



HAL
open science

La leptospirose compliquée d'insuffisance rénale aiguë : une cause de maladie rénale chronique ?

Benjamin Viot

► **To cite this version:**

Benjamin Viot. La leptospirose compliquée d'insuffisance rénale aiguë : une cause de maladie rénale chronique ?. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01091963

HAL Id: dumas-01091963

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01091963>

Submitted on 8 Dec 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2014

N° 3122

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

VIOT Benjamin

Interne des Hôpitaux

Née le 01/11/1986 à Saint Denis de la Réunion

Le 28 Octobre 2014

**LA LEPTOSPIROSE COMPLIQUEE
D'INSUFFISANCE RENALE AIGÛE,
UNE CAUSE DE MALADIE RENALE CHRONIQUE ?**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur C. COMBE

JURY

Monsieur le Professeur P. MERVILLE
Monsieur le Professeur C. COMBE
Monsieur le Professeur D. NEAU
Monsieur le Professeur D. MALVY
Monsieur le Docteur P. FINIELZ

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Assesseur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian COMBE, mon directeur de thèse.

Je vous remercie profondément de m'avoir guidé, conseillé, soutenu durant toute la réalisation de cette étude.

A Monsieur le Professeur Pierre MERVILLE.

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie profondément.

A Monsieur le Docteur Paul FINIELZ.

Merci pour ton aide, ta disponibilité et tes conseils.

Aux membres du Jury, Messieurs les Professeurs Didier NEAU et Denis MALVY.

Vous me faites l'honneur d'assister à cette thèse. Je vous remercie pour votre écoute et pour le temps que vous m'avez accordé.

A Monsieur le Docteur Charles CAZANAVE.

Merci d'avoir relu et corrigé ce manuscrit

Au Dr MICHAULT, au Dr Laetitia HUIART et Cyril FERDYNUS.

Merci pour votre aide et votre patience.

A Mes parents, pour TOUT (même si vous n'avez jamais aimé la cuisine peinte en rouge !)

A Cam et romain pour m'avoir toujours soutenu avec le smile (T'as pas un jus d'orange ou quoi!!!!)

A Marion pour tout ce qu'on a fait et surtout ce qu'on va faire !!!!!!!

A bibi, la petite lili, paf, hannah, antoine berto, nael toujours là depuis le début dans les bons et les mauvais coups !

A la famille Le BOT sans qui je n'aurai jamais fait médecine.

A tous les médecins de néphrologie (Dr FINIELZ, Dr DERVAUX, Dr VEILLON, Dr RAMDAM, DR GUISERIX et Dr MARROC) pour tout ce qu'ils m'ont appris et de bien vouloir m'intégrer dans leur équipe l'année prochaine. Et aux secrétaires pour tous les coups de téléphone et fax qu'elles m'ont aidé à transmettre.

A Bordeaux : à Jean Noel (qui m'a reglé !!!) Charlie Martinez, Camille, Mathilde, Marco et Charles Cazanave, lionel, Hibba...

A Bayonne : Dr doudou, Adeline, Christine, Séverine et toute l'équipe para médicale car parfois je crois que le pays basque est le plus bel endroit au monde (après le 974 bien entendu...)

Et tous les autres : Adeline Le Gall, Alix, Henri, Etienne, Mathilde lafont, Sylvain....)

A word, End Note, excell, au site de l'Equipe, aux gardes des urgences de saint Pierre...

Aux ramasseurs de balles, aux juges arbitres...

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
1. PREAMBULE	7
2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE	7
2.1. Etat actuel des connaissances	7
2.1.1. Rappels bactériologiques	7
2.1.2. Impact de la leptospirose	7
2.1.3. Mode de transmission et patients à risque.....	8
2.1.4. Moyens diagnostiques.....	8
2.1.5. Aspects clinico-biologiques en phase aiguë	9
2.1.6. L'atteinte rénale en phase aiguë.....	11
2.1.7. Traitements de la leptospirose en phase aiguë	13
2.1.7.1. L'antibiothérapie	13
2.1.7.2. Les autres traitements.....	13
2.1.8. La leptospirose à distance de l'infection	14
2.1.8.1. Chez l'animal	14
2.1.8.2. Chez l'homme.....	15
2.1.8.3. Au niveau physiopathologique.....	22
2.1.9. La leptospirose à l'île de la Réunion.....	22
2.2. L'insuffisance rénale aiguë : un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique.....	22
2.2.1. Définition de la maladie rénale chronique.....	22
2.2.2. De l'insuffisance rénale aiguë à la maladie rénale chronique.....	23
2.2.3. La maladie rénale chronique à la Réunion	24
2.3. Hypothèses de la recherche	24
2.4. Retombées attendues	25
3. METHODE	25
3.1. Objectifs.....	25
3.1.1. Objectif Principal	25
3.1.2. Objectifs secondaires	25
3.2. Conception de l'étude	26
3.3. Critères d'éligibilité	26
3.3.1. Critères d'inclusion.....	26
3.3.2. Critères d'exclusion	26
3.3.3. Critères de non inclusion.....	26
3.3.4. Modalités d'identification des participants.....	26
3.4. Critères d'évaluation	27
3.4.1. Critère d'évaluation principal.....	27
3.4.2. Critères d'évaluation secondaires	27
3.5. Déroulement de l'étude	28
3.5.1. Calendrier de la recherche	28
3.5.2. Schéma explicatif du déroulement de la recherche.....	28
3.5.3. Tableau récapitulatif du suivi des participants.....	29
3.5.4. Information des personnes concernées.....	31
3.6. Aspects statistiques.....	31
3.7. Considérations éthiques et réglementaires	32
4. RESULTATS	32

5. DISCUSSION	42
6. CONCLUSION	48
ANNEXE.....	49
REFERENCES.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

ARA2 : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine 2

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPK : Créatine Phospho Kinase

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

GHSR : Groupe Hospitalier Sud Réunion

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

HU : Hématurie

IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

LU : Leucocyturie

MAT: Microscopique Agglutination Test

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MRC : Maladie Rénale Chronique

NF-KB : Nuclear Factor-Kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORS : Observatoire Régional de Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction

PU : Protéinurie

SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone

TLR: Toll-Like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

1. PREAMBULE

La leptospirose est une zoonose secondaire à une bactérie, *Leptospira*, qui atteint environ un million de personnes par an dans le monde, notamment dans les zones chaudes et humides du globe^{1, 2}. Les atteintes qu'elle entraîne sont variées pouvant aller de la forme asymptomatique à la défaillance multi-viscérale avec un taux de mortalité estimé entre 5 et 20%^{3, 4}. L'atteinte rénale qui se manifeste par une insuffisance rénale aiguë, est fréquente à la phase initiale avec des tableaux sévères pouvant nécessiter la dialyse. Dans la littérature, de nombreuses études chez l'homme et l'animal ont analysé la physiopathologie et le retentissement clinico-biologique de *Leptospira* lors de la phase initiale de la maladie. Par contre, très peu de données sont disponibles concernant le devenir des patients à long terme.

Sachant que l'insuffisance rénale aiguë est un facteur de risque reconnu de maladie rénale chronique, l'objectif de notre travail est d'évaluer les séquelles rénales potentielles à distance d'une infection aiguë à *Leptospira*.

2. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE

2.1. Etat actuel des connaissances

2.1.1. Rappels bactériologiques

La leptospirose est une maladie infectieuse due à *Leptospira*, une bactérie gram négative de la famille des spirochètes^{1, 4}. Cette bactérie a un flagelle et une membrane externe qui ont un rôle majeur dans le mécanisme physiopathologique de l'atteinte rénale (partie 2.1.6).

Initialement, la famille *Leptospira* était divisée en 2 sous espèces selon la classification sérologique qui distinguait le groupe pathogène *Leptospira Interrogans* et le groupe saprophyte *Leptospira Biflexa*. Ces sous espèces étaient elles-mêmes divisées en sous-groupes (ou sérovar).

Cette classification a été remplacée par la classification génomique (basé sur l'analyse de l'ADN) qui ne distingue plus l'aspect pathogène ou saprophyte. En 2012, la famille *Leptospira* est divisée en 21 espèces de leptospires comprenant 300 sérovars, eux même divisés en une vingtaine de sérogroupes⁵.

2.1.2. Impact de la leptospirose

La leptospirose est la zoonose la plus fréquente, avec dans le monde un million de cas estimés par an. Elle est endémique dans les zones chaudes et humides, avec des pics épidémiques lors des saisons des pluies, mais peut également survenir en zone plus tempérée. La morbi-mortalité est élevée, ce qui entraîne un impact médico socio-économique^{3, 5} important, ce qui fait de cette zoonose un problème de santé publique majeur.

A terme, l'incidence de cette infection risque de s'accroître en raison d'une urbanisation excessive dans les pays en voie de développement, des problèmes d'hygiène (bidonville), du réchauffement climatique et des phénomènes climatiques extrêmes (inondations).

2.1.3. Mode de transmission et patients à risque

La leptospirose est une zoonose : la transmission se fait de l'animal vers l'homme de manière directe ou indirecte. La transmission d'homme à homme est exceptionnelle.

La maladie est maintenue dans la nature car *Leptospira* a la capacité de coloniser de manière chronique les tubules rénaux d'un animal hôte, malgré la réponse immune de ce dernier. Le réservoir principal de cette bactérie est l'animal. Les rongeurs sont les principaux concernés mais tous les animaux peuvent être vecteurs. L'animal hôte va émettre des leptospires dans l'environnement par ses urines. *Leptospira* est capable de résister dans l'environnement humide pendant plusieurs mois.

L'homme peut être infecté s'il rentre en contact avec l'urine de l'animal infecté. Le principal mode de contamination se fait par pénétration du leptospire au niveau d'érosions présentes sur la peau ou par les muqueuses (conjonctives). Le leptospire va disséminer dans tout l'organisme par voie hématogène. Récemment, une étude a mis en évidence le rôle des macrophages dans la dissémination⁶.

Les personnes les plus à risque sont celles en contact direct ou indirect avec les animaux infectés⁷ via leurs activités professionnelles (vétérinaires, éboueurs), leurs zones d'habitations (zones chaudes et humides), leurs conditions de vie (précarité), mais aussi par leurs loisirs (voyageurs en zone tropicale⁸, les pratiquants d'activités sportives en eau douce).

2.1.4. Moyens diagnostiques

Le diagnostic peut se faire par différentes techniques (figure N°1)^{5,9 10} :

- La PCR en temps réel dans le sang : c'est la technique la plus spécifique mais elle est peu sensible. Elle doit être réalisée dans les 8 premiers jours de l'infection (lors de la période bactériémique).
- La PCR dans les urines. Elle doit être réalisée entre le 15^{ème} et le 25^{ème} jour¹¹.
- Le Microscopic Agglutination Test ou MAT. A utiliser à partir du 8^{ème} jour seulement car elle est négative avant. Elle permet l'identification du sérotype.
- La sérologie par test ELISA à la recherche d'IgM. Elle ne doit pas être réalisée avant le 6^{ème} jour. Elle est moins spécifique mais utile lorsqu'on suspecte fortement une leptospirose, que la PCR est négative et que la MAT n'est pas encore positive. Il faut réaliser une MAT par la suite pour confirmer l'infection ou non.

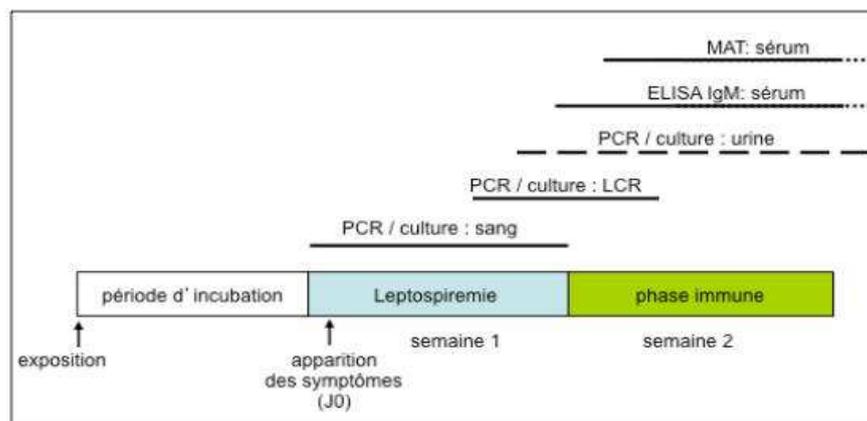


Figure N°1 : Cinétique de la leptospirose au cours de l'infection

Et méthodes diagnostiques

(Rapport d'activité 2012, CNR leptospirose)

La culture et l'identification sur microscope à fond noir sont peu utilisées. Selon l'HAS, les tests de macro agglutination d'antigènes thermorésistants doivent être abandonnés.

La confirmation d'une infection par *Leptospira* est définie par la présence d'au moins un des critères suivants :

- PCR positive.
- Sérologie MAT $\geq 1/100$ (sauf à la Réunion $\geq 1/400$). La détermination du sérotype est donnée par l'antigène donnant le titre le plus élevé en MAT.
- Culture positive (mais très rarement utilisée).

2.1.5. Aspects clinico-biologiques en phase aiguë

Les leptospires entraînent des tableaux cliniques très variés allant de la forme asymptomatique au sepsis sévère avec défaillance multi viscérale. La leptospirose est souvent sous diagnostiquée car aucun signe n'est spécifique et les diagnostics différentiels sont nombreux (dengue, paludisme, arbovirose...).

On distingue plusieurs formes symptomatiques ^{1,2} :

- La forme « anictérique » qui correspond à un tableau pseudo-grippal.
- La forme « ictéro-hémorragique » (ou syndrome de Weill) ⁴ qui comprend ictère, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse et syndrome hémorragique avec thrombopénie.
- La méningo-encéphalite.
- L'hémorragie pulmonaire avec défaillance respiratoire.

La mortalité de cette infection est estimée entre 5 et 20% ⁵.

L'infection se déroule en 2 temps (figure N°2) ¹ :

- Une **phase d'invasion bactériémique** (PCR sanguine positive) durant la première semaine.
- Suivie par une **phase de réponse immune** de l'hôte à l'infection, caractérisée par la production d'anticorps, une PCR négative dans le sang, et l'excrétion de leptospires dans les urines. C'est durant cette phase que surviennent la plupart des complications.

En pratique clinique, ces 2 phases ne sont pas évidentes à dissocier.

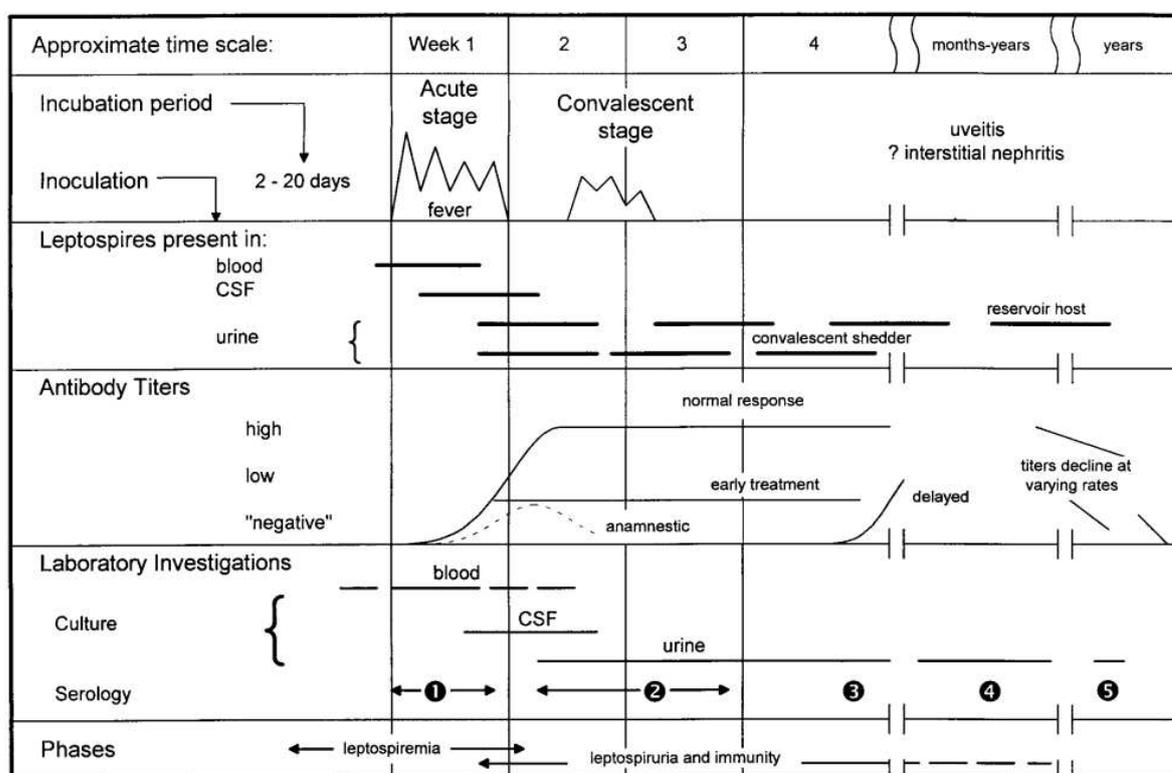


Figure N°2 : Déroulement de l'infection par la leptospirose

Levett, Clin Microb review 2001

Les signes de gravité sont :

- La forme ictéro-hémorragique^{1, 12} surtout si le taux de bilirubine et la rhabdomyolyse sont très augmentés¹³⁻¹⁵,
- L'oligurie (le risque de décès est multiplié par 9)^{16, 17}.
- La défaillance respiratoire^{18, 19}.

