

Leptospirose grave : analyse de la mortalité et des défaillances d'organes chez 134 patients hospitalisés en réanimation à la Réunion

Benjamin Delmas

► **To cite this version:**

Benjamin Delmas. Leptospirose grave : analyse de la mortalité et des défaillances d'organes chez 134 patients hospitalisés en réanimation à la Réunion. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01245128>

HAL Id: dumas-01245128

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245128>

Submitted on 16 Dec 2015

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 de Bordeaux
U.F.R des sciences médicales

Année 2015

Thèse n° 3130

Thèse

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le

8 octobre 2015

Par

Benjamin DELMAS

Né le premier avril 1986 à Rochefort (17)

**LEPTOSPIROSE GRAVE : ANALYSE DE LA MORTALITE ET DES
DEFAILLANCES D'ORGANES CHEZ 134 PATIENTS HOSPITALISES EN
REANIMATION A LA REUNION**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Julien Jabot

Rapporteur

Monsieur le Professeur Didier Gruson

Jury :

Monsieur le Professeur François Sztark

Président

Monsieur le Professeur Didier Gruson

Juge

Monsieur le Professeur Denis Malvy

Juge

Monsieur le Docteur Bernard Gaüzère

Juge

Monsieur le Docteur Julien Jabot

Juge

Remerciements

A monsieur le Professeur François Sztark, président du jury :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre enseignement et votre bienveillance tout au long de ma formation, tant dans l'hémisphère sud que dans l'hémisphère nord. J'espère que vous retrouverez dans ce travail le fruit de votre investissement dans le développement de la formation en anesthésie-réanimation à La Réunion.

A monsieur le Docteur Julien Jabot, directeur de thèse et juge :

Je ne te remercierai probablement jamais assez pour toute l'aide et le soutien que tu m'as apporté tout au long de mon internat, tant sur le plan professionnel que personnel. Avoir pu mener à bien ce travail avec toi est un honneur. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes et que cette étude est la première d'une longue collaboration. Je garde tes conseils bien en tête, dont « secouer le prunier » et je m'y attache.

A monsieur le Professeur Didier Gruson, rapporteur de thèse et juge :

Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté d'être le rapporteur de cette thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre engagement dans la formation médicale bordelaise, depuis le « commando ECN » jusqu'à la fin de l'internat d'anesthésie réanimation. Vos remarques judicieuses concernant ce travail m'ont permis de le développer et de lui donner la forme qu'il a aujourd'hui.

A monsieur le Professeur Denis Malvy, juge :

Vous avez accepté de juger ce travail, et j'en suis très honoré. Nous n'avons jamais eu l'occasion de travailler ensemble, mais je garde vivant le souvenir de vos cours de médecine tropicale. Vous m'avez donc indirectement donné le goût pour une destination « exotique », à la recherche des pathologies que vous nous enseigniez.

A monsieur le Docteur Bernard Gaüzère, professeur visiteur à l'université de Bordeaux et juge :

Merci de te rendre disponible pour juger ce travail. Ton expertise dans le domaine que j'ai pu apprécier tant dans le service qu'au cours du DU m'ont été d'une grande aide. Un grand remerciement également pour ton investissement auprès des internes péi.

Je souhaite remercier tous ceux qui m'ont été aidé et ont participé à ce travail :

A monsieur le Docteur Michel Bohrer, merci pour votre éternelle disponibilité. Vous avez amené la première pierre à l'édifice.

A monsieur le Docteur Cyril Ferdynus, un grand remerciement pour l'analyse statistique. La transformation du long et fastidieux recueil de données en résultats à analyser et interpréter m'a conforté dans mon goût pour la recherche.

A monsieur le Docteur Jérôme Allyn et son acolyte de toujours, le Docteur Nicolas Allou, pour votre aide précieuse en biostatistiques notamment. Je vous promets de m'améliorer sur ce point. C'est avec grand plaisir que j'envisage de travailler à vos côtés.

A monsieur le Docteur David Vandroux, pour ses remarques, ses corrections et ses conseils précieux au cours de cette étude.

A Taïra et Fabienne, pour leur disponibilité et leur gentillesse.

Et bien sûr, un grand merci à **toute l'équipe de la réanimation polyvalente de St Denis**, qui va bientôt m'accueillir.

Merci également à tous ceux de la pk8, qui m'ont supporté pendant la rédaction de ce travail : Vincent, Charles, Jérémie, Cédric et Emilie. La légende continue...

Un remerciement spécial au Docteur Nadir Tafer, qui m'a donné sans le savoir le goût pour ma spécialité, je garderai notamment le souvenir de tes fameux cours sur le lévosimendan « the right ventricle will thank you ». J'ai fait mes premiers pas dans le monde de la réanimation et de l'hémodynamique avec toi. Je n'ai jamais regretté ce choix.

Merci à mon ami de toujours, **Valentin**. C'est à mon tour de faire le grand pas. Mais accueillir bientôt « Désiré » sera un événement encore plus grand.

Enfin, **merci à mes parents**, qui m'ont soutenu tout au long de mon cursus de médecine (et bien plus). Voici enfin l'aboutissement de ces onze années d'études. Je vous dédie ce travail, j'espère que vous en serez fiers.

