NOM: TUBIANA
PRENOM: Sarah

DATE DE SOUTENANCE:
13/12/2011

TITRE :

Déterminants de la leptospirose humaine sévère chez l'adulte en Nouvelle-Calédonie, 2008-2011

NATURE:

Mémoire professionnel - spécialisation Risque infectieux

RESUME:

La leptospirose, maladie tropicale négligée, est considérée comme la zoonose la plus répandue dans le monde. En Nouvelle-Calédonie (NC), la leptospirose est une préoccupation majeure de santé publique: Son incidence annuelle moyenne est de 45 pour 100 000 habitants (2006-2009) et peut atteindre 150 pour 100 000 habitants pendant les saisons pluvieuses. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les formes sévères représentent 5 à 15% des infections humaines et le taux de létalité peut varier entre 5% et 30%. Les facteurs responsables des formes sévères ne sont pas encore clairement établis et plusieurs hypothèses impliquant l'hôte et l'agent pathogène lui-même sont évoquées. Les principaux objectifs de notre étude étaient d'identifier des facteurs de risque et des facteurs pronostiques associés aux formes sévères de leptospirose chez l'adulte en NC.

Nous avons effectué une étude rétrospective de type cas-témoins incidents entre Janvier 2008 et Juin 2011. Tous les patients hospitalisés avec une leptospirose biologiquement confirmée ont été inclus. Les cas étaient les patients décédés au cours de leur hospitalisation ou ceux atteints de formes sévères. Le groupe témoin était constitué des patients hospitalisés avec un diagnostic biologique de leptospirose confirmé mais sans critère de sévérité. Des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et moléculaires ont été recueillies. Les facteurs de risque et pronostiques ont été identifiés par régression logistique. Un modèle d'imputation multiple a été élaboré pour prendre en compte les données manquantes dans le modèle associé aux facteurs pronostiques.

Pendant la période d'étude, 71 cas (dont 10 décès) et 105 témoins ont été inclus. Trois facteurs de risque étaient indépendamment associés aux formes sévères: le tabagisme (odds ratio [OR], 2,94, intervalle de confiance à 95% [IC], 1,45 à 5,96, p = 0,003), un délai d'instauration d'une antibiothérapie supérieur à 2 jours (OR, 2,78; IC, 1,31 à 5,91, p = 0,008) et le sérogroupe Icterohaemorrhagiae (OR, 1,41; IC, 1,08 - 1,84, p = 0,011).

A l'admission, les paramètres biologiques suivants étaient associés à un mauvais pronostic : une thrombopénie  $\leq 50~(x10^9~/~L)~(OR, 6,36;~IC, 1,79-22,62,~p=0,004)$ , une créatininémie > 200~mg~/~dl~(OR, 5,86;~IC, 1,61-21,27,~p=0,007), une hyperlactatémie > 2,5~mM~(OR, 5,14;~IC, 1,57-16,87,~p=0,007), une hyperamylasémie > 250~UI~/~L~(OR, 4,66;~IC, 1,39-15,69,~p=0,013) et une leptospirémie > 1000~leptospires~/~ml~(OR, 4,31;~IC, 1,17-15,92,~p=0,028).

Ces résultats suggèrent que le tabagisme et un retard à l'instauration d'une antibiothérapie sont des facteurs de risque importants associés aux formes sévères. Le sérogroupe Icterohaemorrhagiae est clairement lié à la gravité de la maladie. Par conséquent, en NC, les mesures de prévention devraient être focalisées sur le contrôle des populations de rongeurs réservoirs de ce sérogroupe et sur la promotion de l'antibiothérapie précoce et présomptive. Dès l'admission, des anomalies biologiques concernant la créatinémie, la lipasémie, la lactatémie ou le taux de plaquettes et la leptospirémie pourraient alerter les cliniciens d'une possible évolution sévère de la maladie.

LABORATOIRE DE RECHERCHE:

Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie- Unité d'Epidémiologie des maladies infectieuses

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Dr Eric D'ORTENZIO

# Summary: Determinants of severe human leptospirosis in adults in New Caledonia, 2008-2011

#### Background:

Leptospirosis, a neglected tropical disease, is considered to be the most geographically widespread zoonosis in the world. In New Caledonia (NC), leptospirosis is a major public health concern: its incidence rate was 45/100,000 inhabitants per year from 2006 to 2009 and could reach 150/100,000 inhabitants per year during rainy seasons. Severe disease is estimated to occur in 5-15% of all human infections and case fatality may vary between 5% and 30%. Factors associated with severe forms are not well understood but pathogen or host specific factors are supposed to play a role in acquiring severe leptospirosis. The aim of the study was to identify risk factors and predictors for severe forms of leptospirosis in adults in NC.

## Material and Method:

We conducted a retrospective case-control study from January 2008 to June 2011. All hospitalized patients with a biologically confirmed leptospirosis from two public hospitals in NC were included. Cases were deaths or severe patients (at least one of four clinical criteria). Controls subjects (non severe) were defined as having a laboratory confirmation of leptospirosis without severe criteria. Epidemiologic, clinical, laboratory and molecular data were collected retrospectively from medical and laboratory records.

Risk and prognostic factors were identified by logistic regression. Multiple imputation was used to address the problem of missing data in the predictors model.

#### Results:

Among 176 patients enrolled in the study, 71 (40.3%) had severe leptospirosis including 10 fatalities (5.68%). Three risk factors were independently associated with severe forms: cigarette smoking (odds ratio [OR], 2.94, 95% confidence interval [CI], 1.45-5.96; p=0.003), delay before antibacterial therapy > 2 days (OR, 2.78; CI, 1.31-5.91; p=0.008) and Leptospira interrogans serogroup Icterohaemorrhagiae (OR, 1.41; CI, 1.08-1.84; p=0.011). The following post admission laboratory results were correlated with poor prognosis: platelet count ≤  $50 \text{ } (x10^9\text{/l}) \text{ } (OR, 6.36; CI, 1.79-22.62; p=0.004), serum creatinin > 200 \text{ mg/dl } (OR, 5.86; CI, 1.61-21.27; mg/dl) (OR, 6.36; CI, 1.79-22.62; p=0.004), serum creatinin > 200 \text{ mg/dl } (OR, 5.86; CI, 1.61-21.27; mg/dl) (OR, 5.8$ p=0.007), serum lactates > 2.5 mM (OR, 5.14; CI, 1.57-16.87; p=0.007), serum amylase > 250 UI/L (OR, 4.66; CI, 1.39-15.69; p=0.013), and leptospiremia  $> 10^3$  leptospires/ml (OR, 4.31; CI, 1.17-15.92; p=0.028).

## Conclusion:

These results suggest that eigarette smoking and late initiation of antibacterial therapy are strong risk factors for severe forms. Leptospira interrogans serogroup Icterohaemorrhagiae is clearly linked to disease severity. Thus, in NC, prevention measures should focus on rodents control, the main reservoir of this serogroup and very early presumptive antibacterial therapy should be promoted. First laboratory results concerning abnormal creatinin, lactates or amylase levels, platelet count and leptospiremia may alert clinicians on the potential severe evolution of the disease.