- L'insuffisance rénale aiguë (10 fois plus de décès lorsque la créatininémie est supérieure à 265 µmol/L) et une kaliémie supérieure à 4 mmol/L (risque de décès multiplié par 20)^{17, 20}
- L'apparition précoce d'anticorps : la présence IgG dès J15 a été retrouvée chez les patients les plus sévères²¹.
- L'utilisation tardive ou le non recours aux antibiotiques (mais cela reste débattu)²².
- La myocardite^{1, 12}.
- L'âge élevé (les adultes ont 4 fois plus de risque de décéder que les moins de 18 ans)²³.

2.1.6. L'atteinte rénale en phase aiguë

L'atteinte rénale est retrouvée dans 15 à 40% des cas¹. Elle se manifeste le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë non oligurique avec hypo ou normo kaliémie.

Lorsque l'infection est symptomatique, l'atteinte rénale se déroule en plusieurs temps^{24, 25}:

- Une phase interstitielle : elle survient dans les premiers jours de l'infection et fait suite à la dissémination hémotogène (leptospirose positive). La bactérie va migrer de la lumière des capillaires vers l'interstitium.
- Une phase tubulaire : migration de la bactérie vers le tube contourné proximal et dans la lumière des tubules (entre J10 et J14).

Ainsi, l'atteinte rénale peut être de différents types :

- L'atteinte tubulo-interstitielle²⁶⁻²⁸ : c'est la forme la plus fréquente. Le patient présente une dysfonction du tubule proximal avec trouble de concentration des urines se manifestant par une diurèse conservée associée à des troubles ioniques (perte de sodium, hypomagnésémie, hypokaliémie...) ²⁹⁻³³
- L'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (secondaire à la diurèse conservée malgré le sepsis).
- La nécrose tubulaire aiguë : secondaire à une hypovolémie prolongée associée à la toxicité des CPK et de la bilirubine¹⁵.
- Les atteintes glomérulaires sont rares^{34, 35}.
- L'atteinte vasculaire (microangiopathie thrombotique) est très rare³⁶.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont associés lors de l'atteinte rénale (figure N°3).

Leptospira va entraîner des lésions :

- Directes
 - Par les composants de la membrane externe ou Outer Membrane Protein (OMP) de *Leptospira* (Loa22, Lip32...) ³⁷⁻³⁹ qui provoquent la **synthèse de facteurs pro-inflammatoires** (NF_KB, production d'oxyde nitrique,

monocyte chemoattractant et de TNF- α) au niveau des cellules du tube contourné proximal et de l'anse de Henlé. Cela entraîne des lésions de néphropathie tubulo-interstitielle^{40, 41} ou une nécrose tubulaire aiguë.

- Par **diminution de l'activité des aquaporines** : soit par inactivation au niveau des canaux collecteurs dans la médullaire via une glycolipoprotéine de *Leptospira interrogans*³³, soit par diminution d'expression⁴². Cela entraîne une diminution de la perméabilité à l'eau et un trouble de concentration des urines. Ainsi, les patients ont habituellement une diurèse conservée ce qui fait de l'oligurie un signe de gravité.
- Par **dérégulation des transporteurs du sodium** (pompes NHE3 et Na/K ATPase) au niveau du tube proximal^{32, 43} (l'atteinte ou non du co-transporteur NaKCl² au niveau de l'anse de Henlé est variable selon les études^{31, 42}). Ces atteintes entraînent des pertes sodées et potassiques⁴⁴ au niveau du tubule ce qui se traduit cliniquement par une diurèse conservée et une hypokaliémie.
- Indirectes :
 - liées à la **réponse immune de l'hôte via les Toll- Like Receptor (TLR)**, récepteurs impliqués dans la défense anti-microbienne. Dans le rein, le TLR est exprimé par les cellules tubulaires et reconnaît les composants de la membrane externe de *Leptospira* (dont Lip32)⁴⁵⁻⁴⁸. Leur activation va activer la réponse immunitaire innée⁴⁹ et les lymphocytes B⁵⁰⁻⁵² conduisant à l'élimination des leptospires. La sévérité des symptômes est fonction de l'intensité de la réponse humorale²¹ ou d'une anomalie dans la voie de signalisation des TLR⁴⁷.
 - Liées à la **toxicité des CPK et de la bilirubine** au niveau tubulaire (*Leptospira* entraîne une rhabdomyolyse et une hyper bilirubinémie). Cette toxicité est d'autant plus importante que le patient est hypovolémique¹⁵.

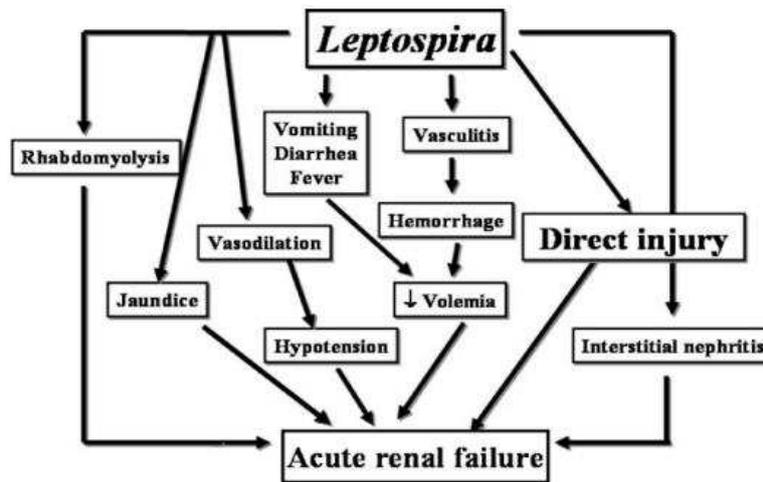


Figure N°3 : Mécanismes provoquant l'atteinte rénale en phase aiguë

(Abdulkader, Nephrol Pediatr 2008)

2.1.7. Traitements de la leptospirose en phase aiguë

2.1.7.1. L'antibiothérapie

Les antibiotiques actifs sur les leptospires sont les pénicillines, les céphalosporines et les cyclines. Aucun antibiotique n'a de supériorité par rapport aux autres.

Chez les animaux, l'administration de pénicilline diminue la dysfonction des canaux tubulaires⁵³ et permet l'élimination du leptospire au niveau rénal⁵⁴.

Chez l'homme, le traitement est peu codifié⁵⁵. Des séries de cas ont rapporté une bonne efficacité de l'antibiothérapie mais très peu d'essais cliniques randomisés ont été réalisés²². Sous antibiotique, il n'a pas été montré d'amélioration sur la survie, seule la diminution de la durée d'hospitalisation a été montrée dans certaines études⁵⁶.

Toutefois, la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'OMS recommandent l'utilisation d'une antibiothérapie active sur le leptospire le plus rapidement possible^{2,9} car « les antibiotiques sont plus bénéfiques que de ne rien faire ». Toutefois, les pratiques cliniques sont variables en fonctions des équipes.

La réaction de type Herxheimer (réaction inflammatoire de l'organisme secondaire à la lyse des spirochètes par l'antibiotique) a été rarement décrite⁵⁷.

2.1.7.2. Les autres traitements

Ils sont surtout symptomatiques, la priorité étant avant tout de contrôler le plus rapidement possible l'hypotension artérielle et la déshydratation. L'insuffisance rénale aiguë peut nécessiter le recours à la dialyse (dans une étude brésilienne sur 704 adultes, 202 ont eu recours à la dialyse, notamment les

plus âgés)²³. La dialyse péritonéale est la méthode la plus fréquemment utilisée dans le monde car elle est moins coûteuse (la leptospirose touchant surtout des pays pauvres). L'hémodialyse est plus utilisée dans les pays riches. Si cette dernière est utilisée, la dialyse quotidienne semble plus appropriée que la dialyse alternée un jour sur deux (16,7 % de mortalité vs 66,7% respectivement dans une étude brésilienne)⁵⁸. Seule une étude chez le chien a comparé le traitement médical seul versus l'hémodialyse : l'hémodialyse semble améliorer la survie dans les insuffisances rénales sévères seulement⁵⁹. Les échanges plasmatiques ont été utilisés mais pas à grande échelle (on retrouve uniquement des cas cliniques). L'intérêt de cette technique dans la leptospirose reste donc peu connu. A noter qu'il existe un vaccin pour éviter la survenue de la leptospirose⁶⁰. Malheureusement, il ne cible que *Leptospira interrogans* du séro-groupe *Icterohaemorrhagiae*. Il est proposé uniquement aux patients à risques (vétérinaires, éboueurs...).

2.1.8. La leptospirose à distance de l'infection

2.1.8.1. Chez l'animal

La leptospirose a été très étudiée par les vétérinaires car elle peut entraîner une baisse de production (du lait, de la viande) dans le bétail et donc des pertes financières. Plusieurs études ont montré la persistance du leptospire (PCR positive) dans les tissus de l'hôte à distance de l'infection initiale, notamment dans les urines alors que l'animal ne présentait aucun symptôme⁶¹⁻⁶³.

Histologiquement, on retrouve des lésions de tubulopathie interstitielle⁶⁴ associées dans certains cas à la présence de leptospires malgré la réponse immunitaire⁶⁵. La néphropathie tubulo-interstitielle évolue vers l'atrophie tubulaire puis la fibrose rénale.

En fonction du tableau clinique initial, la néphropathie tubulo interstitielle apparaît à différents moments²⁴ :

- Précocement lorsque l'infection est symptomatique⁶⁶ (partie 2.1.6).
- Beaucoup plus progressivement (à partir de J21) lorsque l'infection est asymptomatique et que *Leptospira* colonise de manière chronique les tubules rénaux.

La colonisation va être rendue possible par échappement au système immunitaire de l'hôte par différents mécanismes :

- Incapacité des Ig anti-*Leptospira* à tuer les leptospires car ces derniers peuvent neutraliser le complément de l'hôte^{67, 68}.
- Diminution de la production d'antigènes par le leptospire pour éviter la détection par le système immunitaire (exemple : le lipopolysaccharide O aurait un rôle dans le

maintien de l'infection chronique avec un hôte asymptomatique. Au contraire, son absence entraîne une forme fulminante)^{63, 69}.

- Diminution de la synthèse de protéines protéolytiques dans les tubules de l'hôte⁷⁰.
- Résistance de *Leptospira* lors de la phagocytose⁶⁸.

2.1.8.2. Chez l'homme

Très peu d'études cliniques se sont intéressées au devenir à long terme des patients ayant fait une leptospirose. Les complications chroniques extra rénales sont : l'uvéite¹, l'asthénie (peut persister jusqu'à 21% des patients à 2 ans)^{3, 71}, les céphalées⁷². Quelques études, que nous détaillerons ci-dessous, ont été réalisées pour évaluer les conséquences rénales. Toutefois, le nombre de patients était faible et/ou le suivi était court et/ou les données n'étaient pas vérifiables. Il y a donc peu de données et les études sont difficiles à comparer.

Une étude indienne, publiée en 2014, a réévalué 44 patients, âgés de 43 ans en moyenne. Tous les patients avaient une insuffisance rénale aiguë (créatininémie = 304 µmol/L en moyenne). Les patients étaient divisés selon la sévérité de l'atteinte rénale initiale, défini par le score RIFLE (Annexe) :

- Groupe 1 (Risk ou Injury): 31 patients (70,5%) dont 0 dialysé
- Groupe 2 (Failure): 13 patients (29,5%) dont 9 dialysés

A un an, 4 patients (tous du groupe Failure) présentaient une MRC stade 3 (clairance < 60 ml/min)⁷³.

Une étude roumaine, publiée en 2003²⁷, a réévalué à 3 mois 58 patients, âgé de 44 ans: tous avaient une insuffisance rénale aiguë (créatininémie = 510 µmol/L) et 74% des patients ont eu recours à la dialyse. Les patients survivants étaient comparés en 2 groupes selon la créatininémie de sortie :

- Groupe 1 (créatininémie < 200 µmol/L) : 14 patients
- Groupe 2 (créatininémie > 200 µmol/L) : 29 patients

Lors de la réévaluation à 3 mois :

- 26% sont décédés durant l'hospitalisation initiale
- 64% retrouvait une fonction rénale normale
- 10% présentait une insuffisance rénale persistante (créatininémie entre 130 et 250 µmol/L). Tous ces patients faisaient partis du groupe 2.

Une étude brésilienne, publiée en 2003¹⁴, a réévalué à 6 mois 35 patients âgé de 34 ans. Tous avaient une insuffisance rénale aiguë (créatininémie > 133 µmol/L). Les patients étaient divisés en 2 groupes (selon la créatininémie maximale supérieure ou inférieure à 442 µmol/L durant l'hospitalisation initiale) :

- Groupe 1 (créatininémie > 442 $\mu\text{mol/L}$) = 19 patients dont 17 dialysés.
- Groupe 2 (créatininémie < 442 $\mu\text{mol/L}$) = 14 patients dont 0 dialysé.

Vingt-huit patients ont pu être réévalués à 3 puis 6 mois. Il y avait une différence significative à 3 mois (G1 = 99 ml/mn, G2 = 119 ml/mn) mais qui disparaît à 6 mois (G1 = 109 ml/mn, G2 = 114 ml/mn). Il n'y avait pas d'insuffisance rénale persistante.

Dans une revue, publiée en 2008, l'auteur brésilien donne des données qu'il n'a pas publiées⁷⁴. Quatorze patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë ont été suivis et divisés en 2 groupes (DFGe supérieur ou inférieur à 90 ml/mn à 6 mois). Lors de la réévaluation à 6 mois ou plus :

- Groupe 1 : âge = 33 ans, DFG max = 105 ± 31 ml/mn, délai de récupération = 6 mois
- Groupe 2 : âge = 47 ans, DFG max = 62 ± 13 ml/mn, délai de récupération = 10 mois.

Les facteurs de risque de récupération incomplète lors de la réévaluation sont l'âge et un DFGe plus bas à 6 mois. Le délai de récupération de la fonction rénale maximale était plus tardif (10 mois versus 6 mois). A noter qu'un patient, ayant un antécédent d'HTA, a été mis en dialyse à 100 mois. Une biopsie rénale réalisée en phase aiguë retrouvait 2 glomérules sclérosés, une nécrose tubulaire aiguë, de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire modérée.

Une étude américaine, publiée en 1967, a réévalué 44 soldats, âgés de 18 à 28 ans ayant fait la guerre du Vietnam. Douze patients avaient une atteinte rénale dont 5 ont été dialysés.

Lors de la réévaluation, (entre 1 an à 14 ans)⁷⁵ :

- 7 patients avaient un DFG compris entre 60 et 90 ml/mn
- 1 patient une MRC stade 3

Une case report turc, publié en 2005⁷⁶, décrit le cas d'un homme de 21 ans sans antécédent ayant fait une insuffisance rénale aiguë sévère (créatininémie = 1496 $\mu\text{mol/L}$) avec mise en dialyse immédiate. Il n'y a pas eu de récupération. Le patient a été mis en dialyse chronique.

Une équipe de Singapour a réévaluée en 1973 13 patients âgés de 18 à 61 ans qui avaient tous une insuffisance rénale aiguë (Créatininémie de 123 à 791 $\mu\text{mol/L}$, moyenne = 391 $\mu\text{mol/L}$. 7 patients ont une créatininémie > 353 $\mu\text{mol/L}$). Cinq patients ont eu recours à la dialyse. Six patients ont eu des biopsies rénales qui retrouvaient uniquement de la nécrose tubulaire aiguë et des infiltrats interstitiels (5patients), les glomérules étaient normaux. Lors de la réévaluation (entre 6 et 24 mois) :

- « tous les patients ont normalisés leur fonction rénale » (pas de chiffres donnés par les auteurs).

- Des BPR (à plus de 6 mois) ont été réalisées chez 7 patients et retrouvaient chez 6 patients de la fibrose interstitielle modérée et des glomérules sclérosés chez un patient.