Table des matières

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX

ABREVIATIONS

I INTRODUCTION

1/ Généralités

2/ Agent causal

3/ Réservoir et transmission

4/ Diagnostic clinique

5/ Diagnostics différentiels

6/ Mécanismes de virulence et physiopathologie

a) Atteinte pulmonaire

b) Atteinte rénale

c) Syndrome hémorragique

d) Atteinte neurologique

e) Atteinte cardiaque

f) Atteinte hépatique

g) Atteinte oculaire

7/ Diagnostic bactériologique

a) Méthodes de détection directe

b) Diagnostic sérologique

8/ Traitements

a) Antibiotiques

b) Réaction de Jarisch-Herxheimer

c) Thérapeutiques adjuvantes

c1) Corticothérapie

c2) Desmopressine

c3) Echanges plasmatiques et cyclophosphamide

c4) Immunoglobulines polyvalentes

d) Vaccination

e) Prophylaxie

f) Déclaration

9/ Analyse des facteurs de risque de gravité

10/ Situation à l'île de La Réunion

11/ Rationnel de l'étude

II MATERIEL ET METHODE

Recueil de données

Définitions

Analyse statistique

III RESULTATS

IV DISCUSSION

V CONCLUSION

VI BIBLIOGRAPHIE

SERMENT D'HIPPOCRATE

Table des tableaux

Tableau annexe 1 : Définitions de la leptospirose sévère utilisées dans la littérature

Tableau annexe 2 : Présentation clinique de la leptospirose

Tableau annexe 3 : Facteurs de risque de gravité retrouvés dans la littérature

Tableau annexe 4 : Facteurs de risque de mortalité retrouvés dans la littérature

Tableau annexe 5 : Score SOFA modifié

Tableau annexe 6 : Protocole régional pour implantation en ECMO veino-veineuse

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation

Tableau 2 : Symptomatologie des patients à l'admission en réanimation

Tableau 3 : Caractéristiques des patients décédés

Tableau 4 : Expositions à risque des patients

Tableau 5 : Caractéristiques des atteintes d'organes au cours de la prise en charge en réanimation

Tableau 6 : Thérapeutiques mises en place en réanimation

Tableau 7 : Bilan biologique des 134 patients à l'admission

Tableau 8 : Analyse bivariée des facteurs de risque de mortalité

Abréviations

ACR	Arrêt cardio-respiratoire
ALI	Acute Lung Injury
ALAT	Alanine amino-transferase
ASAT	Aspartate amino-transferase
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BE	Excès de base
C3G	Céphalosporine de troisième génération
CIVD	Coagulation intra-vasculaire disséminée
DV	Décubitus ventral
ECLS	Extra Corporeal Life Support
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
CGR	Concentré de globules rouges
EER	Épuration extra-rénale
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
γGT	γ glutamyl transferase
GLEAN	Global Leptospirosis Environmental Action Network
HIA	Hémorragie intra-alvéolaire
HFO	Ventilation par oscillation à haute fréquence
HTA	Hypertension artérielle
IgA, IgG ou IgM	Immunoglobuline de type A, G ou M
IGS-2	Indice de gravité simplifié 2
ILS	International Leptospirosis Society
iNOS	NO synthase inductible
LATA	Limitation des attitudes thérapeutiques actives
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LERG	Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group
LPS	Lipopolysaccharide
MAT	Microscopic agglutination test
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein 1
NO	Monoxyde d'azote

OMS	Organisation mondiale de la santé
PAL	Phosphatase alcaline
PAM	Pression artérielle moyenne
PCR	Polymerase chain reaction
PEEP	Pression expiratoire positive
P/F	Rapport pression artérielle en oxygène sur fraction inspirée en oxygène
PFC	Plasma frais congelé
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA	Sequential Organ Failure Assesment
TCA	Temps de céphaline activée
TLR	Toll-like receptor
TP	Taux de prothrombine
TNF- α	Tumor necrosis factor α
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VM	Ventilation mécanique
VNI	Ventilation non invasive
Vt	Volume courant

I-INTRODUCTION

1/Généralités

La leptospirose est une anthroponose ubiquitaire majoritairement présente en zone tropicale, qui évolue sur le mode endémo épidémique. Elle est due à une bactérie de l'ordre des spirochètes.

On estime à 500 000 le nombre de personnes touchées par an avec un taux de mortalité supérieur à 10%. La leptospirose constitue pour cette raison un problème de santé publique majeur que ce soit chez l'homme ou chez les animaux [1]. Plusieurs groupes internationaux ont été créés au fil des ans dans le but de mieux comprendre et lutter contre cette maladie :

-en 1994 l'ILS (International Leptospirosis Society), dont l'action est centrée sur une meilleure connaissance scientifique de la maladie,

-en 2009, à l'initiative de l'OMS est créé le LERG (Leptospirosis Burden Epidemiology Reference Group), qui a pour but d'améliorer la lutte contre cette maladie dans les pays en voie de développement,

-enfin en 2010 a été créé le GLEAN (Global Leptospirosis Environmental Action Network), un réseau regroupant des organisations internationales ainsi que des chercheurs dans des disciplines variées, dont le but est de développer des solutions pratiques pour limiter l'impact des épidémies [2].

