, une thrombopénie était présente chez 147/177 (83%) des patients à l'admission ; ce qui est en accord avec la littérature décrivant la thrombopénie comme une complication fréquente (2,74). La thrombopénie est plus fréquente, à l'admission, dans les cas sévères de leptospirose (123/177, soit 69,5% des patients en HC vs 170/177, soit 96% des patients en SI vs 7/7, soit 100% des patients décédés).

Au cours de l'hospitalisation, le nombre de patients présentant une thrombopénie augmenta, avec 162/177 (90,5%) patients touchés. La médiane du dosage minimal sanguin de plaquettes est de 45 G/L en soins intensifs, 22 G/L pour les patients décédés contre 115 G/L en hospitalisation conventionnelle. Une thrombopénie sévère (<20 G/L) était présente chez 27/50 (54%) des patients en soins intensifs et 5/7 (71,4%) des patients décédés, contre 11/119 (9,2%) des patients en hospitalisation conventionnelle.

Plusieurs études décrivent lors de la phase septique, des lésions de l'endothélium vasculaire responsable d'une consommation périphérique des plaquettes. La découverte d'une CIVD dans ces études sur la leptospirose est inconstante et controversée (2,75).

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de microangiopathie thrombotique, CIVD, SHU ou SAM, alors que de rares cas ont été décrits dans la littérature (28,78–80). Pour la partie prospective, l'ensemble des examens biologiques ont été demandés uniquement lorsque ces complications étaient suspectées ; ils n'ont pas été réalisés de manière systématique.

Dans notre étude, 26/177 (14,7%) cas d'anémie sévère (< 8g/dL) ont été rapportés, dont 21/71 (29,6%) des patients en soins intensifs et (4/7) 57% des patients décédés. L'origine était multifactorielle, principalement inflammatoire et secondaire à une hémorragie massive. Et 23/179 (12,8%) cas, soit 88,5% des patients présentant une anémie sévère ont été transfusés d'un jusqu'à 11 culots globulaires rouges.

### 3.10 Complications hémorragiques

Dans notre étude, la principale complication hémorragique était l'hémorragie intra-alvéolaire au niveau pulmonaire, décrite plus haut. Nous retrouvons ensuite l'hématurie, présente chez 26/150 (17,3%) des patients à l'admission, qui semblait sensiblement plus fréquente pour les cas sévères de leptospirose (12/61, soit 19,7% en SI vs 12/83, soit 14,5%

en HC). Les saignements d'origine digestive avec hématomèse et méléna étaient présents respectivement chez 6/173 (3,5%) et 5/168 (3%) des patients à l'admission.

Pendant l'hospitalisation nous avons documenté 15/177 (8,5%) cas d'hémorragies sévères, dont 9/15 (60%) cas dans un contexte d'hémorragie intra-alvéolaire avec SDRAA, sans autre extériorisation de sang retrouvée, 3/15 (20%) cas d'ischémie digestive dont 1 cas d'ischémie mésentérique et 2 cas d'ischémies coliques compliquées d'une hémorragie digestive et 3/15 (20%) cas d'étiologie indéterminée. La létalité pour ces cas était de 13,3%.

Aucun des 8 patients renseignés ne prenaient de traitement favorisant de type anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. L'ensemble des patients présentaient une thrombopénie inférieure à 100 G/L, dont 9/15 patients avec une thrombopénie profonde inférieure à 20 G/L et 3/15 patients avec une thrombopénie entre 20 et 50 G/L. L'ensemble des patients ont été transfusés en CGR, 4/15 patients ont également été transfusés en plaquettes.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'étude recensant les différentes complications hémorragiques de la leptospirose et leur fréquence. Ces complications sont décrites dans les études spécifiques d'organes ou les études des cas de leptospirose sévères. L'étude LEPTOREA (28) observe des complications hémorragiques autres que pulmonaires de type hématomèse, rectorragie, épistaxis, purpura thrombocytopénique, bulle hémorragique, uniquement dans le cluster avec atteinte pulmonaire, ceci pour 88% des patients.

Dans l'étude de Delmas *et coll.* (51), les hémorragies digestives sont également la 2<sup>ème</sup> cause d'hémorragie sévère, avec 6% des patients atteints.

Les hémorragies lors de la leptospirose ne sont pas toujours extériorisées. Elles sont importantes à dépister cliniquement (bandelette urinaire, toucher rectal) et biologiquement, pour rapidement les prendre en charge avec un support transfusionnel ; ce d'autant qu'il existe souvent une thrombopénie associée et que le pronostic vital est mis en jeu.

### 3.11 Complications ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques débutent à la phase immune et peuvent se poursuivre jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois. Elles sont responsables de baisses de l'acuité visuelle plus ou moins importantes.

La suffusion conjonctivale, une atteinte ophtalmologique caractéristique survenant vers le 3<sup>ème</sup> - 4<sup>ème</sup> jour (4), était présente chez 47/63 (74,6%) des patients dans notre étude. Elle a cependant été renseignée seulement pour 63/179 (35,2%) patients, principalement des cas prospectifs. Ces résultats sont similaires à ceux observés par l'équipe de Puca *et coll* en Albanie qui ont mené une étude rétrospective se concentrant sur les atteintes ophtalmiques de la leptospirose avec 81,3% de suffusion conjonctivale sur 107 patients (81). C'est un symptôme facilement identifiable et évocateur de la leptospirose, cependant peu spécifique, notamment dans un contexte d'épidémie concomitante de dengue.

La complication la plus fréquente dans l'étude de Puca *et coll.* était l'uvéite, présente chez 38,2% des patients dans l'étude (81).

Dans notre étude, 4 patients ont présenté une baisse de l'acuité visuelle dépistée à l'admission, seuls 2 patients ont bénéficié d'examen ophtalmologique avec un fond d'œil, qui était normal.

Comparativement, une étude rétrospective, menée en Nouvelle-Calédonie de 1993 à 1997, décrivait les atteintes oculaires secondaires à la leptospirose chez 13 patients avec 17 atteintes oculaires. Les différentes atteintes étaient : des atteintes de type hémorragique (hémorragie sub-conjonctivale, rétiniennes), inflammatoire (panuvéite, chorioretinite hyalite, kératite, hypopion, œdème maculaire) et neurologique, dont la névrite optique dans 64,7% des cas (82). Des complications à plus long terme sont mises en évidence notamment le glaucome et la cataracte, qui peuvent être secondaires à un traitement par corticoïdes (35).

Un examen clinique ophtalmologique à l'admission et un suivi pendant l'hospitalisation semblent primordiaux pour dépister des atteintes ophtalmologiques. Celles-ci peuvent passer au second plan en présence de défaillances d'autres organes, et sont pourtant à l'origine de complications chroniques.