Trois autres études de moins bonne qualité ont été réalisées (seul le résumé est accessible et non la totalité de l'article) :

- Une étude russe (publiée en 1987)⁷⁷ avec 170 patients retrouvait la persistance d'anomalies rénales à un an chez 67% des patients.
- Une étude d'Europe de l'Est (publiée en 2003)⁷⁸ ne retrouvait pas d'anomalie à plus d'un an chez 8 patients avec insuffisance rénale initiale.
- Une étude hollandaise⁷² (publiée en 1990) a réévalué 11 patients ayant fait une leptospirose 22 ans (en moyenne) auparavant. Les auteurs ont retrouvé des céphalées et des anomalies ophtalmologiques (chambre antérieure) mais l'absence d'anomalie biologique au niveau rénal.

Toutes les données de ces études sont présentées dans le Tableau N°1.

Tableau N°1 : Atteinte rénale à distance de la phase aiguë de la leptospirose

Etude, année	Nb patients	Caractéristiques à la phase aiguë	Durée de suivi	Résultats
Herath 2014 ⁷³	44	<p>Homme = 82%, âge moyen = 43 ans. A priori, pas d'antécédents.</p> <p>Biologie (moyenne): IRA = 100%, créatininémie maximale = 306 µmol/L, Plaquettes = 104 G/L, Bilirubine totale = 38 µmol/L</p> <p>Comparaison de 2 groupes selon le score RIFLE :</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1 (Risk or injury): 31 patients (70,5%), âge moyen = 44 ans - G2 (Failure): 13 patients (29,5%), âge moyen = 42 ans <p>EER : 9 patients (20,5%), tous du groupe 2. 4 patients ont dialysé ≥ 5 jours</p> <p>Pas de données pour le Séro groupe, la biologie dans chaque groupe, les antibiotiques et la mortalité initiale</p>	1 an	<p>Devenir</p> <ul style="list-style-type: none"> - MRC stade 3 = 4 (9%) patients dont G1 = 0, G2 = 4 - mortalité initiale et à distance : inconnu <p>Biopsies à 6 mois (2 patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - atteinte tubulo interstitielle avec infiltrat lymphocytaire et fibrose - pas d'atteinte glomérulaire ou vasculaire, pas de dépôt à l'Immunofluorescence
Shpilberg 1990 ⁷²	11	Données non disponibles	22 ans	Pas d'anomalie rénale

Covic 2003 ²⁷	58	<p>Homme = 91%, âge = 44 ans, IRA = 100% (créatininémie = 510±220 µmol/L)</p> <p>Comparaisons de 2 groupes (selon la créatininémie de sortie pour les 43 survivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1 (créatininémie < 200 µmol/L) : 14 patients - G2 (créatininémie > 200 µmol/L) : 29 patients <p>ATB : 30 patients (52%) tous sous pénicilline</p> <p>EER : 43 patients (74%) (plus fréquente dans le G2) pour une durée de 4,4 (± 3,4) jours</p> <p>Pas de données pour le Sérotype, la biologie dans chaque groupe</p>	3mois	<p>Devenir</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité en phase aigüe : 15 patients (26%) - Fonction rénale normale : 64% (dont 29,3% de dysfonction tubulaire) - Insuffisance rénale persistante (créatinine entre 130 et 250 µmol/L) : 10% (tous du G2)
Daher 2003 ¹⁴	35	<p>Homme = 86%, âge = 34 ans, IRA = 100% (créatininémie > 133 µmol/L).</p> <p>Comparaison de 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1 (créatininémie > 442 µmol/L) = 19 patients - G2 (créatininémie < 442 µmol/L) = 14 patients <p>Biologie : CPK, leucocytose et bilirubine total plus élevés dans le G1. Pas de différences au niveau de l'âge et des plaquettes.</p> <p>EER : 17(49 %) patients (tous du G1), durée inconnue</p> <p>ATB : 16 (46%) patients, tous sous pénicilline. Pas de différences entre les groupes. Pas de données pour le Sérotype et les antécédents.</p>	6 mois	<p>Mortalité en phase aigüe = 2 patients (5,7%)</p> <p>Suivi disponible chez 28 patients. Entre les 2 groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'insuffisance rénale persistante - Différence significative à 3 mois (G1 = 99 ml/mn, G2 = 119 ml/mn) mais disparition avec le temps (à 6 mois (G1 = 109 ml/mn, G2 = 114 ml/mn))

Atasoyu 2005 ⁷⁶	1	<p>Homme de 21 ans, sans antécédents.</p> <p>Sérogroupe : L australis</p> <p>IRA : oui (Créatininémie = 1496 µmol/L),</p> <p>Biologie : Plaquettes =62 G/L, CPK et bilirubine normal</p> <p>EER: oui</p> <p>ATB : oui, pénicilline</p> <p>2 BPR en phase aiguë</p>		<p>BPR n°1 : infiltration interstitielle avec atrophie tubulaire et fibrose interstitielle</p> <p>BPR n°2 : aggravation des lésions d'atrophie tubulaire et de fibrose interstitielle</p> <p>Insuffisance rénale terminale (impossibilité de sevrage) avec mise en dialyse chronique</p>
Simpson 1967 ⁷⁵	44	<p>Homme = 100%, âgé de 18 à 28 ans, pas d'antécédents a priori.</p> <p>Sérogroupe : Canicola et Ictero haemorrhagiae</p> <p>Urée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - [150 – 350] mg/dL : 8 patients - > 350 mg/dL : 4 patients <p>EER: 2 patients (durée inconnue)</p> <p>ATB : Pénicilline IM pour « la plupart » des patients</p> <p>Pas de données pour la biologie</p>	8 ans (1 à 14 ans)	<p>Devenir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HTA : 1 patient - DFG [90- 60 µml/mn] : 7 patients - insuffisance rénale stade 3 : 1 patient - urine : pas de protéinurie, ni d'hématurie ni de Leucocyturie
Ooi 1972 ³⁵	13	<p>Homme = 85%, âgé de 18 à 61 ans</p> <p>Créatininémie de 123 à 791 µmol/L (moyenne = 391 µmol/L).</p> <p>7 patients ont une créatininémie > 353 µmol/L)</p> <p>Sérogroupe : Leptospira Bataviae</p> <p>EER : 5 patients (38%), durée inconnue</p> <p>ATB : tous les patients sous pénicilline</p> <p>Pas de données pour la biologie, les antécédents</p>	6 à 24 mois	<p>Mortalité initiale : inconnue</p> <p>Trouble de concentration = 2 patients</p> <p>Insuffisance rénale persistante = « tous les patients ont normalisés leur fonction rénale » (pas de chiffres donnés par les auteurs).</p> <p>BPR en phase aiguë (6 patients) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - nécrose tubulaire aiguë et infiltrat interstitiel (5/6). - Glomérules normaux = 6/6 <p>BPR (à plus de 6 mois) chez 7 patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibrose interstitielle modérée = 6/7 - glomérule sclérosé : 1/7

Drinovec 1987 ⁷⁸	8	Homme = 100%, de 18 à 44 ans, IRA = 100% EER = 5 patients (62%) Les données pour les antécédents, le sérotype, la biologie, les antibiotiques	1 à 8 ans	Insuffisance rénale persistante = 0
Avdeeva 2003 ⁷⁷	170	Données non disponibles	1,5 à 9 ans	67% de « trouble urinaire »
Abdulkader 2008 ⁷⁴	14	IRA : 100% (créatininémie inconnue) 2 groupes selon le DFG ₆ à 6 mois (pas de différences au niveau de la sévérité de l'IRA, de la dialyse) : - G1 : DFG ₆ < 90 ml/mn : 5 patients - G2 : DFG ₆ > 90 ml/mn : 9 patients Pas de données pour les antécédents, le Sérotype, la biologie, les antibiotiques et la dialyse	> 6 mois	A 6 mois - G2 : âge = 47 ans, DFG max = 62±13 ml/mn, délai de récupération = 10 mois. - G1 : âge = 33 ans, DFG max = 105±31 ml/mn, délai de récupération = 6 mois 1 patient est mis en dialyse à 100 mois : - BPR en phase aiguë : 2 glomérules sclérosés, nécrose tubulaires aiguë, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire modérée. - ATCD : HTA

ATB : antibiotique ; ATCD : Antécédents ; BPR : Biopsie Ponction Rénale ; EER : Epuration extra rénale ; IRA : Insuffisance rénale aiguë

Le portage chronique et l'émission de *Leptospira* dans les urines à distance de l'infection existe mais a été rapportée dans une seule étude⁷⁹.

2.1.8.3. Au niveau physiopathologique

De nombreuses études ont étudié les conséquences de l'infection par le leptospire. L'activation des Toll-like Receptor par les composants de la membrane externe du leptospire au niveau des cellules tubulaires du rein va provoquer une réponse inflammatoire⁴⁶, entraîner la production de fibronectine et conduire à une accumulation de matrice extra cellulaire puis une fibrose au niveau tubulo interstitiel⁸⁰.⁸¹. Cela peut aboutir à une insuffisance rénale terminale (figure N°4).

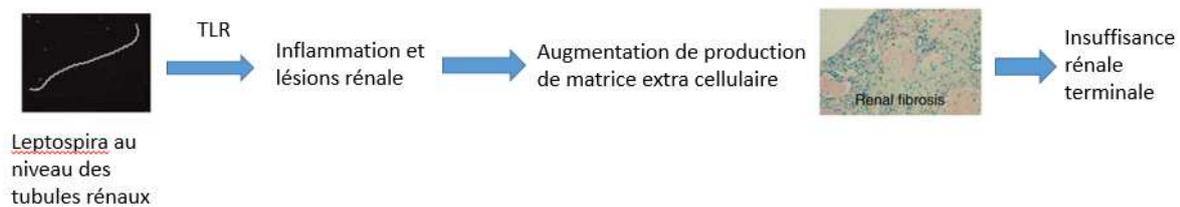


Figure N°4 : Evolution et mécanisme d'apparition de l'insuffisance rénale chronique

Après une infection par *Leptospira*

(Yang, Kidney international 2007)

2.1.9. La leptospirose à l'Ile de la Réunion

L'incidence de la leptospirose à la Réunion est très fréquente par rapport à la Métropole (11,6 cas pour 100 000 habitants versus 0,56/100000 en 2012 respectivement)⁹. Les sérogroupes les plus fréquemment retrouvés sont *L. Icterohaemorrhagiae* (79%) puis *L. Canicola* (12%). On constate un pic épidémique pendant la saison des pluies (de novembre à avril)⁸² avec une prédominance d'hommes jeunes (44 ans)^{18 82}.

Le devenir de la majorité des patients n'est pas connu car il n'existe aucune recommandation concernant le suivi de ces patients.

2.2. L'insuffisance rénale aiguë : un facteur de risque d'insuffisance rénale chronique

2.2.1. Définition de la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique est sous diagnostiquée car c'est le plus souvent une maladie silencieuse. L'HAS (Haute Autorité de Santé) a donc établi un « parcours national de soins » pour faciliter sa prise en charge⁸³.

La maladie rénale chronique (MRC) est une atteinte rénale qui dure depuis plus de 3 mois. Elle est confirmée lors de la présence d'au moins un des critères suivant :

- Baisse du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD ou CKD-EPI réalisée à partir du dosage de la créatininémie.
- Présence sur un échantillon d'urine d'une protéinurie (évalué par le ratio protéinurie/créatininurie, pathologique si > 50mg/mmol) et/ou d'une leucocyturie (GB > 10 000/ml) sans germe et/ou d'une hématurie (GR > 10 000/ml).

La MRC est classée en plusieurs stades (figure N°5) :

Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalie morphologique.

Figure N°5 : classification des stades d'évolutions de la maladie rénale chronique

(HAS, PNDS MRC 2012)

2.2.2. De l'insuffisance rénale aiguë à la maladie rénale chronique

Depuis plusieurs années, de nombreuses études ont montré que les patients ayant fait une insuffisance rénale aiguë sont plus à risque de faire une insuffisance rénale chronique⁸⁴⁻⁸⁸. Ce concept est expliqué au niveau physiopathologique par la théorie du « néphron restant »^{89, 90}. Lorsque le rein subit une agression, cela entraîne initialement une mortalité cellulaire avec une destruction des néphrons⁹¹ et une chute de la filtration glomérulaire. Des mécanismes de réparation et de régénération vont alors se mettre en place. Cependant, si ces processus sont inadaptés et/ou désordonnés, des anomalies architecturales vont apparaître et favoriser l'apparition de fibrose⁹². A long terme, ce mécanisme devient délétère car il entraîne progressivement la destruction des néphrons encore fonctionnels. Ainsi se met en place un cercle vicieux avec destruction progressive du capital néphronique conduisant à une dysfonction rénale, visible sur la diminution du DFGe.

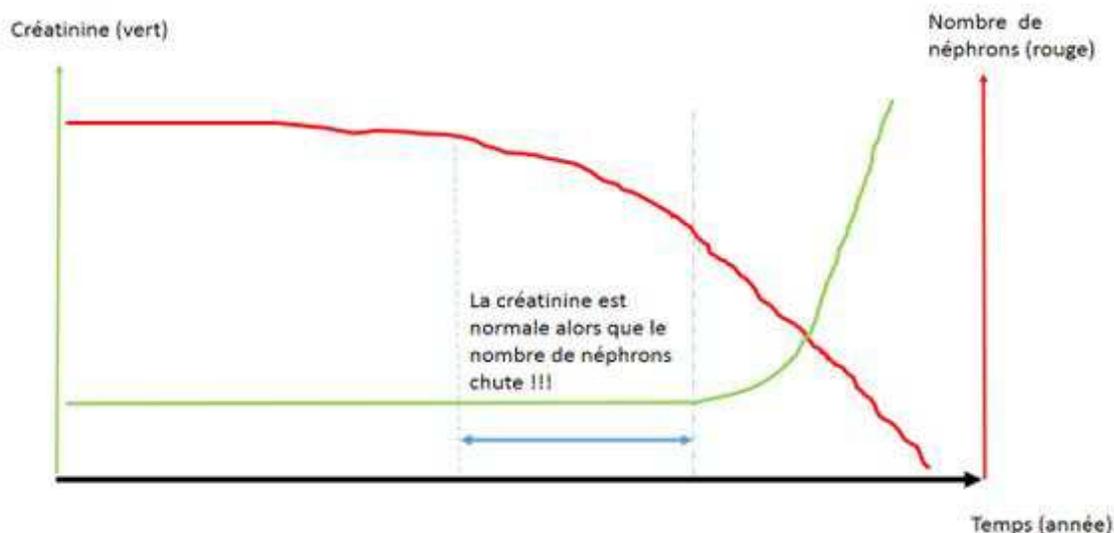


figure N°6 : Evolution du nombre de néphrons fonctionnels et de la créatininémie au cours du temps

C'est pour cela que l'HAS recommande de dépister une MRC chez tous les patients ayant un antécédent de néphropathie aiguë⁸³.

2.2.3. La maladie rénale chronique à la Réunion

La MRC est une maladie très fréquente à la Réunion. La prévalence de la maladie rénale chronique stade 5 (traité par dialyse ou greffe) en 2012 est estimée à 1 127 par million d'habitants en France alors qu'elle est de 2894 par million d'habitant à la Réunion (soit 2,6 fois plus fréquent)⁹³.

2.3. Hypothèses de la recherche

La leptospirose est une maladie fréquente et grave à la Réunion qui entraîne des insuffisances rénales aiguës à la phase initiale.

Plusieurs éléments nous font penser que l'infection à *Leptospira* peut provoquer à long terme une maladie rénale chronique :

- Des études physiopathologiques ont montré l'apparition de fibrose au niveau rénal après une infection par *Leptospira* (partie 2.1.8.3)
- Dans notre service de néphrologie, quelques patients ont été mis en dialyse de manière chronique dans les suites d'une leptospirose.
- Comme mentionné plus haut, le fait d'avoir eu un épisode d'IRA est un facteur de risque de MRC bien documenté dans la littérature

Par ailleurs :

- Très peu de données existent dans la littérature médicale sur l'impact à long terme au niveau rénal des patients ayant fait une leptospirose.
- Une fois l'épisode initial résolu, les patients ne bénéficient pas de réévaluation médicale à distance.

L'hypothèse principale de l'étude est l'existence possible de stigmates rénaux chez les patients ayant fait une leptospirose avec insuffisance rénale aiguë à distance de l'infection.

2.4. Retombées attendues

Les retombées attendues de notre travail sont multiples :

- Déterminer l'existence et la fréquence de la maladie rénale chronique chez les patients ayant présenté une leptospirose.
- Déterminer un suivi médical standardisé pour initier un traitement néphroprotecteur le plus précocement possible.

3. METHODE

3.1. Objectifs

3.1.1. Objectif Principal

L'objectif principal est de déterminer la prévalence de la maladie rénale chronique dans une cohorte historique de patients hospitalisés pour leptospirose ayant entraîné ou non une insuffisance rénale aiguë.

3.1.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

- Déterminer les facteurs de risque associés à la survenue d'une maladie rénale chronique chez les patients ayant fait une leptospirose. Ces facteurs de risques ont été recherchés dans le dossier du patient réalisé lors de son hospitalisation pour leptospirose à l'hôpital de Saint Pierre entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012.
- Comparer les patients selon la présence d'une insuffisance rénale aiguë lors de l'hospitalisation initiale et lors de la réévaluation

3.2. Conception de l'étude

Il s'agit d'une cohorte historique qui inclut tous les patients hospitalisés de manière consécutive pour leptospirose au GHSR - CHU de la Réunion entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012.