2/Agent causal

La leptospirose est due une bactérie de l'ordre des spirochètes du genre *Leptospira* de la famille des *leptospiraceae*. Ce sont des aérobies strictes qui partagent des caractéristiques à la fois des bactéries Gram négatif et Gram positif, mobiles, allongées, de forme hélicoïdale.

La classification traditionnelle de la maladie se fait selon l'analyse des déterminants antigéniques du lipopolysaccharide de surface (LPS). On distingue 17 espèces dont deux principales : *Leptospira interrogans*, pathogène et *Leptospira biflexa*, saprophyte. Dans l'espèce *Leptospira interrogans*, on distingue plus de 24 sérogroupes (parmi lesquels *L. icterohemorrhagiae*, *L. australis*, *L. canicola* pour ne citer que les plus fréquentes) et plus de 200 serovars. Cette classification reste la plus utilisée car liée au test diagnostique de référence.

Il existe une classification basée sur l'analyse du génome, plus récente, indépendante de la classification classique en serovars et sérogroupes. Cependant, la caractérisation génétique d'espèce n'est possible que dans quelques laboratoires de recherche [3].

3/Réservoir et transmission

Le réservoir est animal et très diversifié, principalement constitué par des rongeurs (rats, tangué, etc.) mais aussi par des animaux domestiques (chiens), d'élevage (porcs, moutons, etc.) ou sauvages (chauve-souris, etc.). Certains serovars sont communément associés à un réservoir animal particulier. Par exemple le serovar *icterohemorrhagiae* l'est au rat et le serovar *canicola* aux chiens. Il faut souligner que l'Homme ne constitue qu'un hôte accidentel.

La contamination à l'Homme se fait :

-soit par contact direct avec l'urine (les leptospires peuvent se développer à vie dans les tubules rénaux proximaux de l'animal, sans que celui ci soit symptomatique), le sang ou le tissu des animaux infectés, -soit indirectement le plus souvent par le contact avec des eaux souillées d'urines contaminées au niveau d'excoriations cutanées ou les muqueuses.

Les leptospires peuvent survivre plusieurs mois en milieu extérieur si les conditions sont réunies. La transmission inter-humaine est anecdotique.

Dans la description traditionnelle de la maladie, il s'agit d'une maladie professionnelle (maladie des égoutiers, mais qui touche aussi les vétérinaires, les agriculteurs, etc.) mais on observe à l'heure actuelle une modification de l'épidémiologie car les activités de loisir en pleine nature représentent une part de plus en plus importante des contaminations (baignade en eau douce, rafting, pêche, canyoning, etc.). De plus des facteurs environnementaux et sanitaires jouent sur la transmission et la survenue d'épidémie [4,5].

4/Diagnostic clinique

L'incubation a une durée moyenne de cinq à quatorze jours puis la maladie présente dans sa forme « typique » une évolution biphasique : une phase aigüe (septicémique) qui dure de trois à sept jours, de début brutal où le malade présente un syndrome pseudo-grippal puis la seconde phase, qui correspond à l'apparition des IgM circulants.

La leptospirose est responsable de manifestations cliniques extrêmement variées allant du syndrome pseudo-grippal bénin au syndrome de défaillance multi viscérale (20% des cas), et ces manifestations sont semblables à celles de nombreuses autres maladies.

La forme asymptomatique semble être très fréquente. Lors d'une enquête épidémiologique après une épidémie au Nicaragua en 1995 portant sur 566 personnes, seules 29,4% des personnes ayant une sérologie positive rapportaient un syndrome fébrile récent. 70,6% des infections étaient donc asymptomatiques [6]. Un travail équivalent aux Seychelles rapportait 37% de trace sérologique d'infection sans qu'aucune personne ne rapporte de symptôme de la maladie [7].

La forme classique correspond à la maladie de Weil qui est très évocatrice. Elle associe la triade

ictère, insuffisance rénale aiguë et syndrome hémorragique.

De plus il semble que la maladie se présente de manière différente suivant les régions du monde, ceci étant peut être associé au serovar ou serogroupe infectant. Par exemple au Pérou et au Nicaragua, l'atteinte hémorragique pulmonaire est rare, et s'accompagne encore plus rarement d'un ictère et d'une insuffisance rénale. Au Brésil l'atteinte rénale semble prédominante par rapport à la forme respiratoire.

A l'heure actuelle il n'existe pas de consensus sur la définition d'une forme grave de leptospirose (voir tableau annexe 1).