### 3.12 Réaction de Jarisch Herxheimer

La réaction de Jarisch Herxheimer (RJH), contrairement aux autres maladies à Spirochètes, est peu étudiée pour la leptospirose. Les médecins hospitaliers en Province Nord sont très sensibilisés à cette complication. Ils préconisent à tous les praticiens libéraux et les dispensaires, d'hospitaliser les patients suspects de leptospirose, notamment pour débiter

une antibiothérapie selon un protocole élaboré par les praticiens du CHN (Annexe1), sous surveillance médicale régulière des constantes. Au CHT, situé en Province Sud, il n'existe pas de protocole spécifique de surveillance et le personnel médical et paramédical est moins sensibilisé à cette complication. Le diagnostic de RJH semble parfois difficile à différencier de l'évolution de la leptospirose avec une instabilité hémodynamique.

Dans notre étude, une RJH a été suspectée chez 26/68 (38%) patients, avec cependant seulement 68/179 (38%) des cas renseignés. Et 18/26 (69%) cas ont été diagnostiqués dans les hôpitaux de la Province Nord, contre seulement 8/26 (31%) cas au CHT de Nouméa.

Une revue de la littérature incluant 13 articles, soit 976 cas de leptospirose, évoque 92 cas de RJH traités par antibiotiques. Cependant une étude de Malaisie regroupe à elle seule 70 cas sur 88 patients traités par pénicilline (83). Une étude rétrospective de 2007 à 2009 en Nouvelle-Calédonie et à Futuna retrouvait respectivement 21% et 44% de RJH (84). Cette étude se base sur les relevés de températures et de constantes vitales toutes les 2h pendant les 6 premières heures. La médiane de temps pour développer une RJH était de 4h. Cependant ces études sont plus difficiles à interpréter car elles sont basées le plus souvent sur des critères cliniques variables et peu spécifiques de la RJH.

Devant le risque d'une RJH lors de l'instauration d'une antibiothérapie, une surveillance médicale avec prises régulières des paramètres vitaux en milieu hospitalier serait recommandée.

## 4. Forces et faiblesses de notre étude

### 4.1 Forces de notre étude

- Notre étude est, à notre connaissance, la première étude épidémiologique recensant les différentes complications de la leptospirose dans une population élargie. Elle inclue sur trois années l'ensemble des patients hospitalisés en Nouvelle-Calédonie pour une leptospirose confirmée biologiquement.

- C'est une étude multicentrique sur l'ensemble des hôpitaux publics de Nouvelle-Calédonie.

- Nous avons inclus 179 patients, soit un grand nombre de patients comparativement à la plupart des études sur la leptospirose.

- Nous avons également inclus l'ensemble des cas de pédiatrie.

- Notre étude présente une partie prospective avec peu de données manquantes : 35 patients (19,6%) des patients ont été vus à l'admission et suivis au cours de leur hospitalisation.

### 4.2 Faiblesses de notre étude

- Notre étude comporte une partie rétrospective, ce qui explique les données manquantes, notamment sur les facteurs d'exposition des patients et l'examen clinique.

Le CHN n'étant pas informatisé, le recueil des données s'est fait sous forme de dossiers papier remplis parfois succinctement, et dont 6 étaient manquants.

Nous avons ainsi dû adapter nos définitions des complications en fonction des données recueillies, prenant parfois moins en compte certaines données cliniques ou biologique. Par exemple, en l'absence d'antécédent du dosage de la créatininémie pour la plupart des patients, les bornes hautes de la norme de la créatininémie pour l'âge et le sexe ont été utilisées. De plus, le suivi des patients n'était pas orienté vers la recherche de l'ensemble de nos complications ; il existe donc un risque de sous-estimation de certaines complications.

- Notre étude comporte un biais de sélection de nos patients, recrutés uniquement à l'hôpital. Notre population représente 86,1% des leptospiroses confirmées biologiquement sur l'ensemble du territoire. Cependant, nous avons estimé que les patients pris en charge en ambulatoire ont peu de complications, et de ce fait ne nécessitent pas de surveillance hospitalière. Ainsi, si on prenait en compte l'ensemble de la population atteinte d'une leptospirose, on observerait sans doute une diminution de l'incidence de la plupart des complications, notamment les plus sévères.

- Il existe un biais dans le recueil des informations, pour les données prospectives, réalisé par 2 investigatrices différentes. Cependant, le questionnaire a été standardisé à l'aide d'un thésaurus pour définir les différents items. Il restait ainsi peu d'items, notamment cliniques, laissés à l'appréciation de l'examinatrice : raideur de nuque et organomégalie.

- Notre étude réalisée en Nouvelle-Calédonie n'est pas forcément représentative de l'ensemble des complications de la leptospirose décrites dans le monde. En effet des caractéristiques liées à l'hôte (génétique, mode de vie), à l'environnement (climat, humidité, animaux) ainsi qu'à la bactérie (sérovary) peuvent être spécifiques à la Calédonie.

Les données manquantes, le biais de recrutement et le nombre de patients inclus font qu'une analyse autre que descriptive de cette série de patients, notamment par des tests statistiques de comparaison, serait hasardeuse. Néanmoins, la documentation fine de cette série permettra aux praticiens en Nouvelle-Calédonie de mieux anticiper et évaluer les risques de complication chez leurs patients hospitalisés pour leptospirose.

## **V Conclusion**

La leptospirose est une zoonose endémique de répartition mondiale. L'importante morbi-mortalité due à la leptospirose, atteignant souvent une population jeune, et la difficulté à diagnostiquer cette pathologie aux symptômes peu spécifiques, pouvant faire évoquer une dengue, principal diagnostic différentiel en Nouvelle-Calédonie, en font un enjeu majeur de santé publique.

Notre étude avait pour objectif principal de décrire les différentes complications de la leptospirose.

Les principales complications décrites chez nos patients hospitalisés de janvier 2016 à décembre 2018 sont la thrombopénie, le collapsus et l'insuffisance rénale aiguë. Ces complications peuvent rapidement évoluer vers des formes sévères nécessitant une prise en charge lourde en soins intensifs.

D'autres complications décrites comme des facteurs de risque de décès dans certaines études sont cependant peu recherchées ou renseignées dans la littérature, telles la cholestase ictérique sévère, la myocardite, l'hémorragie sévère, alors que nous constatons une forte incidence de ces complications dans notre étude.

La létalité de la leptospirose reste élevée, malgré une prise en charge adaptée avec la mise en place de thérapeutiques de suppléance en soins intensifs.

Une étude prospective et multicentrique est nécessaire, à la recherche des complications de la leptospirose, pour connaître avec plus de précision leurs incidences, notamment le risque de séquelles rénales à long terme ; et permettre de calculer leur impact sur la survie.