Le suivi de la cohorte est réalisé à partir des informations obtenues auprès des médecins traitants des patients.

Cette étude est monocentrique et se déroule au CHU de La Réunion – GHSR (Groupe hospitalier Sud Réunion).

3.3. Critères d'éligibilité

3.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont :

- Age \geq 18 ans lors de l'hospitalisation initiale pour leptospirose.
- Hospitalisation d'au moins 1 journée au CHU La Réunion – site du GHSR pour leptospirose entre le 01/01/2005 inclus et le 31/12/2012 inclus. L'hospitalisation est définie comme admission administrative dans un des services de l'hôpital (y compris l'Unité d'Hospitalisation Courte Durée) exceptés dans les services de pédiatrie.
- Confirmation bactériologique de la leptospirose : PCR positive et/ou MAT \geq 1/400 et/ou culture positive.

3.3.2. Critères d'exclusion

Présence d'une maladie rénale chronique avant l'hospitalisation initiale.

3.3.3. Critères de non inclusion

Les critères de non inclusions sont :

- Age $<$ 18 ans.
- Absence d'hospitalisation.
- consultation simple aux urgences.
- Patients décédés pendant l'hospitalisation ayant permis le diagnostic de leptospirose.

3.3.4. Modalités d'identification des participants

Nous avons sélectionné dans la base de données électronique du laboratoire de bactériologie de l'hôpital de saint Pierre tous les patients ayant eu une confirmation bactériologique de la leptospirose entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012 défini par :

- PCR positive.

- et/ou MAT \geq 1/400.
- et/ou culture positive.

Tous les patients ayant une confirmation bactériologique de leptospirose ont été sélectionnés quel que soit le service d'hospitalisation (réanimation ou service de médecine) sauf les services de pédiatrie et de consultation aux urgences (c'est à dire sans hospitalisation après la consultation).

3.4. Critères d'évaluation

3.4.1. Critère d'évaluation principal

Pour déterminer la survenue ou non de la maladie rénale chronique, le critère d'évaluation principal est un critère composite qui comprend la présence d'au moins une des variables suivantes (définie par l'HAS⁸³) :

- Baisse du débit de filtration glomérulaire (inférieur à 60 ml/min/1,73 m²) estimé par la formule MDRD réalisée à partir du dosage de la créatinine. La formule CKD-EPI n'a pas été retenue car la formule n'était pas utilisée en 2005 (elle a été créée en 2009). De plus pour l'appliquer, il est indispensable de réaliser un dosage de créatininémie IDMS (spectrométrie de masse par dilution isotopique) que tous les laboratoires ne pouvaient pas faire durant la période d'inclusion (création en 2009 et introduction progressive dans les laboratoires d'analyses médicales) au contraire de la formule MDRD.
- Présence sur un échantillon d'urine d'une protéinurie (évaluée par le ratio protéinurie/créatininurie, pathologique si $>$ 50mg/mmol) et/ou d'une leucocyturie (GB $>$ 10 000/ml) sans germe et/ou d'une hématurie (GR $>$ 10 000/ml).
- La survie rénale définie par la mise en dialyse ou le décès du patient.

Ces examens, prescrits par le médecin traitant au cours du suivi médical du patient pour un autre motif et réalisés par les laboratoires de ville et de l'hôpital, ont été récupérés début 2014.

3.4.2. Critères d'évaluation secondaires

Les critères d'évaluation secondaires, à la recherche de facteurs de risque pouvant prédire la survenue d'une maladie rénale chronique, sont :

- Antécédents d'hypertension artérielle, de diabète ou de maladie vasculaire quel que soit le territoire (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...).
- Antécédents d'insuffisance rénale.
- La prise ou non d'un traitement néphroprotecteur de type bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone (IEC ou ARA2). Et si oui, la date d'introduction.
- Caractéristiques à la phase aigüe :

- Anomalies biologiques d'entrée et maximale (créatininémie ($\mu\text{mol/L}$), thrombopénie (G/L), CPK (U/L), bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)).
- Présence d'une insuffisance rénale et d'une insuffisance rénale aiguë sévère définies selon le score RIFLE (Annexe). Pour les patients n'ayant pas de dosage de créatinine de référence, nous avons estimé leur créatininémie de base selon les recommandations KDIGO⁹⁴.
- Présence ou non d'une oligo-anurie (diurèse $\leq 500\text{ml/j}$).
- Présence ou non d'un ictère.
- Recours à la dialyse ou non. Et si oui, la durée.
- Présence ou non d'une hypotension artérielle (définie par une tension artérielle inférieure à 90/60 mmHg ou un recours au remplissage ou un recours aux amines vasopressives).
- Atteinte respiratoire (hémoptysie, désaturation) nécessitant une ventilation mécanique ou non.
- Service d'hospitalisation : médecine ou réanimation.
- Recours à une antibiothérapie. Et si oui délai de mise en place entre la PCR et l'introduction, la durée et le type de molécule.
- Les résultats de la PCR et de la MAT.
- L'incidence des décès

3.5. Déroulement de l'étude

3.5.1. Calendrier de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : de 2005 à 2012
- Durée de suivi par participant : 2 à 7 ans
- Période de recueil des résultats : de novembre 2013 à avril 2014

3.5.2. Schéma explicatif du déroulement de la recherche

Le déroulement de la recherche est décrit dans la Figure n°7.

<p>Caractéristiques lors de la phase aigüe :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Date de survenue des premiers symptômes - Présence d'un ictère : oui/non - Créatininémie d'entrée, maximale et de sortie ($\mu\text{mol/L}$) - Présence d'une insuffisance rénale aiguë et présence d'une insuffisance rénale aiguë sévère définies par les critères RIFLE⁹⁵ - Taux de plaquette d'entrée et maximale (G/L), Thrombopénie sévère à l'entrée et durant l'hospitalisation (définie par la médiane du groupe complet devant l'absence de seuil dans la littérature) - Bilirubinémie d'entrée et maximale ($\mu\text{mol/L}$), CPK d'entrée et maximale (U/L) - PCR : date de réalisation – positivité : oui/non - MAT : date de réalisation – positivité : oui/non – résultats des principaux sérogroupes - Oligo anurie (diurèse < 500ml/j): oui/non - Dialyse : utilisation : oui/non - durée - Atteinte respiratoire : oui/non - recours à une ventilation mécanique : oui/non - Antibiothérapie : utilisation oui/non - date d'introduction - durée - Hypotension artérielle : oui/non - Passage en réanimation lors de l'hospitalisation 	<p><i>Données recueillies début 2014 dans le dossier réalisé pour l'hospitalisation initiale</i></p>
<p><i>Réévaluation à distance :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - DFGe (ml/mn) formule MDRD - PU (mg/mmol) <ul style="list-style-type: none"> ○ Oui /non ○ Taux - LU sans germe: oui/non - HU : oui/non - Survie rénale (absence de dialyse ou clairance > 15 ml/mn) : oui/non - Survie patient : oui/non 	<p><i>Données recueillies début 2014 en récupérant les bilans réalisés à l'hôpital et/ou par le médecin traitant.</i></p>

Tableau N°2 : Tableau récapitulatif du suivi des participants

Si aucun dosage de créatinine n'avait été réalisé avant l'hospitalisation initiale, nous estimons la créatinine de base des patients selon les recommandations KDIGO ⁹⁴. Les patients ont été considérés comme perdus de vue si aucune réévaluation n'a été réalisée un an ou plus après la sortie de l'hôpital.

3.5.4. Information des personnes concernées

Le médecin propose au patient de participer à cette recherche et l'informe :

- de l'objectif,
- du traitement informatisé des données le concernant qui seront recueillies au cours de cette recherche et lui précise également ses droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données.

Le médecin vérifie également les critères d'éligibilité. Si la personne est d'accord pour participer, il donne oralement son accord. Dans le cas où l'accord de participation est recueilli auprès du représentant, le patient sera informé dès que possible et son accord de participation lui sera demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche et pour l'utilisation des données qui le concernent et qui sont recueillies dans le cadre de cette recherche. Le participant pourra, à tout moment, s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche.

3.6. Aspects statistiques

Pour l'analyse du critère de jugement principal, la proportion de patients développant une maladie rénale chronique après un épisode de leptospirose et son intervalle de confiance à 95% ont été calculés.

Pour l'analyse des critères de jugement secondaires :

- les analyses bivariées des facteurs associés à la survenue d'une maladie rénale chronique et d'une insuffisance rénale aiguë ont été réalisées à l'aide des tests du Chi² ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student ou de Mann Whitney pour les variables quantitatives. L'analyse multivariée des facteurs associés à la survenue d'une maladie rénale chronique a été réalisée à l'aide d'une régression logistique pas à pas descendant. Les Odds Ratios bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance seront estimés.
- Les analyses bivariées des facteurs associés à la survie rénale ont été réalisées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. L'analyse multivariée des facteurs associés à la survie rénale sera réalisée à l'aide d'un modèle de Cox. Les risques relatifs bruts et ajustés et leurs intervalles de confiance seront estimés.

3.7. Considérations éthiques et réglementaires

Une demande d'avis au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS) et une demande d'autorisation à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont été demandées (réponses en attente lors de la rédaction).

Le comité d'éthique de l'hôpital a donné son accord concernant la réalisation de cette étude.

4. RESULTATS

Caractéristiques des patients lors de l'hospitalisation initiale (Tableau N°3)

Durant la période d'inclusion, 176 patients ont été hospitalisés sur le site du GHSR pour leptospirose. Leurs caractéristiques sont décrites dans le Tableau 3.

Antécédents

Les patients étaient majoritairement des hommes (92,6%). L'âge moyen était de 45,6 ans. Leurs antécédents principaux étaient une hypertension artérielle (15,9%), un alcoolisme chronique (19,3%) et un diabète (10,2%). Une maladie rénale chronique était connue chez 8 patients (4,6%).

Caractéristiques bactériologiques

Le diagnostic de leptospirose a été réalisé soit par PCR (43,8%), culture (1,1%) ou MAT (73,3%). Certains patients ont eu la PCR et la MAT positives. L'identification en MAT du sérotype n'a pas été possible dans 35,8% des cas. Lorsque cela a été possible, le principal sérotype retrouvé est *Leptospira Icterohaemorrhagiae* (53,4%).

Caractéristiques clinico-biologiques

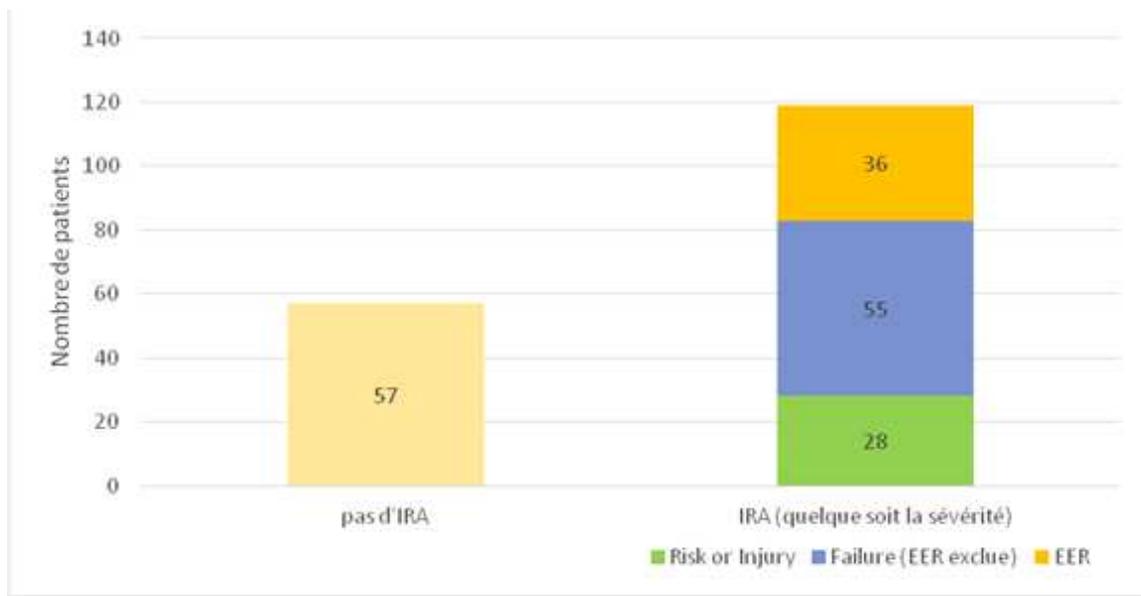
Cent patients (56,8%) présentaient un ictère, 53 patients (30,1%) avaient une atteinte pulmonaire, 54 patients (30,7%) avaient une oligoanurie et 37 patients (21%) avaient une hypotension artérielle.

Les anomalies biologiques présentées à l'entrée étaient une Kaliémie à 3,4 (3 – 3,9) mmol/L, une rhabdomyolyse à 844 (226 – 2962) U/L, une hyper bilirubinémie à 63 (19 – 221) µmol/L, une thrombopénie à 67,5 (45,5 – 130) G/L, une créatininémie à 187 (104 – 425) µmol/L. Au niveau des urines, lorsqu'elles étaient disponibles, la protéinurie était à 0,35 (0,13 – 0,89) g/L, une hématurie et une leucocyturie sont présentes respectivement chez 43,1% et 47,2% des patients.

Les anomalies biologiques maximales présentées par les patients étaient une rhabdomyolyse avec des CPK à 1176 (285 – 4090) U/L, une hyper bilirubinémie à 125 (25 – 472) µmol/L, une thrombopénie

49,5 (30 – 86) G/L (transfusions exclues), une créatininémie à 210 (105 – 457) $\mu\text{mol/L}$ (dialyses exclues).

L'atteinte rénale était fréquente : 67,6% des patients avaient une insuffisance rénale aiguë (dont 51,7% d'insuffisance rénale aiguë sévère) et 20,5% ont nécessité la mise en place d'une épuration extra corporelle.



IRA : Insuffisance rénale aiguë ; EER : Epuration Extra rénale

La sévérité de l'insuffisance rénale a été classée selon les recommandations KDIGO (Risk or Injury or Failure).

Figure N°8 : Répartition des atteintes rénales à la phase aiguë

Traitements

La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours et 32,4% des patients ont nécessité un passage en réanimation. Concernant les traitements mis en place, la majorité des patients ont été mis sous antibiotiques (85,2%), principalement des pénicillines, pendant une durée de 7,8 (\pm 3,2) jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire chez 7,95% des patients. Trente-six (20,5%) patients ont nécessité la mise en place d'une épuration extra rénale pour une durée moyenne de 10,5 (\pm 12,3) jours. Huit patients (4,5%) sont décédés.