Tableau annexe 1 : Définitions de la leptospirose sévère utilisées dans la littérature

Référence	Pays	Définition
[74]	Guadeloupe (France)	Dialyse (en cas d'oligurie) Ventilation mécanique Décès
[75]	Nouvelle Calédonie (France)	Insuffisance rénale aiguë nécessitant l'épuration extra-rénale Etat de choc nécessitant des amines Hémorragie intra-alvéolaire Syndrome hémorragique nécessitant la transfusion Détresse respiratoire nécessitant la ventilation mécanique Décès
[14]	La Réunion (France)	Hospitalisation en réanimation
[42]	Thaïlande	Ictère Créatinine > 180 µmol/L PAM < 70 mmHg après remplissage
[39]	Philippines	Créatinine > 177 µmol/L Ictère
[76]	France (Métropole)	Hospitalisation en réanimation Nécessité d'épuration extra-rénale
[16]	Philippines	Ictère Insuffisance rénale (créatinine > 176 µmol/L ou oligurie) Hémorragie pulmonaire (hémorragie intra-alvéolaire ou hémoptysie) Apparition d'une arythmie cardiaque Hypotension Saignement actif

La symptomatologie peut associer en plus d'un syndrome pseudo-grippal comprenant fièvre,

myalgies (classiquement au niveau des mollets), asthénie et arthralgies (voir tableau annexe 2) :

-des symptômes digestifs avec des nausées, vomissements, un ictère flamboyant à bilirubine conjuguée,

-une insuffisance rénale aigue organique, qui peut être aggravée par une rhabdomyolyse. Cette insuffisance rénale est généralement associée à une hypokaliémie,

-une atteinte cardiaque avec troubles du rythme ou de la conduction, myocardite voire un choc cardiogénique,

-un syndrome hémorragique plus ou moins sévère avec hémorragies intra alvéolaires ou digestives, en partie lié à une thrombopénie souvent profonde,

-une atteinte respiratoire pouvant conduire à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) par œdème pulmonaire lésionnel et/ou alvéolite hémorragique,

-des symptômes neurologiques avec céphalées souvent très violentes, photophobie, syndrome méningé, paresthésies, convulsions pouvant signer une méningite aseptique ou une méningo-encéphalite, une hémorragie intra-cérébrale, une neuropathie périphérique.

En fait, tous les organes peuvent finalement être atteints, certains organes étant préférentiellement touchés au stade tardif (pancréatite ou uvéite).

Tableau annexe 2 : Présentation clinique de la leptospirose

Référence	[77]	[34]	[67]	[16]	[78]	[79]	[80]
Période d'inclusion	1987	1996	2002	2009	1974-1998	2004-2012	1999-2005
Pays	Corée	Brésil	Inde	Philippines	Hawaii	Autriche	Argentine
Nombre de patients	93	193	282	259	353	114	182
Symptômes (% age de patients)							
Fièvre	100%	94%	100%	99%	99%	70%	94%
Myalgies	88%	94%	93%	78%	91%		78%
Céphalées	70%	75%	78%	56%	89%	21%	87%
Ictère	16%	93%	70%	38%	39%	27%	50%
Oligurie	NR	33%	24%	57%	26%		
Insuffisance rénale	15%		47%	82%	54%	39%	45%
Hémorragie pulmonaire				9%			
Thrombopénie	18%		66%	17%	58%	39%	
Nausées	46%				77%		
Vomissements	32%		63%		73%		
Athralgies					59%		
Hématurie				22%	72%		
Douleurs abdominales	40%		28%	52%	51%		
Nausées et/ou vomissements				53%			
Hémoptysies	40%	20%	5%	15%			
Atteinte respiratoire							22%
Myalgies et/ou arthralgies						36%	
Syndrome hémorragique							17%
Dyspnée	47%		9%	22%			

5/Diagnostics différentiels

De nombreuses pathologies infectieuses ont une présentation clinico-biologique similaire. Elles peuvent être virales, bactériennes ou parasitaires.

En zone d'endémie, l'infection par la leptospirose n'ayant aucune spécificité et des manifestations cliniques variées, il existe donc de nombreux pièges diagnostiques, notamment l'angiocholite et/ou la septicémie à bacilles GRAM négatifs. En fonction des différentes atteintes d'organes on peut aussi évoquer les méningites ou méningo-encéphalites virales ou bactériennes.

Parmi les diagnostics différentiels principaux entrant dans le cadre des maladies tropicales, citons le paludisme, les rickettsioses, les infections à Hantavirus, la séro-conversion VIH, certaines arboviroses comme la dengue, le Chikungunya ou la fièvre jaune.

A ce titre, l'étude de Suputtamongkol Y. et *al.* en 2004 est assez représentative. Sur une série multicentrique de 540 patients suspects de leptospirose dans une région endémique de Thaïlande, celle-ci n'est confirmée que dans 48,9% des cas. Dans le même travail, les auteurs retrouvent un taux de co-infections élevé, jusque dans 13,4% des cas [8]. Le diagnostic est donc délicat, même pour un clinicien travaillant en zone de forte endémie.

Elle fait partie des diagnostics à évoquer systématiquement lors d'une fièvre au retour d'un pays tropical [5].

6/ Mécanismes de virulence et physiopathologie

La première phase de l'infection est due au passage transcutané ou muqueux des bactéries qui rejoignent la circulation sanguine ou lymphatique. Elles échappent à la phagocytose et se multiplient dans le sang et les tissus. A la deuxième phase de l'infection apparaissent les anticorps de type IgM avec une réponse humorale détectable au bout de huit jours.