Un protocole standardisé de dépistage clinique et biologique de la leptospirose et de ses complications pourrait être proposé, ainsi qu'une surveillance hospitalière rigoureuse. Ceci pour adapter le plus précocement possible la prise en charge thérapeutique, à l'aide d'antibiotiques couramment disponibles, qui pourrait conditionner la survie. Des enquêtes en communauté pourraient identifier l'incidence réelle de la leptospirose et les pratiques ou facteurs favorisant sa survenue.

Cette maladie potentiellement grave justifierait une déclaration obligatoire et une documentation précise, notamment biologique, de l'ensemble des cas dans tous les pays, afin de permettre une surveillance internationale.

La sensibilisation de la population et des soignants à la leptospirose et à ses mesures de prévention, reste un enjeu majeur pour lutter contre cette maladie en zone intertropicale.

VU  
Strasbourg, le 25.06.2020  
Le Président du Jury de Thèse

Professeur Yves HANSMANN



Vu et approuvé  
Strasbourg, le 26/06/2020  
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg I

Professeur J. SIBILIA



## Annexes

Annexe 1: Protocole d'instauration progressive de l'amoxicilline du CHN



### PROTOCOLE CLAMOXYL

#### Indication :

Suspicion ou diagnostic de leptospirose

#### Objectif :

Mettre en place une antibiothérapie per os, associée à l'Hydrocortisone le 1<sup>er</sup> jour, en augmentant la dose progressivement toutes les heures afin d'éviter un choc endotoxinique de type Jarisch-Herxheimer

#### A l'arrivée faire :

ECG

Sérologie leptospirose n° 1 (tube rouge)

PCR Leptospirose (tube rouge)

Leptospire à l'examen direct (tube mauve) : *seulement si transport immédiat vers Nouméa.*

Hospitalisation en unité de soins continus avec monitoring (scope ,saturation, pouls )

Surveillance horaire : TA, Pouls, saturation, T°, DIURESE

**H0 1<sup>ère</sup> heure : CLAMOXYL 25 MG par voie orale + HYDROCORTISONE 50 mg IVD**

**H1 2<sup>ème</sup> heure : CLAMOXYL 50 mg par voie orale.**

**H2 3<sup>ème</sup> heure : CLAMOXYL 125 mg par voie orale.**

**H3 4<sup>ème</sup> heure : CLAMOXYL 250 mg par voie orale.**

**H4 5<sup>ème</sup> heure : CLAMOXYL 500 mg par voie orale.**

**H5 6<sup>ème</sup> heure : CLAMOXYL 1 g en injectable IVD X 3/24 h**

**HYDROCORTISONE 50 mg IVD à renouveler toutes les 6 heures pendant 24 heures (H0 H6 H12 H18).**

#### Annexe 2 : Score de Faine

L'OMS a établi en 1982 des recommandations de bonnes pratiques concernant la prise en charge de leptospirose et propose d'utiliser un score prédictif de leptospirose : le score de Faine. Ce score prend en compte des critères cliniques (partie A), épidémiologiques (partie B) et biologiques (Partie C). La sensibilité et la spécificité auraient été évaluées respectivement à 81,8% et 72,9%, et la valeur prédictive positive et négative à 40,9% et 94,5% respectivement.

Plusieurs équipes ont étudié et modifié ce score, notamment une équipe indienne qui propose le score de Faine modifié en 2012 prenant en compte les nouvelles techniques de diagnostic biologique et rajoutant des critères cliniques (85).

Pour la partie clinique, on recherchera l'existence de céphalées, d'une fièvre, d'une fièvre supérieure à 39, de suffus conjonctival, d'un méningisme, de myalgie, de l'association suffus conjonctival/méningisme/myalgie, d'un ictère, d'une albuminurie.

Pour la partie épidémiologique, on recherchera un contexte de pluie récente, un contact avec un environnement contaminé et un contact avec des animaux à risque.

Pour la partie bactériologique les tests par PCR, MAT, ELISA et les tests rapides de diagnostic sont pris en compte.

Un score entre 20 et 25 évoque un diagnostic possible de leptospirose est un diagnostic possible. Un score supérieur ou égal à 25 (ou 26 pour les parties A+B) évoque une leptospirose présumée.

**TABLE 5 | Modified Faine's criteria (2012)**

Clinical data (Part A)	Epidemiological factors (Part B)	Bacteriological and laboratory findings (Part C)			
Headache	2	Rainfall	5	<i>Isolation of leptospira in culture—Diagnosis certain</i>	
Fever	2	Contact with contaminated Environment	4	PCR	25
Temperature >39°C	2			<b>Positive serology</b>	
Conjunctival suffusion	4	Animal contact	1	Elisa IgM positive*	15
Meningism	4	Total	10	SAT-Positive*	15
Myalgia	4			Other rapid tests**	15
Conjunctival suffusion + Meningism + Myalgia	10			MAT- Single positive in high titer*	
Jaundice	1			MAT - Rising titer/seroconversion (paired sera)	15
Albuminuria/Nitrogen retention	2			<b>* Any one of the tests only should be scored</b>	25
Hemoptysis/Dyspnea	2			<b>** Latex agglutination test/Lepto dipstick/Lepto Tek lateral flow/Lepto Tek Dri-Dot test</b>	
Presumptive diagnosis of leptospirosis is made of:					
Part A or Part A and Part B score : 26 or more					
Parts A, B, C (Total) : 25 or more					
A score between 20 and 25 suggests leptospirosis as a possible diagnosis.					

Abbreviations: PCR, Polymerase chain reaction; MAT, Microscopic agglutination test; SAT, Slide agglutination test

En Nouvelle-Calédonie, une étude cas témoin est en cours pour évaluer la pertinence des critères clinico--épidémiologique du score de Faine dans le diagnostic présomptif de leptospirose.

Annexe 3 : Campagne d'information de la DASS pour la prévention de la leptospirose

## LEPTOSPIROSE

### LES ACTIVITÉS À RISQUE

!

Contact de l'homme avec un environnement contaminé par des urines d'animaux, en particulier l'eau douce, stagnante ou non :

<p><b>EN POPULATION GÉNÉRALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Activités d'eau douce :               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Baignade</li> <li>- Pêche</li> <li>- Canoë, kayak, rafting, raid</li> <li>- Autres sports de nature</li> </ul> </li> <li>• En marchant pieds nus dans des flaques d'eau ou sur un sol humide</li> </ul>	<p><b>EN MILIEU PROFESSIONNEL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eboueurs</li> <li>• Employés de stations d'épuration, d'entretien de canaux, berges, voiries</li> <li>• Pisciculture en eau douce</li> </ul>
--	---

Contact de l'homme directement avec de l'urine :

<p><b>EN POPULATION GÉNÉRALE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chasseurs</li> <li>• Propriétaires d'animaux de compagnie, principalement de rongeurs (rats, souris, cochons d'Inde, etc.)</li> </ul>	<p><b>EN MILIEU PROFESSIONNEL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Éleveurs</li> <li>• Employés d'abattoirs, d'écuries</li> <li>• Dératiseurs</li> <li>• Employés communaux de parcs naturels ou animaliers</li> <li>• Vétérinaires</li> <li>• Gardes-pêche</li> </ul>
---	--

Restez vigilant !