Caractéristiques N = 176	Nombre de patients pour qui les données existent N	Résultats
Antécédents		
Age – année	176	45,6 (14)
Durée hospitalisation – jour (médiane)	176	6 (4-10)
Sexe masculin	176	163 (92,6%)
Dosage de créatinine préexistant	51 (28,98%)	
IRC	176	8 (4,6%)
HTA	176	28 (15,9%)
BSRAA	176	15 (8,5)
Diabète	176	18 (10,2%)
Rétinopathie	18	3 (16,7%)
Polyvasculaire	176	11 (6,3%)
Coronarien		5
AVC		4
AOMI		2
Alcoolisme chronique	176	34 (19,3%)
Caractéristiques bactériologiques		
Méthode de confirmation (les patients peuvent avoir eu les différentes méthodes)		
Culture positive	176	2 (1,1%)
PCR positive	176	77 (43,8%)
MAT positive	176	129 (73,3%)
Sérogroupe		
Icterohaemorrhagiae		94 (53,4%)
Wolffi		13 (7,4%)
Australis		3 (1,7%)
Canicola		3 (1,7%)
Souche non déterminé (MAT équivalent pour 2 serogroupes)		16 (9,1%)
Inconnu (MAT négatif ou non réalisé)		47 (26,7%)
Anomalies biologiques d'entrée		
Kaliémie - mmol/l	173	
- moyenne		3,55 (0,84)
- médiane		3,4 (3 - 3,9)
CPK – U/L	176	
- moyenne		3302,9 (6245,5)
- médiane		844 (226 – 2962)
Bilirubine totale - µmol/L	174	
- moyenne		151,8 (183,7)
- médiane		63 (19 – 221)
Plaquettes - (G/L)	176	
- moyenne		93 (66,8)
- médiane		67,5 (45,5 – 130)
Créatininémie - µmol/L	176	
- moyenne		293,2 (248,5)
- médiane		187 (104 – 425)
Protéinurie – g/L	43	0,64 (0,7)
Hématurie	123	53 (43,1)
Leucocyturie	123	58 (47,2)

Caractéristiques N = 176	Nombre de patients pour qui les données existent N	Résultats
Anomalies biologiques maximales durant l'hospitalisation		
CPK – U/L	176	
- moyenne		3990,57 (7132,4)
- médiane		1176 (285 – 4090)
Bilirubine totale - µmol/L	176	
- moyenne		281,56 (326,6)
- médiane		125 (25 - 472)
Plaquettes – G/L	162	
- moyenne	(transfusions	68,75 (58,8)
- médiane	exclues =14)	49,5 (30 – 86)
Créatininémie - µmol/l	140	
- moyenne	(dialyses	318,35 (274,4)
- médiane	exclues = 36)	210 (105 – 457)
Insuffisance rénale aiguë	176	119 (67,6%)
Insuffisance rénale aiguë sévère	176	91 (51,7%)
Anomalies cliniques et traitement durant l'hospitalisation		
Ictère	176	100 (56,82%)
Passage en réanimation	176	57 (32,39%)
Atteinte pulmonaire	176	53 (30,11%)
Hypotension	176	37 (21%)
Oligoanurie	176	54 (30,68%)
Ventilation mécanique	176	22 (12,5%)
Transfusion Plaquettaire	176	14 (7,95%)
EER	176	36 (20,45%)
Durée EER – jour	36	10,5 ± 12,32
Antibiothérapie	176	150 (85,23%)
Type antibiothérapie	150	
Pénicilline		144 (96%)
Vibramycine		1 (0,67%)
C3G		5 (3,33%)
Durée antibiothérapie – jour	132	7,75 ± 3,17
<u>Devenir immédiat</u>		
Décès	176	8 (4,5%)
Si survie, MDRD à la sortie	166	77,68 (41)

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs ; AVC : Accident Vasculaire Cérébrale ; BSRAA : Bloqueur du Système Rénine Angiotensine Aldostérone ; C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération ; EER : Epuration Extra Rénale ; HTA : Hypertension Artérielle ; IRC : Insuffisance Rénale Chronique ;

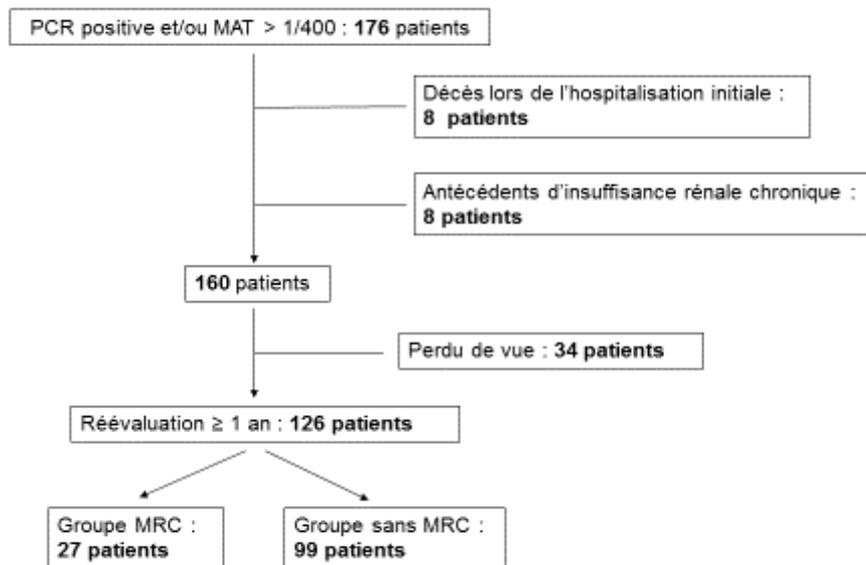
La sévérité de l'insuffisance rénale a été classée selon les recommandations KDIGO.

Les données qualitatives sont données en fréquence (%) et les données quantitatives en moyenne (ET) sauf mention dans le tableau.

Tableau n°3 : Caractéristiques initiales des patients lors de l'hospitalisation pour leptospirose

Critère d'évaluation principal : apparition d'une Maladie rénale chronique

Seize patients ont été exclus de l'analyse : les 8 patients décédés durant l'hospitalisation initiale et les 8 patients ayant une insuffisance rénale chronique connue avant l'hospitalisation. Trente quatre patients ont été perdus de vue. L'analyse a donc été réalisée sur les 126 patients ayant eu une réévaluation au moins plus d'un an après l'hospitalisation (Figure N°9). La période moyenne entre la sortie de l'hôpital et la dernière réévaluation est de 4,9 ans ($\pm 2,5$ ans).



*MAT : Microscopic Agglutination Test ; MRC : Maladie Rénale Chronique ;
PCR : Polymerase Chain Reaction ;*

Figure N°9 : Diagramme de Flux

Parmi les 126 patients qui ont été réévalués, 27 (21,4%) avaient une maladie rénale chronique (Tableau N°4). Tous les patients ont eu un ou plusieurs dosages de créatinine. Lors de la réévaluation, 8 avaient un DFGe inférieur à 60 ml/mn. Un ECBU a pu être réalisé pour 70 patients (56%). L'anomalie principale était la leucocyturie sans germe (13 patients) suivie de l'hématurie (11 patients). Le ratio Protéinurie/créatininurie a été réalisé chez 64 patients. Il était supérieur à 50 mg/mmol chez 3 patients.

Caractéristiques N= 126	Nombre de patients pour lesquels les données sont disponibles sur les 126	Nombre de patients
MRC	126	27
MDRD < 60 ml/mn	126	8
MDRD < 15 ml/mn	126	1
PU/créatininurie > 50 mg/mmol	64	3
Hématurie	70	11
Leucocyturie	70	13

HU : hématurie ; LU : Leucocyturie ; MRC : Maladie rénale chronique ; PU : Protéinurie
L'analyse est réalisée sur les 126 patients ayant au moins un an de suivi. Les patients peuvent avoir une ou plusieurs anomalies.

Tableau N°4 : Groupe MRC séquellaire - description des anomalies rénales

Facteurs de risque favorisant la survenue d'une maladie rénale chronique (Tableau n°4)

La recherche de facteurs de risque associés en analyse univariée à la survenue d'une maladie rénale chronique, réalisée chez les 126 patients qui ont pu être réévalués, est détaillée dans le Tableau 3.

Antécédents avant l'hospitalisation

Les patients étaient plus âgés dans le groupe MRC (54,7 ans vs 44 ans, $p = 0,0006$). Par contre il n'y avait pas de différence statistiquement significative au niveau des antécédents d'HTA, de diabète, d'alcoolisme chronique, des antécédents polyvasculaires ou de traitement par un bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone ($p > 0,05$).

Caractéristiques bactériologiques, cliniques et biologiques lors de l'hospitalisation initiale

Il n'y avait pas de différence entre les sérogroupes de leptospires ($p > 0,05$). Il n'y avait pas de différence au niveau de la fréquence de l'atteinte pulmonaire, de l'ictère et de l'hypotension artérielle. On constate que les anomalies biologiques (Kaliémie, CPK, Bilirubinémie et créatininémie) à l'entrée et au nadir de l'hospitalisation tendaient à être plus sévères dans le groupe MRC mais de manière non significative ($p > 0,05$). Par contre on constate de manière significative une thrombopénie à l'entrée plus importante dans le groupe MRC (68,3 G/L vs 96,9 G/L, $p = 0,0226$). Plus de patient avaient une thrombopénie sévère (plaquettes < 67 G/L) (OR = 2,5, $p = 0,04$). Cette thrombopénie sévère persistait au nadir de l'hospitalisation, mais de manière non significative ($p = 0,08$).

Caractéristiques néphrologiques

Les patients du groupe MRC avaient une créatininémie à l'entrée plus élevée (créatininémie = 360 $\mu\text{mol/L}$ vs 237 $\mu\text{mol/L}$), une atteinte rénale plus fréquente (74,1% vs 64,7%) et plus sévère durant

l'hospitalisation (63% vs 47,5%), associée à une kaliémie plus élevée (3,87 mmol/L vs 3,47 mmol/L). Ils étaient plus souvent oligoanuriques (40,7% vs 25,3%), mais de manière non significative du point de vue statistique ($p > 0,05$).

Traitements

Le groupe MRC a eu plus souvent recours à la transfusion de plaquettes (14,8% vs 4%) et à l'épuration extra rénale (29,6% vs 15,2%) mais de manière non significative ($p = 0,064$ et $p = 0,097$ respectivement). Il n'y avait pas de différence dans la durée de dialyse (données non montrées $p = 0,95$), dans le recours aux antibiotiques et en terme de durée d'hospitalisation ($p > 0,05$).

Devenir après la sortie d'hospitalisation

La durée de suivi est identique. On ne constate pas de différence du nombre de décès entre les 2 groupes. Par contre, dans le groupe MRC, le nombre de nouveau cas d'HTA (11,1% vs 4,04%), de diabète (11,1% vs 5%) et la prescription de bloqueur du système rénine angiotensine (18,5% vs 13,5%) avaient tendance à être plus importants mais de manière non significative.

En analyse multivariée, seul l'âge reste associé au risque de maladie rénale chronique ($p = 0,004$). La thrombopénie d'entrée n'est plus associée ($p = 0,08$).

Caractéristiques N = 126	Groupe avec MRC = 27	Groupe sans MRC N = 99	OR (IC 95%)	p
Antécédents				
Age – année	54,7 (14,7)	44 (12,7)	1,064 (1,1 – 1,1)	0,0006
Sexe – masculin	25 (92,59%)	91 (91,92%)	0,91 (0,2 - 4,6)	1
Diabète	3 (11,1%)	11 (11,1%)	1 (0,3 – 3,9)	1
HTA	8 (29,6%)	15 (15,2%)	2,35 (0,9-6,4)	0,097
Traitement par BSRAA	2 (7,4%)	10,1 (10,1%)	0,71 (0,2 – 3,5)	1
Poly vasculaire	3 (11,1%)	5 (5,05%)	2,35 (0,5 – 10,5)	0,37
Alcoolisme chronique	6 (22,2%)	20 (20,2%)	1,129 (0,4 – 3,2)	0,79
Anomalie bactériologique durant l’hospitalisation				
Sérogroupe (comparé avec le groupe MAT négatif)				
Icterohaemorrhagiae	14 (51,9%)	51 (51,5%)	0,96 (0,4-2,6)	0,97
Autres souches	5 (18,5%)	20 (20,2)	0,9 (0,2-3,1)	0,875
MAT negative	8 (29,6%)	28 (28,3%)		
Anomalie biologique d’entrée				
Kaliémie – mmol/L				
- moyenne	3,87 (1,19)	3,41 (0,7)	1,74 (1,1 – 2,8)	0,08
- médiane	3,6 (3 – 4,3)	3,3 (3 – 3,7)		
CPK – U/L				
- moyenne	4829 (8167)	3131 (6184)	1 (1-1)	0,068
- médiane	1868 (511 – 5156)	826 (178 – 2631)		
Bilirubine - µmol/L				
- moyenne	170,6 (192,8)	134 (162,8)	1,001 (0,999 – 1,004)	0,25
- médiane	75 (24 – 300)	51 (18 – 196)		
Plaquettes – G/L				
- moyenne	68,3 (46,2)	96,9 (67,5)	0,991 (0,982 – 1)	0,0226
- médiane	51 (37 – 94)	73 (50 – 129)		
Thrombopénie (Plaquettes < 67 G/L)	18 (66,7%)	44 (44,4%)	2,5 (1,02-6,1)	0,04
Créatinine - µmol/L				
- moyenne	360,6 (281,3)	237,7 (183,4)	1,002 (1,001 – 1,004)	0,082
- médiane	297 (103 – 583)	163 (103 - 333)		
Anomalie biologique maximale				
CPK – U/L				
- moyenne	4983 (8248)	3738 (6679)	1 (1-1)	0,197
- médiane	1868 (553 – 5957)	1136 (234 – 3673)		
Bilirubine - µmol/L				
- moyenne	291 (302)	260,1 (313,4)	1 (0,999 – 1,002)	0,39
- médiane	153 (38 – 514)	104 (21 – 414)		
Créatinine - µmol/L (EER exclues)				
- moyenne	293,4 (217,5)	308,7 (262)	1 (0,998 – 1,002)	0,92
- médiane	262 (103 – 387)	199 (105-469)		
Plaquettes – G/L (transfusions exclues)				
- moyenne	55,3(47,6)	66,5 (55,7%)	0,995 (0,986 – 1,006)	0,25
- médiane	37 (26 -57)	50 (30- 86)		

Caractéristiques N = 126	Groupe avec MRC = 27	Groupe sans MRC N = 99	OR (IC 95%)	p
Anomalie biologique maximale (suite)				
Thrombopénie (Plaquettes < 50 G/L ou transfusion)	19 (70,4%)	51 (51,5%)	2,2 (0,9-5,6)	0,08
Insuffisance rénale aiguë	20 (74,1%)	64 (64,7%)	1,56 (0,6 – 4)	0,49
Insuffisance rénale aiguë sévère	17 (63%)	47 (47,5%)	1,9 (0,8 – 4,5)	0,19
Anomalies clinique et Traitement durant l'hospitalisation				
Ictère	17 (63%)	54 (54,6%)	1,417 (0,6 – 3,4)	0,514
Atteinte pulmonaire	6 (22,2%)	30 (30,3%)	0,657 (0,2- 1,8)	0,48
Hypotension	4 (14,8%)	17 (17,2%)	0,84 (0,3 - 2,7)	1
Oligoanurie	11 (40,7%)	25 (25,3%)	2,04 (0,8 – 5)	0,15
Hospitalisation en réanimation	7 (25,9%)	29 (29,3%)	1,18 (0,5 – 3,1)	0,814
Transfusion	4 (14,8%)	4 (4%)	4,13 (1 – 17,8)	0,064
Ventilation mécanique	2 (7,4%)	7 (7,1%)	1,05 (0,2 – 5,4)	1
EER	8 (29,6%)	15 (15,2%)	2,36 (0,9 – 6,4)	0,097
Durée dialyse	15 (21,3)	8,8(7,4)	1,03 (0,96 – 1,11)	0,95
- Durée dialyse > 7j - Nb	3	9	0,5 (0,9-3)	0,67
- Durée dialyse < 7j - Nb	5	7		
Antibiothérapie	25 (92,6%)	84 (84,9%)	2,2 (0,5 – 10,4)	0,52
Hospitalisation > 7 jours	14 (51,9%)	38 (38,4%)	1,7 (0,7-4,1)	0,1
Devenir après l'hospitalisation ou lors de la réévaluation				
Délai de réévaluation – jours	1869 (1067)	1782 (856)	1 (1 – 1,001)	0,697
Nouveau cas d'HTA	3 (11,1%)	4 (4,04%)	2,97 (0,6 – 14,2)	0,16
Patients sous BSRAA	5 (18,5%)	13 (13,3%)	1,5 (0,5 – 4,7)	0,54
Diabète lors de la réévaluation	6 (22,2%)	16 (16,1%)	1,5 (0,5-4,2)	0,57
Nouveau cas de diabète	3 (11,1%)	5 (5%)	2,3 (0,5 – 10,5)	0,37
Décès	1(3,7%)	1 (1%)	3,8 (0,2-62,3)	0,384

BSRAA : Bloqueur du Système Rénine Angiotensine Aldostérone ; CPK : Créatine Phospho Kinase ; EER : Epuration Extra Rénale ; HTA : Hypertension Artérielle ; MAT : Microscopique Agglutination Test ; MRC : Maladie Rénale Chronique ;

La sévérité de l'insuffisance rénale a été classée selon les recommandations KDIGO.

Les données qualitatives sont données en fréquence (%) et les données quantitatives en moyenne (ET) sauf mention dans le tableau

Tableau n°5 : Différences entre les groupes MRC séquellaire et sujets sans atteinte rénale séquellaire en analyse univariée

Comparaison des patients selon la présence d'une insuffisance rénale aiguë à la phase initiale

Facteurs de risque favorisant la survenue d'une insuffisance rénale aiguë

La recherche de facteurs de risque associés à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë (IRA) a été réalisée chez les 126 patients qui ont pu être réévalués. En analyse univariée (tableau n°6), l'âge, la

présence d'une thrombopénie quelque soit le moment de l'hospitalisation, la présence d'une oligoanurie, la présence d'une rhabdomyolyse et d'une hyper bilirubinémie sont associés à la survenue

Caractéristiques N = 126	Groupe avec IRA N = 84	Groupe sans IRA N = 42	OR	p
Age – année	49 (13,7)	40,9 (12,4)	1,05 (1,02 – 1,08)	0,0014
HTA	18 (14,3%)	5 (11,9%)	2,02 (0,7 – 5,9)	0,23
Diabète	10 (11,9%)	4 (9,5%)	1,2 (0,38 – 4,37)	0,77
Thrombopénie à l'entrée (Plaquette < 67 G/L)	52 (61,9%)	10 (23,8)	5,2 (2,26 – 12)	< 0,001
Thrombopénie maximale	47,8 (39,2)	94,5 (64,5)	0,98 (0,97 -0,99)	<0,0001
Thrombopénie maximale (Plaquettes < 50 G/L)	60 (71,4%)	10 (23,8%)	8 (3,4 – 18,8)	< 0,0001
Bilirubine maximale - µmol/L				
- moyenne	362 (328)	75,1 (134)	1,006 (1,003 - 1,01)	< 0,0001
- médiane	266,5 (66 – 581)	22,5 (14 – 51)		
CPK maximale – U/L				
- moyenne	5379 (8149)	1258 (2130)	1 (1 – 1)	<0,0001
- médiane	1848 (575 – 5894)	315 (140- 1357)		
Kaliémie d'entrée – mmol/L	5,52 (1)	3,5 (0,5)	1,03 (0,7 – 1,6)	0,28
oligoanurie	36 (42,9%)	0	Non calculable	< 0,0001
Ventilation mécanique	8 (9,5%)	1 (2,4%)	4,3 (0,52 – 35,7)	0,27
Transfusion plaquettes	8 (9,5%)	0	Non calculable	0,051
antibiothérapie	74 (88%)	35 (83%)	1,48 (0,52 – 4,2)	0,58

d'une IRA.