La pathogénicité de la leptospirose est encore incomplètement comprise. Des effets pathogènes directs de la bactérie et une réponse immunologique particulière de l'hôte sont intriqués et jugés responsables de la variété des formes et de la gravité cliniques [3].

La membrane externe des leptospies contient des lipopolysaccharides (LPS) et des lipoprotéines. L'activation des macrophages par le LPS se fait via le Toll Like Receptor-2 (TLR-2). La réponse immunitaire induite par la leptospirose est donc une particularité dans la famille des spirochètes (qui habituellement ne possèdent pas de LPS) et par rapport aux bacilles GRAM négatifs (qui activent les macrophages via le TLR-4) [9].

Parmi les lipoprotéines membranaires, la lipoprotéine LipL32 déclenche une réponse inflammatoire au niveau du tubule rénal proximal mettant en jeu le NF- κ B et le TLR-2, avec activation de la iNOS, de la MCP-1 et du TNF- α [10, 11].

Un des mécanismes de virulence est la mobilité particulièrement importante du leptospire avec une dissémination du site d'entrée à tous les organes : reins, foie, poumons, yeux, cerveau.

Un autre, particulier aux formes virulentes, est le chimiotactisme, notamment envers l'hémoglobine [12].

Enfin, suivant les organes, des mécanismes de toxicité directe, indirects via des facteurs cytotoxiques et des réponses immunologiques spécifiques ont été décrits.

a) Atteinte pulmonaire

Elle est retrouvée dans 6 à 85% des cas selon les caractéristiques choisies par les différents auteurs pour définir l'atteinte pulmonaire [13, 14]. Les symptômes sont variés : toux, dyspnée, hémoptysies, douleur thoracique, cyanose. Elle peut être également infra-clinique avec de seules anomalies radiographiques. Le SDRA réfractaire en est la forme la plus grave.

Elle est liée d'une part à un œdème lésionnel avec altération de la membrane alvéolo capillaire et d'autre part à une hémorragie intra-alvéolaire parfois massive.

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre la présence ou la profondeur d'une thrombopénie et la gravité ou la survenue d'une hémorragie pulmonaire [15, 16]. Il n'est pas retrouvé non plus de lésions typiques de CIVD ou de vascularite [17].

Les leptospire sont retrouvés au niveau du cytoplasme des cellules endothéliales des capillaires pulmonaires.

Une étude récente a comparé l'analyse anatomopathologique des poumons de patients décédés d'hémorragies intra-alvéolaires lors d'une leptospirose à ceux de patients décédés eux aussi d'hémorragie intra-alvéolaire mais d'une autre cause. Les auteurs ont mis en évidence des dépôts linéaires d'immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) ainsi que du complément (fraction C3) sur la surface alvéolaire des patients atteints de leptospirose, mais pas dans les autres cas. Cette constatation histologique est très différente de la plupart de celles trouvées dans les autres causes d'hémorragies intra-alvéolaires, mais ressemble beaucoup à celle retrouvée dans le syndrome de Goodpasture. De plus, ces dépôts sont corrélés à une nécrose des pneumocytes de type I et II [18]. Il ne semble cependant pas que la leptospirose soit un agent étiologique du syndrome de Goodpasture. En revanche, certains auteurs avancent l'hypothèse quelle soit le facteur déclenchant d'autres syndromes pneumo-rénaux d'origine auto-immune tels que la granulomatose de Wegener, le Churg-Strauss ou encore la maladie de Behçet [19].

L'atteinte pulmonaire semble donc être liée de manière prépondérante à un mécanisme immunitaire.

b) Atteinte rénale

Le rein est une des cibles principales des leptospires. Une insuffisance rénale aiguë est fréquente, retrouvée jusque dans 84% des cas selon les définitions les plus récentes [20]. La cause la plus fréquente de cette insuffisance rénale est une néphrite tubulo interstitielle, qui se manifeste principalement par une polyurie, une hyponatrémie et une hypokaliémie [21].

Il est intéressant de noter qu'une colonisation rénale asymptomatique a récemment été mise en évidence dans la population humaine [22]. Cette étude, réalisée au Pérou en région hyper endémique sur 314 participants ayant un MAT positif (cf. chapitre 7b), a retrouvé une leptospirurie chez 4,1% de ceux ayant une évidence sérologique d'infection récente et chez 5,9% de ceux ayant une évidence sérologique d'infection ancienne. Ce travail a permis d'une part de constater qu'une infection chronique par la leptospirose ne se traduit pas forcément par une réponse immune détectable (IgM négatifs) et que l'intégralité de ces personnes était des femmes. Les conséquences en terme de transmission inter-humaine et pathologiques restent à déterminer.

c) Syndrome hémorragique

Une thrombopénie est fréquente, parfois profonde au cours de la leptospirose puisqu'elle est retrouvée jusque dans 80,7% des cas [23]. L'étude de Chierakul *et al.* a retrouvé une coagulation intravasculaire disséminée décompensée dans 46% des cas suivant les critères de l'ISTH [24]. La mise en évidence d'un syndrome d'activation macrophagique est possible avec présence d'une hémophagocytose au myélogramme [25].