Il existe plusieurs formes de leptospirose, vous pouvez donc l'attraper plusieurs fois au cours de votre vie.



À retenir

Consultez un médecin immédiatement si vous présentez un ou plusieurs de ces signes

- Fièvre élevée (supérieure à 39°C).
- Douleurs musculaires, articulaires, abdominales.
- Forts maux de tête.

○

Un traitement antibiotique existe :

- Il doit être pris dès que possible.

○

Il est possible d'attraper la leptospirose plusieurs fois au cours de votre vie, il faut donc rester vigilant et adopter les bons gestes :

- Ne pas marcher pieds nus.
- Ne pas se baigner dans les rivières après de fortes pluies.
- Limiter la multiplication des rongeurs autour de vos habitations.



UNE MALADIE  
QUI PEUT ÊTRE  
MORTELLE

[www.sass.gouv.nc](http://www.sass.gouv.nc)

**DASS**  
Direction des Affaires  
Sanitaires et Sociales

## LA MALADIE

- La leptospirose est une maladie grave, parfois mortelle, dont on observe plusieurs dizaines de cas par an en Nouvelle-Calédonie.
- Elle est provoquée par une bactérie, le leptospire, dont il existe plusieurs variétés.
- Cette bactérie se trouve principalement dans les urines des rongeurs (rats, souris, cochons d'Inde) ou d'autres mammifères (cerfs, porcs, bovins, chiens) même si l'animal semble en bonne santé.
- L'urine des animaux contaminés pollue l'eau (mares, creeks, rivières, ciernes...), les environnements humides et tout objet en contact avec celle-ci.
- L'homme peut contracter la maladie par contact avec les eaux, les sols et objets contaminés, par la peau (égratignures, plaies) et surtout par les muqueuses (œil, bouche, nez).
- Cette bactérie a la capacité de survivre plusieurs mois dans un milieu humide.

LES ORIGINES DE LA CONTAMINATION

### QUELS SONT LES SIGNES DE LA MALADIE ?

➤ ILS APPARAISSENT 1 À 3 SEMAINES APRÈS LA CONTAMINATION

**IL S'AGIT DE :**

- fièvre élevée (en général > à 39°C) d'apparition brutale
- douleurs musculaires, articulaires, abdominales
- forts maux de tête
- grande fatigue

La maladie peut s'aggraver 4 à 5 jours après les premiers signes et évoluer vers l'ictère, c'est-à-dire la jaunisse : œil jaune orange et urine couleur « thé foncé », avec atteinte du foie, puis des reins, des méninges, des poumons, du cœur...

⚠ SI L'UN DE CES SIGNES APPARAÎT QUELQUES JOURS APRÈS UNE ACTIVITÉ À RISQUE :

- **Il ne faut pas se dire : « Ça passera tout seul... ».**
- **Il faut consulter immédiatement un médecin en lui signalant l'activité à risque pratiquée.**
- **Un traitement antibiotique existe, il est d'autant plus efficace qu'il est pris tôt.**

### COMMENT ÉVITER LA LEPTOSPIROSE ?

LUTTE CONTRE LES RONGEURS

- Conservez les aliments dans des boîtes fermées.
- Stockez vos ordures ménagères dans des conteneurs fermés.
- Ramassez les fruits tombés des arbres.
- Débridez régulièrement (appâts empoisonnés ou pièges à mettre hors de portée des enfants).

PROTÉGEZ-VOUS

- Ne marchez pas pieds nus.
- Évitez la baignade en eau douce dans les rivières et les creeks (notamment après de fortes pluies).
- Couvrez vos plaies avec des pansements étanches.
- Vaccinez vos chiens.

➤ Pour les personnes en contact avec les animaux (élevages, porcheries, écuries) : portez des équipements de protection (vêtements, combinaisons, bottes, cuissardes, gants, lunettes de protection)

### EN CAS DE PLAIE

😊 **IL FAUT :**

- Laver abondamment à l'eau potable et au savon (pendant 30 secondes) ;
- Désinfecter avec une solution antiseptique ;
- Protéger avec un pansement imperméable.

😞 **IL NE FAUT PAS :**

- Rincer avec une eau non potable, même limpide.

Et la vaccination ? Son indication doit être posée par le médecin au cas par cas après évaluation individuelle du risque.