CPK : Créatine Phospho Kinase ; IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; HTA : Hypertension artérielle ; Les données qualitatives sont données en fréquence (%) et les données quantitatives en moyenne (ET) sauf mention dans le tableau.

Tableau N°6 : Différences entre les groupes IRA et absence d'IRA en analyse univariée

En analyse multivariée (Tableau n°7), seul l'âge (OR = 1,036 (1,001 – 1,073)) et la présence d'une thrombopénie inférieure à 50 G/L (7,4 (3 – 18,2)) sont associées à la survenue d'une insuffisance rénale aiguë.

Caractéristiques N = 126	Groupe avec IRA N = 84	Groupe sans IRA N = 42	OR	p
Age – année	49 (13,7)	40,9 (12,4)	1,036 (1,001 – 1,073)	0,0014
Thrombopénie maximale (Plaquettes < 50 G/L)	60 (71,4%)	10 (23,8%)	7,4 (3 – 18,2)	< 0,0001

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

Les données qualitatives sont données en fréquence (%) et les données quantitatives en moyenne (ET).

Tableau N°7 : Différences entre les groupes IRA et absence d'IRA en analyse multivariée

Devenir des patients selon la présence d'une insuffisance rénale aiguë

Lors de la réévaluation (Tableau n°8), on ne trouve pas de différence significative de prévalence de MRC suivant l'existence d'une IRA initiale (stades 1 et 2 inclus). Par contre, si l'on observe les stades les plus sévères de MRC (stades 3, 4 ou 5), seuls les patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë lors de l'hospitalisation initiale sont à risque de développer à long terme une MRC.

Caractéristiques N = 126	Groupe IRA N = 84	Groupe sans IRA N = 42	OR	p
MRC	20 (23,8%)	7 (16,7%)	1,56 (0,6 – 4,1)	0,49
MDRD < 60 ml/mn	8 (9,5%)	0	Non calculable	0,05
Durée de suivi - jour	1834 (934)	1735 (841)	1	0,72

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë ; MRC : Maladie Rénale Chronique

Les données qualitatives sont données en fréquence (%) et les données quantitatives en moyenne (ET)

Tableau n°8 : Devenir des groupes selon la présence d'une IRA ou non à la phase initiale

5. DISCUSSION

Notre étude est la première qui réévalue à plus d'un an une grande cohorte de patients ayant eu une leptospirose. Nous avons retrouvé des stigmates de maladie rénale chronique chez 21,4% de nos patients. Les autres équipes n'ont pas fait d'analyse d'urine ce qui ne permet pas de comparer les MRC stades 1 et 2. En revanche, notre taux de MRC avancée (stade 3 ou plus) est différent des autres études. Il est plus faible que les études de Covic et de Herath^{27, 73} (6,3% dans notre étude contre 9 à 10%) mais plus élevé que les autres études qui ne retrouvaient aucune séquelle^{14, 16, 35}.

Nous expliquons cette différence par plusieurs hypothèses, en sachant qu'il était difficile d'extraire des données claires devant des études mal décrites ou non comparables :

1) D'un point de vue méthodologique, les patients n'ayant pas eu une insuffisance rénale aiguë étaient exclus de l'analyse à long terme dans les autres études. Par ailleurs, notre étude est rétrospective et nous avons donc de nombreux perdus de vue ce qui peut influencer les résultats. Enfin, dans les autres études, peu de patients étaient réévalués ou le suivi était souvent plus court (un an ou moins en moyenne pour les études de bonnes qualités)^{14, 27, 35, 73, 75}. Toutes ces raisons peuvent donc expliquer en partie la différence de prévalence de MRC que nous observons.

2) D'autres questions peuvent également se poser : existe-t-il une différence liée au sérotype de *Leptospira* ? Il a été montré dans une étude animale que l'atteinte clinique et le devenir pouvaient varier en fonction du sérotype⁹⁶. Les données concernant le sérotype ne sont pas souvent données

par les auteurs. De plus, l'utilisation d'antibiotiques en phase aigüe pourrait-elle modifier le devenir ? Chez l'animal, il a été montré une diminution de la durée de l'atteinte rénale^{53, 54}. Chez l'homme, leur utilisation est controversée. Ainsi, dans notre cohorte, 85% des patients ont reçu des antibiotiques. Dans les autres études, lorsque les données sont disponibles, la fréquence était souvent moindre (entre 45 et 75%)^{14, 27} exceptée une étude (100% des patients)³⁵. En revanche, on ne trouve pas de différence au niveau du type de molécule. Par contre, on ne sait pas dans les autres études si la prescription était fonction de la sévérité du tableau et aucune n'a évalué l'impact des antibiotiques sur le long terme. Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence de différences liées à la prescription d'antibiotiques entre les 2 groupes.

3) Un autre point important à souligner est la différence spatio-temporelle. Les études ne sont pas réalisées à la même époque. Les méthodes diagnostiques et la prise en charge symptomatique à la phase aigüe ont changé et les moyens d'évaluation de la fonction rénale (la création de la formule MDRD date de 1999⁹⁷), la classification de la MRC et l'IRA ont évolué. De plus, devant l'incidence importante de la leptospirose à la Réunion, les médecins sont sensibilisés au diagnostic et notre laboratoire de bactériologie nous répond rapidement permettant une prise en charge précoce (réhydratation et antibiothérapie) des patients. Ainsi, alors que notre taux d'insuffisance rénale sévère est important (50% versus 30 % dans l'étude la plus récente⁷³), une prise en charge rapide explique probablement notre plus faible recours à la dialyse (20% versus 20 à 74%)^{14, 27, 35, 73}, notre faible taux de mortalité et peut être la diminution des séquelles à distance.

4) La population de l'île de la Réunion est à risque important de développer une MRC, comme l'a montré l'étude REIN (2,6 fois plus de dialysés ou transplantés qu'en métropole)⁹³. Nous pouvions donc attendre un taux plus élevé de MRC. Ceci est probablement secondaire à une prévalence plus faible du diabète et de l'HTA dans notre population que dans la population Réunionnaise^{98, 99}.

5) Enfin, plusieurs facteurs ont pu diminuer la dégradation de la fonction rénale de notre population. Un certain nombre de patients de notre étude étaient sous traitement bloqueur du système rénine angiotensine aldostérone, traitement très efficace dans la néphroprotection pour ralentir la dégradation de la fonction rénale sur le long terme¹⁰⁰. Au contraire, dans les autres études, ces données ne sont pas disponibles. Ensuite, nous avons des nouveaux cas de diabète dans notre population. Cependant, il faut plus de 10 ans d'évolution du diabète pour voir apparaître une protéinurie puis une chute de la fonction rénale. Or, la durée du diabète est inférieure à 10 ans chez nos patients. Ils sont donc à la phase initiale du diabète avec hyperfiltration qui a plutôt tendance à améliorer la fonction rénale¹⁰¹.

Nous pensons que l'étiologie de la MRC chez nos patients est secondaire à l'épisode de leptospirose malgré l'absence de comparaison à un groupe contrôle. En effet :

1) les patients de l'étude sont plutôt jeunes et ils sont nombreux à ne pas avoir d'antécédent (moins de 15% de la cohorte avait un facteur de risque cardiovasculaire à l'hospitalisation initiale). Concernant

l'HTA, on retrouve une prévalence plus faible par rapport à la population générale de la Réunion (22% d'après l'ORS)⁹⁸. Concernant le diabète, la prévalence du diabète « traité » à la Réunion est de 8,8% selon l'ORS⁹⁹. Dans notre étude nous avons 10,2% de diabétiques traités ou non. Concernant la présence ou non d'un alcoolisme chronique, nous avons repris les antécédents des patients dans le dossier médical. Toutefois, nous n'avons pas retrouvé la quantification de la prise d'alcool (selon la définition de l'OMS) pour confirmer avec certitude l'alcoolisme. Enfin, aucun patient n'avait un antécédent de maladie rénale chronique car c'était un critère d'exclusion de l'analyse.

2) Les anomalies retrouvées au niveau urinaire (leucocyturie, faible protéinurie) sont en faveur d'une atteinte tubulo-interstitielle, atteinte la plus fréquemment retrouvée dans la leptospirose^{26, 28, 35}. Toutefois, aucune biopsie rénale n'a été réalisée dans notre cohorte pour confirmer cette hypothèse.

La prédominance du sexe masculin chez les patients hospitalisés pour leptospirose que nous retrouvons dans notre étude est connue depuis longtemps¹⁰² et elle est retrouvée dans toutes les autres études. Toutefois, lors d'une enquête de séroprévalence pour la leptospirose à Mayotte, la prévalence d'une séroconversion pour la leptospirose était de 14,4% chez les femmes (versus 19,7% chez les hommes)¹⁰³. Les femmes font donc probablement des formes moins graves. L'exposition socio-professionnelle est souvent évoquée (les hommes sont plus dans les champs et font plus le nettoyage des ravines...). Toutefois, une étude de l'InVS¹⁰³ retrouvait une exposition principalement domestique (jardinage...) et rarement professionnelle (seulement 6%).

Aucune étude n'avait étudié les facteurs de risque pouvant être associé à la survenue d'une MRC à distance de l'épisode aigu. Lorsque que l'on évalue l'évolution de la fonction rénale au cours du temps chez les patients ayant eu une leptospirose, que ce soit lors de la phase initiale ou à distance, 3 paramètres semblent majeurs : l'âge, la thrombopénie et l'insuffisance rénale aiguë.

On constate que le groupe MRC et les patients ayant eu une insuffisance rénale aiguë étaient plus âgés. Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature. En effet, il a été montré que l'âge du patient est associé à la sévérité de l'atteinte provoquée par la leptospirose. Ainsi, les enfants ont moins de formes sévères^{104, 105} contrairement aux patients les plus âgés (Figure n°10)^{21, 23, 106}. Ensuite, une étude brésilienne a montré que les patients les plus âgés (47 ans versus 33 ans) ne récupéraient pas une fonction rénale normale à 6 mois au contraire des patients les plus jeunes⁷⁴. De plus, l'âge est un facteur de risque de maladie rénale chronique^{85, 107, 108}. Les sujets âgés ont moins de réserve rénale (secondaire à des modifications morphologiques)¹⁰⁹ et sont moins capables de compenser après une agression aiguë.

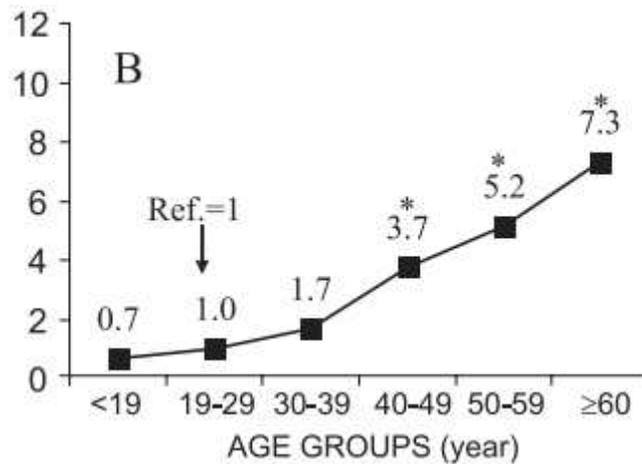


Figure N°10: Taux de mortalité lors de l'épisode aigu en fonction de l'âge

Lopes, 2004²³

Ainsi, plus les patients sont âgés, plus ils font des formes sévères à la phase aigüe et plus les séquelles rénales sont importantes à long terme. Il est donc primordial de réaliser une surveillance de la fonction rénale à long terme des patients les plus âgés.

Nous avons montré une association entre l'importance de la thrombopénie et la maladie rénale chronique en analyse univariée mais pas en analyse multivariée. Il existe plusieurs explications. Peut-être avons-nous un manque de puissance. Ou bien, peut être que l'IRA fait disparaître le facteur thrombopénie dans l'analyse multivariée puisqu'ils sont tous les deux marqueurs de sévérité C'est la première fois qu'une étude montre une association entre la sévérité de la thrombopénie durant l'hospitalisation initiale et la survenue d'une MRC à long terme.

Dans la littérature, il a été montré que :

- 1) la thrombopénie est un témoin de la réaction immunologique qui se déroule lors de la deuxième phase de la leptospirose. Plusieurs études ont mis en évidence la présence d'anticorps anti plaquettes¹¹⁰⁻¹¹³ ou la présence d'une thrombopénie plus importante chez les patients ayant un taux d'IgG positif de manière précoce²¹. A noter que la thrombopénie n'est pas liée à une coagulation intravasculaire disséminée¹¹⁴ que ce soit dans le rein¹¹⁵ ou le poumon¹¹⁶.
- 2) Nous avons montré une association entre la thrombopénie et l'insuffisance rénale aigüe. Nos résultats sont identiques aux résultats d'autres auteurs (Figure n°11)¹¹⁷⁻¹¹⁹. Toutefois, ces derniers ne donnaient pas d'explication physiopathologique.
- 3) Plus la réponse immune est importante, plus l'atteinte rénale est sévère, notamment chez les patients les plus âgés²¹. 4) Enfin, certains auteurs ont retrouvé des thrombopénies plus importantes chez les patients les plus âgés¹¹⁹.

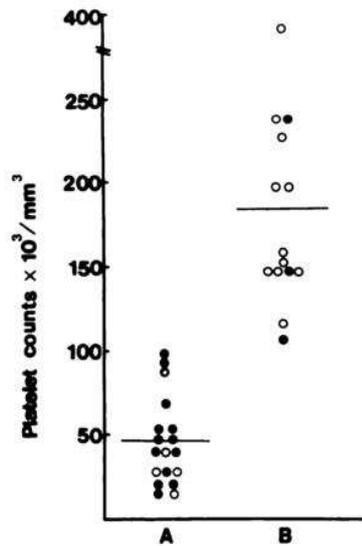


FIGURE 1. Platelet counts in patients with thrombocytopenis (A) and normal platelet counts (B). ● Patient with and ○ patient without renal failure.

Clinical and laboratory characteristics of patients having acute leptospirosis with and without thrombocytopenia

Characteristic	Mean ± SD	
	Thrombocytopenic N = 18	Non-thrombocytopenic N = 14
Age (yr)	49 ± 17.5	35 ± 16
Sex ♂	14	11
♀	4	3
Hgb (g/100 ml)	13.3 ± 1.5	12.8 ± 1.6
WBC × 10 ³ /mm ³	11.2 ± 4.8	7.9 ± 4.6
Platelets × 10 ³ /mm ³	46.9 ± 26.7	188.2 ± 69.4
PT (13–15) sec	15.8 ± 2	15.9 ± 1.5
Urea (<40)	115 ± 63	36 ± 18
Bilirubin	14.6 ± 6.6	7.3 ± 5.1
Jaundice	18	11
Deaths	1	0

Figure N°11: Caractéristiques des patients selon le taux de plaquettes

EDWARDS, 1982¹¹⁹

Notre hypothèse est que plus la réaction immunologique à la phase aigüe (dont la thrombopénie est le témoin) est importante, plus l'atteinte rénale se majore entraînant ainsi plus de séquelles rénales à long terme.

Le résultat le plus important de notre étude est d'avoir montré que la leptospirose compliquée d'IRA est un facteur de risque de survenue d'une MRC stade 3, 4 ou 5 à distance. C'est la première fois que cette donnée est mise en évidence puisque la surveillance post leptospirose n'a jamais été faite à long terme auparavant.

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui retrouvent l'IRA (d'étiologie autre que la leptospirose) comme facteur de risque de MRC⁸⁴⁻⁸⁸ à long terme. De plus, plusieurs études ont mis en évidence la présence de séquelles rénales lors du suivi à court terme chez les patients ayant fait une leptospirose. Toutefois, dans ces études, seuls les patients ayant une IRA étaient inclus (pas de comparaison avec les patients sans atteinte rénale)^{27, 73}.