Le séquençage du génome a permis d'identifier des mécanismes pathogènes alternatifs, car de nombreuses protéines des leptospires ont une analogie avec des protéines mises en jeu dans l'hémostase (facteur Von Willebrand, Platelet Activating Factor, etc.). Des gènes codant pour des collagénases ont aussi été identifiés. On peut donc raisonnablement penser que les effets combinés de mécanismes auto-immuns altérant l'hémostase mais aussi l'endothélium vasculaire sont les mécanismes clefs du syndrome hémorragique [26].

d) Atteinte neurologique

Elle est retrouvée dans 10 à 15% des cas mais son incidence exacte n'est pas connue [27, 28]. Elle est très probablement sous diagnostiquée, notamment en cas de signes neurologiques au premier plan. La manifestation clinique la plus fréquente est une méningite aseptique [29]. On peut retrouver des troubles de la conscience allant jusqu'au coma et des crises épileptiques s'inscrivant dans le cadre d'encéphalites ou méningo-encéphalites. De manière exceptionnelle on peut également retrouver des

déficits neurologiques focaux, des paralysies faciales périphériques, des myélites transverses, des radiculo-névrites, des syndromes de Guillain-Barré, des névrites optiques, des méningites chroniques [30].

Dans la série de Mathew T. et *al.* incluant 31 patients atteints de neuroleptospirose, l'analyse du LCR a retrouvé une pléiocytose dans 72% des cas avec une prédominance lymphocytaire dans 72% des cas également. Une hyperprotéinorachie a été retrouvée dans 88% des cas et une hypoglycorachie dans 24% des cas. Le scanner cérébral était normal dans 67% des cas mais retrouvait un œdème cérébral diffus dans 23% des cas. La mortalité était de 26% dans cette série. Des lésions spécifiques d'encéphalomyélites aiguës disséminées ont été retrouvées dans 25% des cas sur les analyses autopsiques [27]. Les leptospires traversent la barrière hémato-encéphalique et sont retrouvés au niveau du LCR en culture ou par PCR. La physiopathologie est très mal connue.

De plus il est difficile de faire la part des choses entre une atteinte spécifique du système nerveux central et des manifestations liées à des troubles hydro électrolytiques, à l'hyperurémie et à l'hyperbilirubinémie.

e) Atteinte cardiaque

Une série maintenant ancienne retrouvait 10% de manifestations cardiaques [31]. Là encore l'incidence exacte est difficile à déterminer du fait de l'hétérogénéité des définitions données à l'atteinte cardiaque. Elle peut se manifester par des douleurs thoraciques, des palpitations, une tachycardie, un œdème pulmonaire cardiogénique, des troubles du rythme auriculaire ou ventriculaire. Sa manifestation la plus grave est constituée par le choc cardiogénique parfois réfractaire. Bien que peu spécifiques, des anomalies électriques sont fréquentes, retrouvées jusque dans 58% des cas. Il peut s'agir d'un trouble de la repolarisation, de la conduction (BAV 1, bloc de branche), d'extra-systoles supra ventriculaires ou ventriculaires, d'une fibrillation auriculaire [32]. Il est difficile de faire la part des choses entre une atteinte spécifique myocardique et des anomalies favorisées par des désordres hydro électrolytiques, des troubles acido basiques, une hyperbilirubinémie, une hypo ou une hypervolémie.

Des éléments de réponses sont apportés par le travail de Shah K. et *al.* Il s'agit d'une série autopsique de 24 patients décédés de leptospirose, dans 79% des cas mis sur le compte d'une hémorragie intra-alvéolaire. Une myocardite est notée dans 96% des cas, une inflammation péricardique dans 29% des cas, des hémorragies péricardiques dans 12% des cas et des foyers de nécrose myocardique dans 25% des cas [33].

f) Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique est très peu étudiée et mal connue. Un ictère est retrouvé jusque dans 92% des cas [34]. Il est classiquement décrit sous la forme de « flamboyant », et prédomine sur la bilirubine conjuguée. L'élévation le plus souvent très marquée de la bilirubine, comparée aux ASAT, ALAT, PAL et γ GT est un argument en faveur du diagnostic. L'insuffisance hépato-cellulaire avec effondrement du TP et du Facteur V semble très rare, sans qu'un taux d'incidence puisse être retrouvé dans la littérature.

Chez le cobaye, en microscopie électronique, à l'aide de marqueurs immunologiques, les antigènes leptospiraux sont retrouvés à différents niveaux en fonction du temps : au niveau de la membrane hépatocytaire, des espaces péri sinusoidaux et dans les lysosomes des cellules de Kupffer. L'examen histologique retrouve une turgescence des cellules endothéliales, une activation des cellules de Kupffer, un élargissement des espaces péri sinusoidaux, une atteinte mitochondriale et une perte des micro-villosités hépatocytaires. Ces éléments conduisent à une perte de l'adhésion intercellulaire et sont en faveur d'un effet cytotoxique direct des leptospires sur les membranes endothéliales et hépatocytaires [35, 36].

g) Atteinte oculaire

Les atteintes oculaires sont des complications généralement plus tardives. Elles peuvent se manifester sous la forme d'uvéites, d'hémorragies sous conjonctivales ou rétinienes, de névrites optiques, de chorioretinites. L'uvéite antérieure, la plus fréquente, est supposée de mécanisme immunitaire mais les leptospires sont retrouvés dans l'humeur aqueuse par PCR [37].