## Annexe 4 : Les Centres Médico-Sociaux en Nouvelle-Calédonie et accessibilité

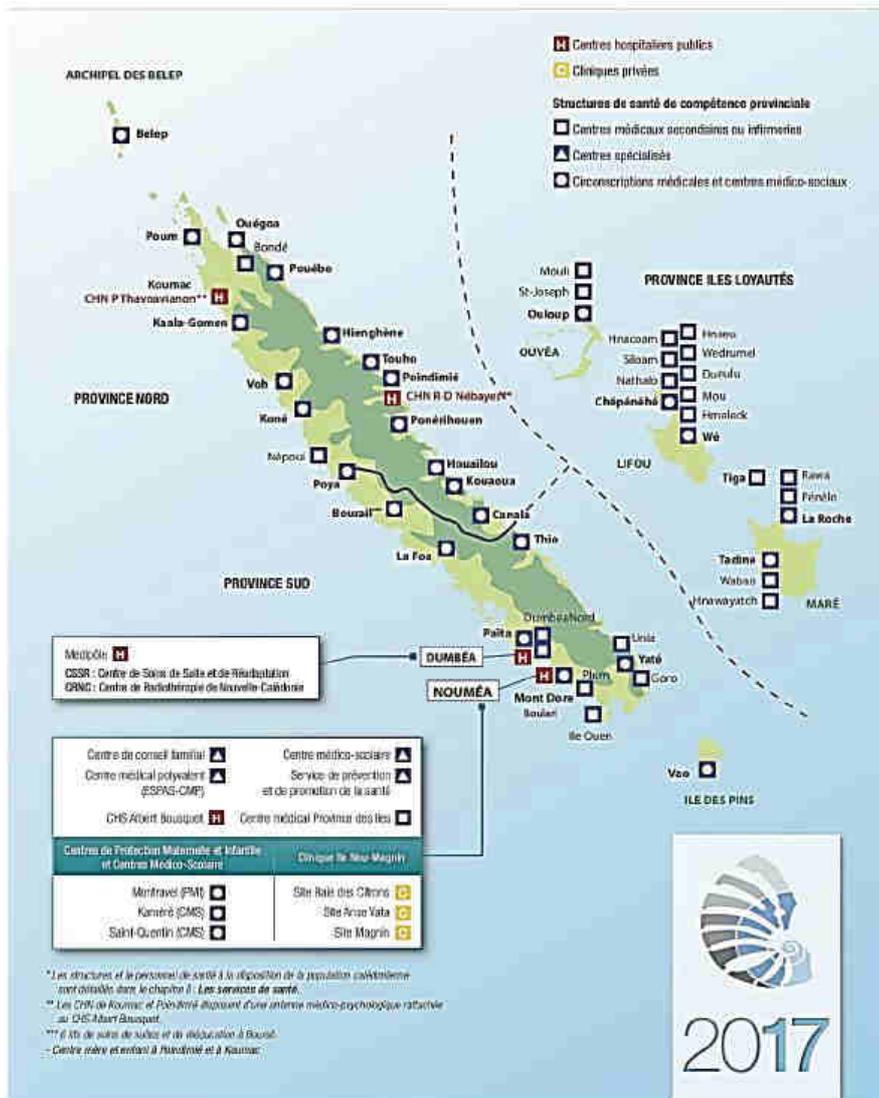
L'ensemble des territoires de Nouvelle-Calédonie est réparti en circonscriptions médicales qui possèdent chacune un ou plusieurs Centres Médico-Sociaux (CMS) communément appelés dispensaires. Les CMS assurent une permanence des soins 24h/24. Le personnel soignant peut être questionné par le centre de régulation du SAMU de Nouméa pour des interventions urgentes sur leur circonscription médicale. Chaque CMS comporte une salle de soins d'urgence, avec des matériels adaptés pour les prises en charge primaires, avant un transfert en hospitalisation. Certains dispensaires comme dans la commune de Bourail et sur les îles Loyautés et l'île des Pins disposent de lits d'hospitalisation gérés par le personnel du dispensaire. Le personnel soignant est employé par la province auquel il est

rattaché. L'équipe de chaque CMS est constituée de 1 à 3 médecins généralistes, de minimum 3 infirmiers auxquels s'ajoutent des vacations d'une sage-femme, puéricultrice, assistante sociale, et de spécialistes (parfois uniquement en téléconsultation).

Les laboratoires, cabinets de radiologie et de spécialistes sont uniquement présents à Nouméa et dans les plus grandes communes comme Bourail, Koné. Cependant certains CMS disposent d'un appareil radiologique et de certains examens biologiques sur place. Dans les plus petites villes et tribus, les bilans biologiques sont organisés en général deux fois par semaine et sont ensuite acheminés par un transporteur au laboratoire. Il n'y a pas d'accès aux bilans biologiques en urgence, le patient sera ainsi transféré selon l'urgence à l'hôpital le plus proche. Depuis l'ouverture de l'hôpital de Koné en 2018, la province Nord dispose d'un scanner.

Les communes de la côte ouest de la grande terre sont desservies par une route territoriale qui relie Nouméa à Koumac. La côte est, est moins accessible, plus sauvage. Pour rejoindre depuis Nouméa, les communes de la côte est, il est nécessaire de prendre une des routes transversales qui traversent la chaîne montagneuse centrale de l'île. Certaines tribus dans la chaîne montagneuse ne disposent pas de route aménagée ; un véhicule adapté est indispensable pour rejoindre ces tribus non desservies. Les transports en communs sont insuffisants, rendant l'accès aux soins difficile dans les tribus de la province nord.

Annexe 5 : Carte des principales structures de santé en Nouvelle-Calédonie, d'après La situation sanitaire de la Nouvelle-Calédonie en 2017 - rapport annuel de la DASS.



Annexe 6 : Complément des définitions des complications de la leptospirose

· Pour faire le diagnostic de SDRA 4 critères sont nécessaires selon la définition de la SFAR

2012 :

- Une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis une semaine ou moins,

- Des opacités bilatérales sur l'imagerie thoracique,
- Pas d'arguments pour un œdème hydrostatique prédominant,
- Une hypoxémie avec rapport  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$  mmHg pour une pression télé-expiratoire positive réglée à 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  ou plus.

· La réaction de Jarisch Herxheimer est une réaction inflammatoire de l'organisme qui apparaît, non systématiquement, en réaction à la guérison spontanée ou à certains traitements médicaux ciblant des bactéries spirochètes. L'introduction d'une antibiothérapie induit une lyse massive des spirochètes, libérant des endotoxines responsables d'une réaction toxique et/ou immunologique voire auto-immune.

Les symptômes peuvent être : fièvre, sueurs, rythme cardiaque accéléré, palpitation cardiaque , sensation d'essoufflement, douleurs diverses dont musculaires et articulaires, maux de tête , difficulté de concentration, insomnie, ganglions gonflés, acouphènes (type bourdonnements dans les oreilles), sinusite, prurit, troubles digestifs, fatigue, émotions instables, morosité et plus rarement : convulsions, troubles moteurs graves, hallucinations ; rash de type allergique voire choc anaphylactique.

· Le syndrome d'activation macrophagique se définit par la présence d'au moins cinq critères parmi les 8 critères suivants :

- Fièvre,
- Splénomégalie,

- Cytopénies affectant au moins deux lignées, Hb < 9 g/dL, Plaquettes < 100000/mm<sup>3</sup>,  
PNN < 1000/mm<sup>3</sup>,
  - Ferritinémie > 500 µg/l
  - Hypertriglycéridémie > 3 mmol/L et/ou hypofibrinogénémie < 1,5 g/L,
  - Hémophagocytose dans la moelle osseuse, la rate ou les ganglions lymphatiques Pas de néoplasie,
  - Activité des cellules Natural Killer basse ou nulle (selon les références du laboratoire local),
  - Récepteur soluble à l'IL-2 ≥ 2400UI/ml.
- La MicroAngiopathie thrombotique est caractérisée par l'association d'une anémie par fragmentation des globules rouges, d'une thrombopénie, et une souffrance d'un ou plusieurs organes.
- Le Syndrome Hémolytique et Urémique se caractérise par l'association d'une anémie hémolytique avec schizocytes, d'une thrombopénie et d'une insuffisance rénale aiguë.
- La Coagulation Intravasculaire Disséminée est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique et excessive de la coagulation. Il se définit par une association d'anomalies biologiques : thrombopénie, une élévation du TCA et du TQ, une augmentation des d-dimères (et des produits de dégradation de la fibrine) et une diminution du taux de fibrinogène plasmatique.