Il est donc nécessaire de suivre en consultation sur le long terme les patients ayant fait une IRA au décours de la leptospirose, car ils sont à risque de développer une MRC. Une surveillance régulière et prolongée pourrait permettre un diagnostic précoce et la mise en place de traitements adaptés ce qui améliorerait le devenir des patients.

La sévérité initiale de l'IRA et la survenue d'une MRC ne sont pas associées de manière significative, mais on note une tendance dans ce sens. Ainsi, dans le groupe MRC, la proportion de patients ayant dû

être dialysés est deux fois plus importante (29,6%) que dans le groupe sans MRC (15,2%), la différence n'étant pas significative ($p=0,097$, test exact de Fischer). Nos résultats sont en accord avec des études précédentes : dans l'étude de Herath⁷³ (où est utilisé le score RIFLE ce qui permet de comparer les études), 30% des patients présentaient une insuffisance rénale aiguë sévère « stade Failure » (contre 51% dans notre étude). Tous les patients qui présentaient des séquelles à un an faisaient partie du groupe Failure. De même dans l'étude de Covic²⁷, seuls les patients qui avaient une créatininémie $> 200\mu\text{mol/l}$ pendant l'épisode de leptospirose présentaient des séquelles à 3 mois. Ensuite, nous avons probablement un manque de puissance secondaire à la petite taille de l'effectif pour que nos résultats soient significatifs.

Notre étude a plusieurs faiblesses. Tout d'abord, la méthode elle-même : c'est une étude rétrospective. Nous avons eu des perdus de vue et les dosages biologiques n'ont pas été réévalués au même moment pour tous les patients. Ensuite, nous avons un biais de sélection. En effet, les patients inclus sont les patients hospitalisés uniquement ce qui signifie que les formes les plus bénignes de leptospirose sont exclues. Notre étude analyse seulement l'association de la survenue d'une MRC avec une forme grave de leptospirose alors que la prévalence de la leptospirose est importante. Enfin, nous avons un manque de puissance qui entraîne probablement le manque de significativité de certains résultats.

Dans l'avenir, nous devons confirmer l'association entre forme grave de leptospirose et MRC en incluant les patients des autres centres hospitaliers de l'île de la Réunion pour pallier notre manque de puissance et en réalisant un suivi plus systématique des nouveaux cas de leptospirose pour avoir un suivi identique pour chaque patient.

Il pourrait être également informatif de réaliser des PCR urinaires pour savoir si les tubules rénaux sont colonisés par les leptospires après un épisode sévère. Ainsi nous pourrions savoir si la colonisation se réalise uniquement chez les patients asymptomatiques (ayant eu une réaction immune moins sévère) ou chez tous les sujets. De plus, il a été décrit des patients ou des animaux avec des portages chroniques asymptomatiques^{79, 120}. Il serait intéressant de réaliser une étude prospective pour savoir si les patients qui font une forme bénigne ou asymptomatique (patients ayant une sérologie positive mais non hospitalisés) ont des risques de développer une MRC. Pour cela il faudrait réaliser une étude comparant le devenir des patients ayant fait une leptospirose versus des patients contrôle (sérologie négative).

On peut se demander si l'utilisation d'immunosuppresseurs pourrait diminuer la réaction immunologique. En effet, plusieurs cas rapportent des améliorations sous corticoïdes^{112, 113, 121} ou après l'utilisation d'immunoglobulines¹²². Une concertation entre les différents spécialistes pourrait être intéressante pour réaliser une étude randomisée « corticoïdes versus pas de corticoïdes » (en

association aux antibiotiques) pour évaluer la mortalité, la sévérité des atteintes d'organes et la persistance de séquelles à distance.

Enfin, un dosage des anticorps anti plaquettes pendant l'hospitalisation pourrait nous permettre d'évaluer de manière plus précise l'intensité de cette atteinte immunologique et de cibler plus facilement les patients à risque de complications.

6. CONCLUSION

La leptospirose est une infection fréquente de répartition mondiale. Notre étude a mis en évidence que lorsqu'elle est compliquée d'une insuffisance rénale aiguë, elle peut entraîner une maladie rénale chronique stade 3, 4 ou 5 à distance de l'épisode infectieux.

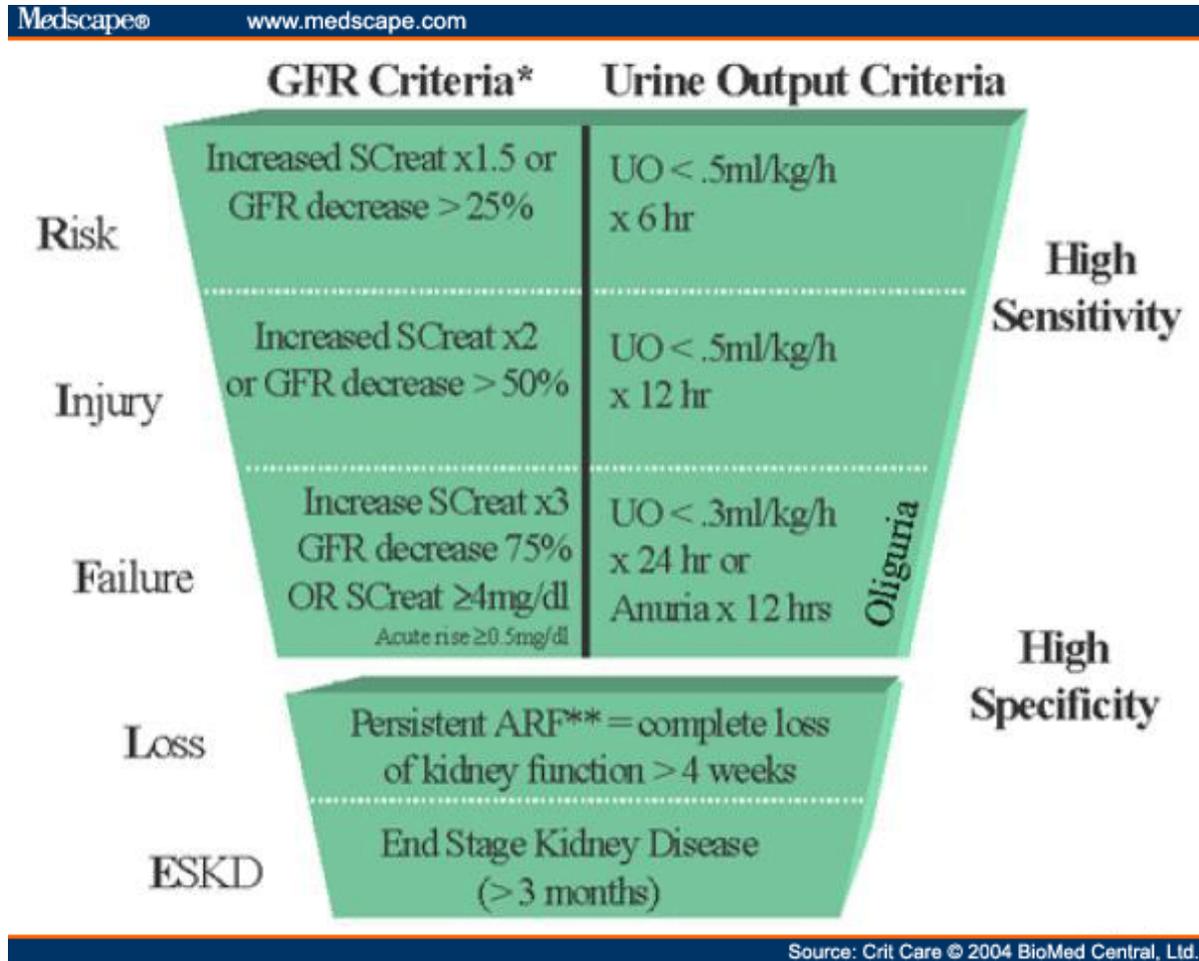
Les séquelles sont probablement proportionnelles à l'intensité de la réaction immunologique à la phase initiale.

Nos résultats mettent en évidence que les patients les plus à risque de développer une maladie rénale chronique sont les patients de plus de 50 ans, ayant fait une insuffisance rénale aiguë associée à une thrombopénie sévère.

Ainsi une surveillance régulière et prolongée des patients à risque devrait permettre un diagnostic précoce d'une maladie rénale chronique et la mise en place de traitements adaptés ce qui améliorera le devenir rénal à long terme.

ANNEXE

Score RIFLE



REFERENCES

1. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, Levett PN, Gilman RH, Willig MR, Gotuzzo E, Vinetz JM: Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet Infectious Diseases*, 3: 757-771, 2003
2. Organization. WH: Human Leptospirosis : guidance for diagnosis, surveillance and control. 2003
3. Hartskeerl RA: Emergence, control and re-emerging leptospirosis : dynamics of infection in the changing world. *Clinical microbiology and infection* 2011
4. Levett PN: Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*, 14: 296-326, 2001
5. Picardeau M: rapport d'activité année 2012. *Centre national de référence de la leptospirose Institut Pasteur*, 2012
6. Davis JM, Haake DA, Ramakrishnan L: Leptospira interrogans stably infects zebrafish embryos, altering phagocyte behavior and homing to specific tissues. *PLoS Negl Trop Dis*, 3: e463, 2009
7. Kamath R, Swain S, Pattanshetty S, Nair NS: Studying risk factors associated with human leptospirosis. *J Glob Infect Dis*, 6: 3-9, 2014
8. Simon F, Morand G, Roche C, Coton T, Kraemer P, Fournier PE, Gautret P: Leptospirosis in a French Traveler Returning From Mauritius. *Journal of Travel Medicine*, 19: 69-71, 2012
9. HAS: Diagnostic biologique de la leptospirose. disponible sur : www.has-sante.fr, 2011
10. Picardeau M: Diagnosis and epidemiology of leptospirosis. *Medecine et maladies infectieuses*, 43: 9, 2013
11. Lucchesi PMA, Arroyo GH, Etcheverría AI, Parma AE, Seijo AC: recommendation for the detection of leptospira in urine by PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 37: 131-134, 2004
12. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, Pichard E: Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect*, 57: 171-178, 2008
13. Sitprijia V, Kashemsant U, Sriratanaban A, Arthachinta S, Poshyachinda V: Renal function in obstructive jaundice in man: cholangiocarcinoma model. *Kidney Int*, 38: 948-955, 1990
14. Daher EF, Zanetta DM, Abdulkader RC: Pattern of renal function recovery after leptospirosis acute renal failure. *Nephron Clin Pract*, 98: e8-14, 2004
15. Green J, Better OS: Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects. *J Am Soc Nephrol*, 5: 1853-1871, 1995
16. Daher EF, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC: Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg*, 61: 630-634, 1999
17. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamrop B: Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis*, 6: 52-59, 2002
18. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin JP, Poubeau P, Borgherini G, Michault A, Sally JC, Tixier F, Genin R, Arvin-Berod C: Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med*, 33: 1959-1966, 2007
19. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB: Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*, 25: 720-724, 1997
20. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajnbok J, Seguro AC: Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*, 29: 1561-1563, 1999

21. Abdulkader RC, Daher EF, Camargo ED, Spinosa C, da Silva MV: Leptospirosis severity may be associated with the intensity of humoral immune response. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 44: 79-83, 2002
22. Watt G, Padre LP, Tuazon ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, Laughlin LW: Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *Lancet*, 1: 433-435, 1988
23. Lopes AA, Costa E, Costa YA, Sacramento E, de Oliveira Junior AR, Lopes MB, Lopes GB: Comparative study of the in-hospital case-fatality rate of leptospirosis between pediatric and adult patients of different age groups. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 46: 19-24, 2004
24. Monahan AM, Callanan JJ, Nally JE: Review paper: Host-pathogen interactions in the kidney during chronic leptospirosis. *Vet Pathol*, 46: 792-799, 2009
25. Marshall RB: The route of entry of leptospire into the kidney tubule. *J Med Microbiol*, 9: 149-152, 1976
26. Yang CW: Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int*, 72: 918-925, 2007
27. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Seica A, Covic M: A retrospective 5-year study in Moldova of acute renal failure due to leptospirosis: 58 cases and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*, 18: 1128-1134, 2003
28. Hamir AN, Hanlon CA, Niezgodna M, Rupprecht CE: The prevalence of interstitial nephritis and leptospirosis in 283 raccoons (*Procyon lotor*) from 5 different sites in the United States. *Can Vet J*, 42: 869-871, 2001
29. Baburaj P, Varma SS, Harikrishnan BL: Hypokalemic paralysis in leptospirosis. *J Assoc Physicians India*, 60: 53-54, 2012
30. Khositseth S, Sudjaritjan N, Tananchai P, Ong-ajyuth S, Sitprija V, Thongboonkerd V: Renal magnesium wasting and tubular dysfunction in leptospirosis. *Nephrol Dial Transplant*, 23: 952-958, 2008
31. Wu MS, Yang CW, Pan MJ, Chang CT, Chen YC: Reduced renal Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter activity and inhibited NKCC2 mRNA expression by leptospira shermani : from bed side to bench. *Nephrol Dial Transplant*, 19: 2472-2479, 2004
32. Lacroix Lamandé S, Fanton d'Andon M, Michel E, Ratet G, Philpott DJ, Girardin SE, Boneca IG, Vandewalle A, Werts C: Down regulation of the NaK ATPase Pump by leptospiral Glycoprotéine. *J Immunol*, 188: 2805-2814, 2012
33. Cesar KR, Romero EC, de Braganca AC, Blanco RM, Abreu PA, Magaldi AJ: Renal involvement in leptospirosis: the effect of glycolipoprotein on renal water absorption. *PLoS One*, 7: e37625, 2012
34. Lai KN, Aarons I, Woodroffe AJ, Clarkson AR: Renal lesions in leptospirosis. *Aust N Z J Med*, 12: 276-279, 1982
35. Ooi BS, Chen BT, Tan KK, Khoo OT: Human renal leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 21: 336-341, 1972
36. Laing RW, Teh C, Toh CH: Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating leptospirosis: a previously undescribed association. *J Clin Pathol*, 43: 961-962, 1990
37. Haake DA, Chao G, Zuerner RL, Barnett JK, Barnett D, Mazel M, Matsunaga J, Levett PN, Bolin CA: The leptospiral Major Outer Membrane Protein LipL32 is a lipoprotein Expressed during Mammalian infection. *Infection and Immunity*, 68: 2276-2285, 2000
38. Barnett JK, Barnett D, Bolin CA, Summers TA, Wagar EA, Cheville NF, Hartskeerl RA, Haake DA: Expression and distribution of leptospiral outer membrane components during renal infection of hamsters. *Infect Immun*, 67: 853-861, 1999
39. Evangelista KV, Coburn J: Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future Microbiol*, 5: 1413-1425, 2010

40. Yang CW, Wu MS, Pan MJ, Hong JJ, Yu CC, Vandewalle A, Huang CC: Leptospira Outer Membrane Protein Activates NF- κ B and Downstream Genes Expressed in Medullary Thick Ascending Limb cell. *J Am Soc Nephrol*, 11: 2017-2026, 2000
41. Yang CW, Wu MS, Pan MJ, Hsieh WJ, Vandewalle A, Huang CC: The Leptospira Outer Membrane Protein LipL32 Induces Tubulo interstitial Nephritis Mediated gene expression in Mouse Proximal Tubule cells. *J Am Soc Nephrol*, 13: 2037-2045, 2002
42. Araujo ER, Seguro AC, Spichler A, Magaldi AJ, Volpini RA, De Brito T: Acute kidney injury in human leptospirosis: an immunohistochemical study with pathophysiological correlation. *Virchows Arch*, 456: 367-375, 2010
43. Seguro AC, Andrade L: Pathophysiology of leptospirosis. *Shock*, 39 Suppl 1: 17-23, 2013
44. Magaldi AJ, Yasuda PN, Kudo LH, Seguro AC, Rocha AS: Renal involvement in leptospirosis: a pathophysiologic study. *Nephron*, 62: 332-339, 1992
45. Vandewalle A: Toll-like receptors and renal bacterial infections. *Chang Gung Med J*, 31: 525-537, 2008
46. Mkaddem SB, Chassin E, Vandewalle A: Contribution of renal tubule epithelial cells in the innate immune response during renal bacterial infections and ischemia-reperfusion injury. *Chang Gung Med J*, 33: 40, 2010
47. Viriyakosol S, Matthias MA, Swancutt MA, Kirkland TN, Vinetz JM: Toll-like receptor 4 protects against lethal *Leptospira interrogans* serovar icterohaemorrhagiae infection and contributes to in vivo control of leptospiral burden. *Infect Immun*, 74: 887-895, 2006
48. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang TH, Kravchenko V, Saint Girons I, Haake DA, Godowski PJ, Hayashi F, Ozinsky A, Underhill DM, Kirschning CJ, Wagner H, Aderem A, Tobias PS, Ulevitch RJ: Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*, 2: 346-352, 2001
49. Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, Vandewalle A: Toll like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *kidney International*, 69: 815-822, 2006
50. Chassin C, Picardeau M, Goujon JM, Bourhy P, Quellard N, Darche S, Badell E, Fanton d'Andon F, Winter N, Lacroix-Lamandé S, Buzoni-Gatel D, Vandewalle A, Werts C: TLR4- and TLR2-mediated B cell responses control the clearance of the bacterial pathogen, *Leptospira interrogans*. *J Immunol*: 2669-2677, 2009
51. Adler B, Faine S: Host immunological mechanisms in the resistance of mice to leptospiral infections. *Infect Immun*, 17: 67-72, 1977
52. Adler B, Faine S, Muller HK, Green DE: Maturation of humoral immune response determines the susceptibility of guinea-pigs to leptospirosis. *Pathology*, 12: 529-538, 1980
53. Spichler A, Ko AI, Silva EF, De Brito T, Silva AM, Athanzio D, Silva C, Seguro A: Reversal of renal tubule transporter downregulation during severe leptospirosis with antimicrobial therapy. *Am J Trop Med Hyg*, 77: 1111-1119, 2007
54. Cortese VS, Behan S, Galvin JE, Penka DR, Ramsey D, Bryson WL, Lucas MJ: Evaluation of two antimicrobial therapies in the treatment of *Leptospira borgpetersenii* serovar hardjo infection in experimentally infected cattle. *Vet Ther*, 8: 201-208, 2007
55. Brett-Major DM, Coldren R: Antibiotics for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2: CD008264, 2012
56. Daher EF, Silva GB, Jr., de Abreu KL, Mota RM, Batista DV, Rocha NA, Araujo SM, Liborio AB: Leptospirosis-associated acute kidney injury: penicillin at the late stage is still controversial. *J Clin Pharm Ther*, 37: 420-425, 2012
57. Guerrier G, D'Ortenzio E: The Jarisch-Herxheimer reaction in leptospirosis: a systematic review. *PLoS One*, 8: e59266, 2013
58. 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*, 2: 739-744, 2007