Une immunité acquise naturelle protège d'une réinfection et est présumée de mécanisme humoral, sans que le rôle de l'immunité à médiation cellulaire ne soit écarté.

7/ Diagnostic bactériologique

a) Méthodes de détection directe

L'examen direct se fait au microscope à fond noir. On peut visualiser les spirochètes dans le sang ou le LCR les cinq premiers jours, dans les urines à partir du douzième jour. Ce test présente de nombreux faux positifs et faux négatifs et n'est plus recommandé.

La culture est lente, difficile et peu sensible. Il faut un délai de deux mois avant de conclure à la négativité. Elle a donc un intérêt clinique très limité. Elle est possible à partir du sang, du LCR ou des urines.

La PCR sanguine se positive dès le premier jour de la maladie mais se négative vers le dixième jour environ. La positivité de la PCR urinaire est décalée dans le temps, et est en général encore positive vers le dixième-douzième jour. Elle est également possible sur LCR. La PCR est un examen sensible et spécifique, non négativé par la prise d'antibiotiques. La rapidité du résultat dépend de la technique employée (24 à 48h pour une PCR conventionnelle et 2 à 3h pour une PCR en temps réel). Il est possible d'obtenir la charge bactérienne avec la PCR quantitative. Ses principaux désavantages sont la nécessité de locaux dédiés, d'un personnel spécialisé ce qui n'est souvent pas possible en zone d'endémie. Elle ne permet pas de caractériser l'espèce en cause dans l'infection. A La Réunion, les PCR sont réalisées deux fois par semaine pendant la saison des pluies et une fois par semaine en saison sèche.

b) Diagnostic sérologique

Le test diagnostic de référence de la leptospirose est le MAT (pour Microscopic Agglutination Test, test d'agglutination microscopique). Il correspond à l'ancien test d'agglutination-lyse de Martin et Pettit. Il se positive à partir du huitième jour après le début des symptômes. Il permet de déterminer le sérotype et une quantification du titre d'anticorps circulants.

Le titre seuil de positivité en métropole est fixé à 1/100. Il est fixé à 1/400 en région endémique, dont les DOM TOM. Une deuxième sérologie à quinze jours d'intervalle est nécessaire pour identifier une possible séroconversion ou une séroascension significative.

Cette technique est coûteuse, subjective (lecture sur microscope à fond noir du pourcentage d'agglutination) et complexe. Surtout, il nécessite l'entretien de souches vivantes qui vont servir d'antigènes, qui sont représentatives des principaux sérotypes. Il est donc impossible de faire le diagnostic des sérotypes non présents dans le panel.

L'ELISA, méthode immuno-enzymatique, permet de détecter les IgM anti-leptospira. Le seuil de positivité est fixé à 1/400. Ce test se positive à partir du sixième jour à compter du début des symptômes. Il est sensible et spécifique, peu coûteux et facile à réaliser. Il a l'inconvénient de pouvoir donner des faux négatifs avec certains sérotypes.

Il existe de multiples autres tests de diagnostics rapides, plus ou moins sensibles comme l'immunofluorescence indirecte, le test d'agglutination au latex, la macro agglutination, etc. dont la place reste à déterminer dans la stratégie diagnostique.

En France, la stratégie diagnostique repose sur :

-le test MAT, test de référence,

-la PCR, qui a le grand avantage de se positiver très rapidement et permet donc un diagnostic précoce,

-l'ELISA, comme test de dépistage en phase immune, mais qui doit être confirmée par MAT [38].

8/Traitements

a) Antibiotiques

Le traitement étiologique est constitué par une antibiothérapie, la pénicilline G ou la doxycycline historiquement [39-41]. L'emploi des céphalosporines de troisième génération (C3G) notamment comme la ceftriaxone ou le cefotaxime est possible et d'une efficacité comparable pour une durée de sept jours [8, 42]. Aucune étude n'a cependant démontré formellement l'efficacité de l'antibiothérapie et elle reste controversée dans la phase secondaire [43]. Elle est cependant largement recommandée et devrait être initiée le plus précocement possible. De plus, l'absence de signe pathognomonique de la maladie rend risquée l'absence de couverture antibiotique d'un choc septique possible sur septicémie à bacilles GRAM négatif dans l'attente des résultats bactériologiques [44]. Les coinfections sont également fréquentes, retrouvées dans 10% des cas dans l'étude de Suputtamongkol et *al.* [8].