## Bibliographie

1. Adler B, de la Peña Moctezuma A. *Leptospira* and leptospirosis. *Vet Microbiol*. 27 janv 2010;140(3):287-96.
2. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 1 avr 2001;14(2):296-326.
3. Costa F, Hagan JE, Calcagno J, Kane M, Torgerson P, Martinez-Silveira MS, et al. Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 17 sept 2015;9(9):e0003898.
4. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in Humans. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;387:65-97.
5. Tarantola A, Goarant C. Leptospirosis in French Historical Medical Literature: Weil's Disease or Kelsch's Disease? *Am J Trop Med Hyg*. déc 2018;99(6):1366-8.
6. Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. oct 2003;45(5):292-292.
7. Gundacker ND, Rolfe RJ, Rodriguez JM. Infections associated with adventure travel: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 1 mars 2017;16:3-10.
8. Lau CL, Smythe LD, Craig SB, Weinstein P. Climate change, flooding, urbanisation and leptospirosis: fuelling the fire? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. oct 2010;104(10):631-8.
9. Rapports d'activité du CNR de la Leptospirose [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>
10. Bourhy P. DIAGNOSTIC, SURVEILLANCE ET EPIDEMIOLOGIE DE LA LEPTOSPIROSE EN FRANCE / DIAGNOSIS, SURVEILLANCE, AND EPIDEMIOLOGY OF LEPTOSPIROSIS IN FRANCE. :7.
11. Villes et communes de France – Tableaux de l'économie française | Insee [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676570?sommaire=3696937>
12. Ayral F. Vers une surveillance des zoonoses associées aux rats (*Rattus norvegicus*). :321.
13. Leptospirose et milieu professionnel - Article de revue - INRS [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/media.html?refINRS=TP%208>

14. Bouscaren N, Benoit de Coignac C, Lastère S, Musso D, Teissier Y, Formont J, et al. Leptospirosis in French Polynesia: 11 years of surveillance data, 2007–2017. *New Microbes New Infect.* mai 2019;29:100518.
15. 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.* 3 nov 2015;10(11):e0142063.
16. Guernier V, Goarant C, Benschop J, Lau CL. A systematic review of human and animal leptospirosis in the Pacific Islands reveals pathogen and reservoir diversity. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 14 mai 2018 [cité 11 mars 2020];12(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5967813/>
17. Tortosa P. Les leptospiroses dans les îles françaises de l’Océan Indien. *Bull Épidémiologique Hebd - BEH.* 4 avr 2017;5.
18. diagnostic\_biologique\_de\_la\_leptospirose\_-\_rapport\_devaluation\_2011-08-05\_12-35-31\_268.pdf [Internet]. [cité 15 juin 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic\\_biologique\\_de\\_la\\_leptospirose\\_-\\_rapport\\_devaluation\\_2011-08-05\\_12-35-31\\_268.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_rapport_devaluation_2011-08-05_12-35-31_268.pdf)
19. Goarant C. la surveillance de la leptospirose en Nouvelle-Calédonie : approche pluridisciplinaire d’une zoonose endémique. *Bull Épidémiologique Santé Anim Aliment.* 2011;4.
20. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. Haake DA, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 10 janv 2013;7(1):e1991.
21. Vincent AT, Schiettekatte O, Goarant C, Neela VK, Bernet E, Thibeaux R, et al. Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. Martins EAL, éditeur. *PLoS Negl Trop Dis.* 23 mai 2019;13(5):e0007270.
22. Trueba G, Zapata S, Madrid K, Cullen P, Haake D. *INTERNATIONAL MICROBIOLOGY (2004)* 7:35–40. 2004;7:6.
23. Andre-Fontaine G, Aviat F, Thorin C. Waterborne Leptospirosis: Survival and Preservation of the Virulence of Pathogenic *Leptospira* spp. in Fresh Water. *Curr Microbiol.* juill 2015;71(1):136-42.
24. Harrison NA, Fitzgerald WR. Leptospirosis--can it be a sexually transmitted disease? *Postgrad Med J.* 1 févr 1988;64(748):163-4.
25. Bolin CA, Koellner P. Human-to-Human Transmission of *Leptospira interrogans* by Milk. *J Infect Dis.* 1 juill 1988;158(1):246-7.

26. Vieira SRR, Brauner JS. Leptospirosis as a cause of acute respiratory failure: clinical features and outcome in 35 critical care patients. *Braz J Infect Dis.* juin 2002;6(3):135-9.
27. De Francesco Daher E, Soares DS, de Menezes Fernandes ATB, Girão MMV, Sidrim PR, Pereira EDB, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with severe leptospirosis: a comparative study according to patients' severity. *BMC Infect Dis [Internet].* 1 févr 2016 [cité 7 janv 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736552/>
28. LEPTOREA, Mialhe A-F, Mercier E, Maamar A, Lacherade J-C, Le Thuaut A, et al. Severe leptospirosis in non-tropical areas: a nationwide, multicentre, retrospective study in French ICUs. *Intensive Care Med.* déc 2019;45(12):1763-73.
29. Wang H-K, Lee M-H, Chen Y-C, Hsueh P-R, Chang S-C. Factors associated with severity and mortality in patients with confirmed leptospirosis at a regional hospital in northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect [Internet].* 6 juin 2018 [cité 24 déc 2018]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118218301610>
30. Daher EF, Silva GB, Abreu KLS de, Mota RMS, Batista DV, Rocha NA, et al. Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther.* 2012;37(4):420-5.
31. Brett-Major et Coldren. Les antibiotiques pour le traitement de la leptospirose [Internet]. 2012 [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: </fr/CD008264/les-antibiotiques-pour-le-traitement-de-la-leptospirose>
32. Butler T. The Jarisch–Herxheimer Reaction After Antibiotic Treatment of Spirochetal Infections: A Review of Recent Cases and Our Understanding of Pathogenesis. *Am J Trop Med Hyg.* 11 janv 2017;96(1):46-52.
33. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 déc 2014;108(12):743-50.
34. Viot B. La leptospirose compliquée d'insuffisance rénale aiguë : une cause de maladie rénale chronique ? [thèse de Doctorat d'Université, Médecine] Bordeaux : U.F.R. des Sciences Médicales; 2014.
35. Rathinam SR. Ocular manifestations of leptospirosis. *J Postgrad Med.* 7 janv 2005;51(3):189.
36. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. In: *The Cochrane Library [Internet].* John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 7 mai 2018]. Disponible sur: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007342.pub2/full>