59. Adin CA, Cowgill LD: Treatment and outcome of dogs with leptospirosis: 36 cases (1990-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 216: 371-375, 2000
60. Direction générale de la santé comité technique des vaccinations: Vaccination contre la leptospirose. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/>, 2012
61. Harkin KR, Roshto YM, Sullivan JT, Purvis TJ, Chengappa MM: Comparison of polymerase chain reaction assay, bacteriologic culture, and serologic testing in assessment of prevalence of urinary shedding of leptospires in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 222: 1230-1233, 2003
62. Talpada MD, Garvey N, Sprowls R, Eugster AK, Vinetz JM: Prevalence of leptospiral infection in Texas cattle: implications for transmission to humans. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 3: 141-147, 2003
63. Monahan AM, Callanan JJ, Nally JE: Proteomic analysis of *Leptospira interrogans* shed in urine of chronically infected hosts. *Infect Immun*, 76: 4952-4958, 2008
64. Tucunduva de Faria M, Athanzio DA, Goncalves Ramos EA, Silva EF, Reis MG, Ko AI: Morphological alterations in the kidney of rats with natural and experimental *Leptospira* infection. *J Comp Pathol*, 137: 231-238, 2007
65. Sterling CR, Thiermann AB: Urban rats as chronic carriers of leptospirosis: an ultrastructural investigation. *Vet Pathol*, 18: 628-637, 1981
66. Sitprija V, Pipatanagul V, Mertowidjojo K, Boonpucknavig V, Boonpucknavig S: Pathogenesis of renal disease in leptospirosis: Clinical and experimental studies. *Kidney Int*, 17: 827-836, 1980
67. Stevenson B, Choy HA, Pinne M, Rotondi ML, Miller MC, Demoll E, Kraiczky P, Cooley AE, Creamer TP, Suchard MA, Brissette CA, Verma A, Haake DA: *Leptospira interrogans* endostatin-like outer membrane proteins bind host fibronectin, laminin and regulators of complement. *PLoS One*, 2: e1188, 2007
68. Cinco M: New insights into the pathogenicity of leptospires: evasion of host defences. *New Microbiol*, 33: 283-292, 2010
69. Nally JE, Chow E, Fishbein MC, Blanco DR, Lovett MA: Changes in lipopolysaccharide O antigen distinguish acute versus chronic *Leptospira interrogans* infections. *Infect Immun*, 73: 3251-3260, 2005
70. Nally JE, Monahan AM, Miller IS, Bonilla-Santiago R, Souda P, Whitelegge JP: comparative proteomic analysis of differentially expressed proteins in the urine of reservoir hosts of leptospirosis. *PLoS ONE*, 6, 2011
71. Goris MGA, Kikken V, Straetmans M, Alba S, Goeijenbier M, Van Gorp ECM, Boer KR, Wagenaar JFP, Hartskeerl RA: Towards the Burden of Human Leptospirosis: Duration of Acute Illness and Occurrence of Post-Leptospirosis Symptoms of Patients in The Netherlands. *PLoS One*, 8: e76549, 2013
72. Shpilberg O, Shaked Y, Maier MK, Samra D, Samra Y: Long-term follow-up after leptospirosis. *South Med J*, 83: 405-407, 1990
73. Herath NJ, Kularatne SA, Weerakoon KG, Wazil A, Subasinghe N, Ratnatunga NV: Long term outcome of acute kidney injury due to leptospirosis? A longitudinal study in Sri Lanka. *BMC Res Notes*, 7: 398, 2014
74. Abdulkader RC, Silva MV: The kidney in leptospirosis. *Pediatr Nephrol*, 23: 2111-2120, 2008
75. Simpson B, Cook AT, Dimond AH, Brown M, Thin RN: Renal function after leptospirosis. *Br Med J*, 3: 472-473, 1967
76. Atasoyu EM, Turhan V, Unver S, Evrenkaya TR, Yildirim S: A case of leptospirosis presenting with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 20: 2290-2292, 2005
77. Avdeeva MG: Outcome and tendency of late convalescence in icterohemorrhagic leptospirosis. *Klin Med (Mosk)*, 81: 42-47, 2003

78. Drinovec J, Kandus A, Bren AF, Sinigoj M, Erzen I, Licina A, Kveder R, Ponokvar R, Mocivnik M, Benedik M: Acute renal failure in leptospirosis--a 12-year survey. *Adv Exp Med Biol*, 212: 265-271, 1987
79. Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Cespedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM: Asymptomatic renal colonization of humans in the peruvian Amazon by *Leptospira*. *PLoS Negl Trop Dis*, 4: e612, 2010
80. Tian YC, Hung CC, Li YJ, Chen YC, Chang MY, Yen TH, Hsu HH, Wu MS, Phillips A, Yang CW: *Leptospira santarosai* Serovar Shermani detergent extract induces an increase in fibronectin production through a Toll-like receptor 2-mediated pathway. *Infect Immun*, 79: 1134-1142, 2011
81. Tian YC, Chen YC, Hung CC, Chang CT, Wu MS, Phillips AO, Yang CW: Leptospiral outer membrane protein induces extracellular matrix accumulation through a TGF-beta1/Smad-dependent pathway. *J Am Soc Nephrol*, 17: 2792-2798, 2006
82. CIRE Ocean Indien Institut de Veille Sanitaire: Surveillance de la leptospirose à la Réunion. Disponible sur : <http://www.ars.ocean-indien.sante.fr>, 2013
83. HAS: Guide du parcours de soins. Maladie rénale chronique de l'adulte.: Disponible sur : www.has-sante.fr, 2012
84. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE: Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int*, 76: 1089-1097, 2009
85. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, Collins AJ: Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*, 20: 223-228, 2009
86. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Hsu CY: Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*, 76: 893-899, 2009
87. Wald R, Quinn RR, Luo J, Li P, Scales DC, Mamdani MM, Ray JG, University of Toronto Acute Kidney Injury Research G: Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA*, 302: 1179-1185, 2009
88. Chawla LS, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney International*, 82: 516-524, 2012
89. Brenner BM: Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol*, 249: F324-337, 1985
90. Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM: Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol*, 241: F85-93, 1981
91. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R: Acute kidney injury. *Lancet*, 372: 1863-1865, 2008
92. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*, 371: 58-66, 2014
93. Agence de Biomedecine: Registre REIN Rapport Annuel 2012. disponible sur <http://www.soc-nephrologie.org/>, 2012
94. KDIGO: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl*, 2: 1-138, 2012
95. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative w: Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*, 8: R204-212, 2004
96. Goldstein RE, Lin RC, Langston CE, Scrivani PV, Erb HN, Barr SC: Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *J Vet Intern Med*, 20: 489-494, 2006
97. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*, 130: 461-470, 1999

98. Chamouillet H, Lecadiou M, Jean M, Saly JC, Begue A, Goulon S: Hypertension artérielle à la Réunion : prévalence et facteurs de risque associés 1991
99. Observatoire Régional Santé Réunion: Tableau de bord sur le diabète à La Réunion *Disponible sur* : <http://www.wors-reunion.org> 2012
100. KDIGO: KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*, 3: 1–150, 2013
101. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E: The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes*, 32 Suppl 2: 64-78, 1983
102. Observatoire Régional Santé Réunion: La leptospirose humaine à la Réunion en 2003 Résultats d'une étude Cas témoin. *Disponible sur* : <http://www.wors-reunion.org> 2003
103. CIRE Océan Indien Institut de Veille Sanitaire: Surveillance de la leptospirose à la Réunion bilan 2012. *Disponible sur* : <http://www.ars.ocean-indien.sante.fr>, 2013
104. Guerrier G, Hie P, Gourinat AC, Huguon E, Polfrit Y, Goarant C, D'Ortenzio E, Missotte I: Association between age and severity to leptospirosis in children. *PLoS Negl Trop Dis*, 7: e2436, 2013
105. Spichler A, Athanazio DA, Vilaca P, Seguro A, Vinetz J, Leake JA: Comparative analysis of severe pediatric and adult leptospirosis in Sao Paulo, Brazil. *Am J Trop Med Hyg*, 86: 306-308, 2012
106. Gancheva GI: Leptospirosis in elderly patients. *Braz J Infect Dis*, 17: 592-595, 2013
107. Tonelli M, Riella M, World Kidney Day Steering C: Chronic kidney disease and the aging population: World Kidney Day 2014. *Transplantation*, 97: 490-493, 2014
108. Kazancioglu R: Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl (2011)*, 3: 368-371, 2013
109. Moranne O, Daroux M, Glowacki F, Gaxatte C, Beuscart JB, Puisieux F, al. e: Viellissement rénal. *EMC - Néphrologie*, 10: 1-6, 2013
110. Chierakul W, Tientadakul P, Suputtamongkol Y, Wuthiekanun V, Phimda K, Limpaboon R, Opartkiattikul N, White NJ, Peacock SJ, Day NP: Activation of the coagulation cascade in patients with leptospirosis. *Clin Infect Dis*, 46: 254-260, 2008
111. Law-Koune JD, Picard P, Van Der Linden T, Michault A, Corbin JC, Duval G: Thrombocytopenia in leptospirosis. Role of anti-platelet antibodies. *Presse Med*, 17: 1315-1316, 1988
112. Meaudre E, Asencio Y, Moncriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, Goutorbe P: Immunomodulation in severe leptospirosis with multiple organ failure: plasma exchange, intravenous immunoglobulin or corticosteroids? *Ann Fr Anesth Reanim*, 27: 172-176, 2008
113. Davenport A, Rugman FP, Desmond MJ, Ganta R: Is thrombocytopenia seen in patients with leptospirosis immunologically mediated? *J Clin Pathol*, 42: 439-440, 1989
114. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J: Thrombocytopenia in leptospirosis: the absence of evidence for disseminated intravascular coagulation. *Am J Trop Med Hyg*, 35: 352-354, 1986
115. Yang HL, Jiang XC, Zhang XY, Li WJ, Hu BY, Zhao GP, Guo XK: Thrombocytopenia in the experimental leptospirosis of guinea pig is not related to disseminated intravascular coagulation. *BMC Infect Dis*, 6: 19, 2006
116. Nicodemo AC, Duarte MI, Alves VA, Takakura CF, Santos RT, Nicodemo EL: Lung lesions in human leptospirosis: microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural features related to thrombocytopenia. *Am J Trop Med Hyg*, 56: 181-187, 1997
117. Daher EF, Silva GB, Silveira CO, Falcao FS, Alves MP, Mota JA, Lima JB, Mota RM, Vieira AP, Pires Rda J, Liborio AB: Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics (Sao Paulo)*, 69: 106-110, 2014
118. Raoult D, Jeandel P, Mailloux M, Rougier Y: Thrombocytopenia and renal failure in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 32: 1464, 1983

119. Edwards CN, Nicholson GD, Everard CO: Thrombocytopenia in leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*, 31: 827-829, 1982
120. Bonilla-Santiago R, Nally JE: Rat model of chronic leptospirosis. *Curr Protoc Microbiol*, Chapter 12: Unit 12E 13, 2011
121. Minor K, Mohan A: Severe leptospirosis: treatment with intravenous corticosteroids and supportive care. *Am J Emerg Med*, 31: 449 e441-442, 2013
122. Duval G, van der Linden T, Jacob F, Michault A, Law-Koune JD, Campinos L: Human polyvalent immunoglobulins: what is their value in thrombopenia in the course of leptospirosis? *Presse Med*, 22: 1012, 1993

TITRE : LA LEPTOSPIROSE COMPLIQUEE D'INSUFFISANCE RENALE AIGÛE, UNE CAUSE DE MALADIE RENALE CHRONIQUE ?

RESUME :

Introduction : La leptospirose entraîne fréquemment une insuffisance rénale aigüe (IRA). Le devenir rénal des patients à long terme est mal connu. L'objectif de ce travail est de déterminer, chez les patients ayant fait une leptospirose, la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) et ses facteurs de risque de survenue. **Méthode :** 176 patients âgés de 45,6 (\pm 14)ans, majoritairement des hommes (92,6%), hospitalisés au GHSR entre 2005 et 2012 pour leptospirose confirmée biologiquement, ont été inclus. Les patients ont été réévalués à plus d'un an en récupérant les analyses biologiques réalisées depuis leurs sorties de l'hôpital. La présence d'une MRC était définie selon les critères KDIGO. Les caractéristiques cliniques, biologiques et les traitements lors de l'hospitalisation ont été analysés à la recherche des facteurs de risque de survenue d'une MRC.

Résultats : 126 patients ont été réévalués à 4,9 ans (\pm 2,5 ans). Vingt-sept (21,4%) avaient une MRC dont 8 avaient un DFGe inférieur à 60 ml/mn/1,73 m², 13 avaient une leucocyturie, 11 avaient une hématurie et 3 avaient une protéinurie. En analyse univariée, l'âge (OR = 1,06) et la thrombopénie à l'entrée (OR =2,5) étaient des facteurs de risque de MRC à long terme. En analyse multivariée, seul l'âge était un facteur de risque. Le risque de MRC stade 3 ou plus, était présent uniquement chez les patients ayant eu une IRA (p = 0,05). **Conclusion :** La leptospirose est pourvoyeuse de MRC à long terme surtout lorsqu'elle est compliquée d'une IRA. Il est important de suivre les patients de plus de 50 ans, ayant présenté une IRA et une thrombopénie sévère.

TITRE EN ANGLAIS: Leptospirosis with acute kidney injury, a cause of chronic kidney disease?

Introduction: Leptospirosis is frequently complicated of Acute Kidney Injury. Renal outcome of these patients is unknown. The objective was to determine the prevalence of Chronic Kidney Disease (CKD) in patients who had leptospirosis and risk factors associated with the occurrence of CKD.

Method: 176 patients aged 45.6 (\pm 14) years, mainly men (92.6%), hospitalized between 2005 and 2012 for leptospirosis confirmed by bacteriology were included. Patients were reassessed after one year or more, including biological analyses. The presence of CKD was defined according to the KDIGO criteria. Clinical, biological characteristics and treatments during hospitalization were analyzed for risk factors of occurrence of CKD. **Results:** 126 patients were reassessed at 4.9 (\pm 2.5) years. Twenty-seven (21.4%) had CKD. Eight had eGFR < 60 ml/min/1.73 m², 13 had leucocyturia, 11 had hematuria and 3 had proteinuria. In univariate analysis, age (OR = 1.06) and thrombocytopenia at admission (OR = 2.5) were risk factors for CKD in the long term. In multivariate analysis, only age was a risk factor. The risk of eGFR < 60 ml/min/1.73 m² was present only in patients who had AKI (p = 0.05). **Conclusion:** Leptospirosis with AKI is a provider of CKD. It is important to follow patients over 50 years who presented with AKI and severe thrombocytopenia.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

MOTS CLES : Leptospirosis, Chronic Kidney disease, Age, Thrombocytopenia, Acute Kidney Injury

Faculté de Médecine de la Réunion- 15, avenue René Cassin – BP 7151
97490 Saint Denis de la Réunion Cedex 9

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Christian COMBE