37. Goarant C. Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. *Res Rep Trop Med*. sept 2016;Volume 7:49-62.
38. Historique Météo de la Nouvelle-Calédonie : La météo jour par jour depuis 2009 [Internet]. [cité 13 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.historique-meteo.net/oceanie/nouvelle-caledonie/>
39. Berlioz-Arthaud A, Mérien F, Baranton G. Bilan de cinq années de surveillance biologique de la leptospirose humaine en Nouvelle-Calédonie (2001-2005). *Bull Soc Pathol Exot*. 2007;6.
40. ISEE - Structure de la population et évolutions [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.isee.nc/population/recensement/structure-de-la-population-et-evolutions>
41. Recensement de la population en Nouvelle-Calédonie en 2014 - Insee Première - 1572 [Internet]. [cité 13 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1560282>
42. Thibeaux R, Girault D, Bierque E, Soupé-Gilbert M-E, Rettinger A, Douyère A, et al. Biodiversity of Environmental *Leptospira*: Improving Identification and Revisiting the Diagnosis. *Front Microbiol* [Internet]. 1 mai 2018 [cité 25 mai 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938396/>
43. La leptospirose | Direction des Affaires Sanitaires et Sociales de Nouvelle-Calédonie [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://dass.gouv.nc/votre-sante-maladies/la-leptospirose>
44. Marois I. Étude des patients hospitalisés lors de l'épidémie de dengue de 2017 en Nouvelle-Calédonie et élaboration d'un modèle prédictif de dengue sévère. [thèse de Doctorat d'Université, Médecine Générale] Bordeaux : U.F.R. des Sciences Médicales; 2018.
45. Cointet F, Gilles B, Dussarat G, Le Bris H, Martini L, Brethes B, et al. [Human leptospirosis in New Caledonia and dependencies. Apropos of 57 cases observed between 1 June 1983 and 31 May 1985]. *Bull Soc Pathol Exot Filiales*. 1987;80(1):28-37.
46. Merien F, Perolat P. Public Health Importance of Human Leptospirosis in the South Pacific: A Five-Year Study in New Caledonia. *Am J Trop Med Hyg*. 1 août 1996;55(2):174-8.
47. [Laboratory based human leptospirosis surveillance in New Caledonia (2001-2005)] - Abstract - Europe PMC [Internet]. [cité 14 févr 2019]. Disponible sur: <https://europepmc.org/abstract/med/17727039>
48. Klement-Frutos E. Human Leptospirosis in New Caledonia: Epidemiology, Laboratory Diagnostic Changes and Microbiology Patterns from 2006 to 2016, and Comparison with Previous and Regional Findings. 2020;5(1):6.

49. Mérien F, Berlioz-Arthaud A. La Leptospirose: Une Zoonose Sous Surveillance En Nouvelle-Calédonie Et Dans Le Pacifique. *Rev Francoph Lab.* juin 2005;2005(374):45-50.
50. Hirschauer C. Épidémiologie de la leptospirose en Polynésie française de 2006 à 2008. *Bull Epidémiologique Hebd - BEH.* 22 déc 2009;4.
51. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med.* janv 2018;46(1):93-9.
52. Júnior GBS, Abreu KLS, Mota RM, Barreto AG, Araújo SM, Rocha HA, et al. RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury. *Nephrology.* 2011;16(3):269-76.
53. Daher EDF, Abreu KLS de, Silva Junior GB da. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *Braz J Nephrol.* déc 2010;32(4):408-15.
54. Teles F, de Mendonça Uchôa JV, Mirelli Barreto Mendonça D, Falcão Pedrosa Costa A. Acute kidney injury in leptospirosis: the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. *Clin Nephrol.* déc 2016;86 (2016)(12):303-9.
55. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin J-P, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med.* 23 oct 2007;33(11):1959-66.
56. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2007;2(4):739-44.
57. Daher EF, Geraldo B. Silva J, Karbage NNN, Paulo C. Carvalho J, Kataoka RS, Silva EC, et al. Predictors of Oliguric Acute Kidney Injury in Leptospirosis. *Nephron Clin Pract.* 2009;112(1):c25-30.
58. Marchiori E, Lourenço S, Setúbal S, Zanetti G, Gasparetto TD, Hochegger B. Clinical and Imaging Manifestations of Hemorrhagic Pulmonary Leptospirosis: A State-of-the-Art Review. *Lung.* 1 févr 2011;189(1):1-9.
59. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: Prognostic Factors Associated with Mortality. *Clin Infect Dis.* 1 sept 1997;25(3):720-4.
60. Gouveia EL, Metcalfe J, de Carvalho ALF, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queiroz A, et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* mars 2008;14(3):505-8.
61. Carvalho CRR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis. *Clin Chest Med.* juin 2002;23(2):469-78.

62. Paganin F, Bourdin A, Borgherini G, Dalban C, Poubeau P, Tixier F, et al. Manifestations pulmonaires de la leptospirose. *Rev Mal Respir.* nov 2009;26(9):971-9.
63. Medeiros F da R, Spichler A, Athanazio DA. Leptospirosis-associated disturbances of blood vessels, lungs and hemostasis. *Acta Trop.* juill 2010;115(1-2):155-62.
64. Chakurkar G, Vaideeswar P, Pandit SP, Divate SA. Cardiovascular lesions in leptospirosis: An autopsy study. *J Infect.* 1 mars 2008;56(3):197-203.
65. Navinan MR, Rajapakse S. Cardiac involvement in leptospirosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1 sept 2012;106(9):515-20.
66. Dassanayake DL, Wimalaratna H, Nandadewa D, Nugaliyadda A, Ratnatunga CN, Agampodi SB. Predictors of the development of myocarditis or acute renal failure in patients with leptospirosis: An observational study. *BMC Infect Dis.* déc 2012;12(1):4.
67. Pertuiset E, Fen Chong M, Duval G, Génin R. Aspects cliniques et facteurs pronostiques des leptospiroses ictéro-hémorragiques de l'adulte: A propos de 249 cas observés à la réunion. *Rev Médecine Interne.* 1 nov 1988;9(5):487-93.
68. Rizvi M, Azam M, Ajmal MR, Shukla I, Malik A. Prevalence of leptospira in acute hepatitis syndrome and assessment of IL-8 and TNF-alpha level in leptospiral hepatitis. *Ann Trop Med Parasitol.* oct 2011;105(7):499-506.
69. Daher EDF, Brunetta DM, Silva Júnior GB da, Puster RA, Patrocínio RM do SV. Pancreatic involvement in fatal human leptospirosis: clinical and histopathological features. *Rev Inst Med Trop São Paulo.* déc 2003;45(6):307-13.
70. van Samkar A, van de Beek D, Stijnis C, Goris M, Brouwer MC. Suspected leptospiral meningitis in adults: report of four cases and review of the literature. *Neth J Med.* 2015;73(10):7.
71. Levett PN, Haake DA. *Leptospira Species (Leptospirosis).* Elsevier. janv 2010;8.
72. Panicker JN. Primary neuroleptospirosis. *Postgrad Med J.* 1 sept 2001;77(911):589-90.
73. Solbrig MV, Sher JH, Kula RW. Rhabdomyolysis in Leptospirosis (Weil's Disease). *J Infect Dis.* 1 oct 1987;156(4):692-3.
74. Turgut M, Sünbül M, Bayirli D, Bilge A, Leblebicioğlu H, Haznedaroğlu I. Thrombocytopenia Complicating the Clinical Course of Leptospiral Infection. *J Int Med Res.* oct 2002;30(5):535-40.
75. Wagenaar JFP, Goris MGA, Partiningrum DL, Isbandrio B, Hartskeerl RA, Brandjes DPM, et al. Coagulation disorders in patients with severe leptospirosis are associated with severe bleeding and mortality. *Trop Med Int Health.* 2010;15(2):152-9.

76. Nicodemo AC, Del Negro G, Amato Neto V. Thrombocytopenia and leptospirosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. août 1990;32(4):252-9.
77. Davenport A, Rugman FP, Desmond MJ, Ganta R. Is thrombocytopenia seen in patients with leptospirosis immunologically mediated? *J Clin Pathol*. avr 1989;42(4):439-40.
78. Hanvanich M, Moollaor P, Suwangool P, Sitprija V. Hemolytic Uremic Syndrome in Leptospirosis bataviae. *Nephron*. 1985;40(2):230-1.
79. Kobawaka Gamage KK, Fernando H. Leptospirosis complicated with Guillain Barre syndrome, papillitis and thrombotic thrombocytopenic Purpura; a case report. *BMC Infect Dis*. déc 2018;18(1):691.
80. Yesilbas O, Kihdir HS, Yildirim HM, Hatipoglu N, Sevketoglu E. Pediatric Fulminant Leptospirosis Complicated by Pericardial Tamponade, Macrophage Activation Syndrome and Sclerosing Cholangitis. *Balk Med J*. 3 oct 2016;33(5):578-80.
81. Puca E, Pilaca A, Kalo T, Pipero P, Bino S, Hysenaj Z, et al. Ocular and cutaneous manifestation of leptospirosis acquired in Albania: A retrospective analysis with implications for travel medicine. *Travel Med Infect Dis*. 1 mars 2016;14(2):143-7.
82. Md EM, Vetd FM, Pesenti L, PhD DSM, Md GA, PhD PPM. Clinical aspects of ocular leptospirosis in New Caledonia (South Pacific). *Aust N Z J Ophthalmol*. 1999;27(6):380-6.
83. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Leptospirosis: A Systematic Review. *Dellagostin OA, éditeur. PLoS ONE*. 26 mars 2013;8(3):e59266.
84. Guerrier G, Lefèvre P, Chouvin C, D'Ortenzio E. Jarisch–Herxheimer Reaction Among Patients with Leptospirosis: Incidence and Risk Factors. *Am J Trop Med Hyg*. 23 janv 2017;16-0457.
85. Kumar SS. Indian Guidelines for the Diagnosis and Management of Human Leptospirosis. *Infect Dis*. :7.

Université

de Strasbourg



Faculté  
de médecine

### DECLARATION SUR L'HONNEUR

**Document avec signature originale devant être joint :**

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : HUBSCH

Prénom : Emeline

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

" j'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète "

Signature originale :

A Strasbourg, le 16/06/20

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## **Résumé** :

**Introduction** : La leptospirose est la zoonose la plus répandue dans le monde, fréquente en zone tropicale et intertropicale, comme la Nouvelle-Calédonie. On observe une importante morbi-mortalité chez une population jeune, présentant des facteurs de risque d'exposition à un environnement contaminé par *Leptospira interrogans*. La bactérie atteint par voie hématogène de nombreux organes, causant directement ou indirectement des lésions voire des défaillances d'organes.

L'objectif principal de notre étude est de décrire les différentes complications de la leptospirose et leur fréquence de survenue chez les patients hospitalisés en Nouvelle-Calédonie entre 2016 et 2018.

**Matériel et méthode** : Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive de l'ensemble des patients hospitalisés en Nouvelle-Calédonie de 2016 à 2018 pour une leptospirose confirmée biologiquement. Cette étude majoritairement rétrospective, est en partie prospective pour les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Territorial sur l'année 2018. Des facteurs épidémiologiques, cliniques, biologiques des patients à l'admission ainsi que les données sur la prise en charge hospitalière et les différentes complications présentées par les patients, ont été documentés.

**Résultats** : Au total 179 patients ont été inclus dans notre étude : 101 patients en hospitalisation conventionnelle (HC), 71 en soins intensifs (SI) et 7 patients décédés. Les patients étaient principalement de sexe masculin (73,7%) et jeunes (âge médian 39,2 ans). Les principales complications observées sont la thrombopénie (90,5%), le collapsus (75%) et l'insuffisance rénale aiguë (50%). La létalité était de 3,9% sur la durée de notre étude. Des complications semblaient plus fréquentes chez les patients en SI comparé aux patients en HC : cardiaques (choc cardiogénique (72,9% vs 4%), myocardite (35,8% vs 1,7%), arythmie (37,7% vs 1,4%)), insuffisance rénale aiguë stade KDIGO 3 (36,6% vs 6,1%), pneumologiques (alvéolite hémorragique (52,9% vs 7,3%), SDRA (32,9% versus 0%)), hépatiques (insuffisance hépatocellulaire (15,7% vs 0%), cholestase ictérique sévère ( 53,5% vs 9,6%)), anémie sévère (29,6% vs 1%), thrombopénie sévère (54% vs 9,2%), infections nosocomiales (23,9% versus 0%). Ces complications semblent toutes associées à une létalité plus élevée. Dans notre étude l'atteinte pulmonaire était moins fréquente que dans certaines publications, et aucune atteinte oculaire n'a été dépistée. En revanche, nous rapportons des formes rarement ou jamais décrites (rhabdomyolyse, pancréatite, épilepsie séquellaire secondaire à une méningite).

**Conclusion** : Cette étude descriptive des différentes complications permet de mieux connaître la leptospirose et son évolution clinique en Nouvelle-Calédonie. Dépister la leptospirose et ses complications afin de la prendre en charge le plus précocement possible est un enjeu majeur de santé publique. L'hospitalisation en unité de soins continus en cas de défaillance d'organe est indispensable pour éviter l'évolution parfois rapidement défavorable et limiter la létalité de cette maladie.

**Rubrique de classement** : étude épidémiologique descriptive, pour le diplôme d'État de docteur en médecine générale

**Mots clés** : leptospirose, complications, hospitalisation, Nouvelle-Calédonie

**Président** : Professeur Yves HANSMANN

**Assesseurs** : Dr Élise KLEMENT FRUTOS, Professeur Ferhat MEZIANI, Dr Frédéric SCHRAMM

**Adresse de l'auteur** : HUBSCH Emeline, 12 rue de Marmoutier, 67200 Strasbourg