Cette antibiothérapie doit bien sûr être accompagnée des mesures de réanimation classiques en fonction des défaillances d'organes éventuelles.

b) Réaction de Jarisch Herxheimer

La réaction de Jarisch Herxheimer (exacerbation des symptômes à l'initiation de l'antibiothérapie à la phase primaire due à la lyse des spirochètes) est considérée comme rare, cependant sa vraie prévalence est inconnue. Il existe une méconnaissance des praticiens vis à vis de celle-ci et à l'heure actuelle son impact n'est pas évaluable [45].

c) Thérapeutiques adjuvantes

c1- Corticothérapie

Le rationnel de son utilisation dans les formes jugées sévère, particulièrement celles avec une atteinte respiratoire, repose sur le fait qu'une réaction immunitaire disproportionnée joue possiblement un rôle dans le développement d'une défaillance multi-viscérale. Les corticoïdes sont donc employés à visée immunosuppressive. Une revue récente de la littérature conclue à l'absence de preuves suffisantes à l'heure actuelle pour recommander son utilisation [46]. Une étude randomisée contrôlée, devant inclure 266 patients est en cours et changera peut être les pratiques [47].

c2- Desmopressine

La desmopressine est un agoniste sélectif des récepteurs V2 à la vasopressine. Elle est utilisée dans le traitement des syndromes hémorragiques de malades présentant des anomalies héréditaires de l'hémostase (Hémophilie A, maladie de Willebrand) mais également dans des anomalies acquises de la coagulation (cirrhose, anti agrégant plaquettaire, syndrome urémique) [48]. Son utilisation a été proposée avec succès à la dose 0,3 µg/kg renouvelable dans le traitement des formes graves d'hémorragies pulmonaires [49]. La seule étude randomisée contrôlée réalisée n'a pas retrouvé de différence significative de mortalité entre les bras desmopressine et contrôle. Cependant, par difficulté de recrutement l'effectif de patients nécessaire pour montrer une telle différence n'avait pas été atteint [50].

c3- Echanges plasmatiques et cyclophosphamide

Le rôle des échanges plasmatiques associés à la cyclophosphamide n'est pas défini à l'heure actuelle. Des cas rapportés semblent indiquer un effet bénéfique dans les formes graves, notamment avec atteinte respiratoire [51, 52]. Cependant le faible niveau de preuve de ces études ne permet pas de recommander leur utilisation en pratique courante.

c4- Immunoglobulines polyvalentes

Elles ont été utilisées avec succès dans quelques cas rapportés à la dose de 0,4g/kg/j pendant cinq jours en association ou non avec des boli de méthylprédnisolone à dose immunosuppressive [53]. Là aussi, leur utilisation ne peut être recommandée en pratiques courante.

d) Vaccination

En France le vaccin est constitué d'une souche inactivée de *Leptospira interrogans* sérotype *Icterohaemorrhagiae*. Il est monovalent et protège contre 30% des leptospiroses. Il est commercialisé sous le nom de SPIROLEPT®. Aucun cas de leptospirose à *Icterohaemorrhagiae* n'a été observé chez les personnes vaccinées. Les effets secondaires locaux au point d'injection sont peu fréquents (douleur, induration et scapulalgies) et les réactions systémiques rares (fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies, ainsi que des éruptions cutanées à type d'urticaire). Le schéma vaccinal est composé de deux injections à quinze jours d'intervalle, un rappel quatre à six

mois plus tard puis tous les deux ans [54].

Dans le cadre de la médecine du travail, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a publié des recommandations en 2005 sur la vaccination, qui ont des indications très restreintes, posées au cas par cas par le médecin du travail [55].

e) Prophylaxie

Les mesures collectives comportent la vaccination du bétail et des animaux domestiques, le drainage et l'assèchement des eaux stagnantes.

Pour ce qui est des mesures individuelles, la molécule de référence est la doxycycline, à la dose de 200mg par semaine [56]. Une récente méta-analyse de la Cochrane ne retrouve pas de bénéfice clair à son utilisation, avec une absence de réduction du taux d'infection et une augmentation du taux d'effets secondaires mineurs à type de nausées et vomissements [57]. Elle reste recommandée par la Haute Autorité de Santé pour des expositions à haut risque de courte durée, en plus des mesures de protection individuelle (port de gants, de vêtements imperméables) [38].

f) Déclaration

La leptospirose n'est plus une maladie à déclaration obligatoire en métropole depuis 1986. Elle est reconnue comme maladie professionnelle et désignée dans le tableau n°19 A du Régime Général et le tableau n°5 du Régime Agricole. La déclaration reste obligatoire à La Réunion.

9/ Analyse des facteurs de risque de gravité

Comme dit plus haut, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la définition d'une leptospirose grave. Les tableaux annexes 3 et 4 reprennent les différents facteurs de risque de gravité et de mortalité retrouvés dans la littérature.

Tableau annexe 3 : Facteurs de risque de gravité retrouvés dans la littérature, valeurs exprimées en nombre (pourcentage)

Référence	Pays	Nombre de patients	Décès	Type de cas	Facteurs de risque de gravité retro	OR
[75]	Nouvelle Calédonie (France)	176	10 (5,6%)	hospitalisés	Plaquettes \leq 50 G/L Créatinine > 200 μ mol/L Lactate >2,5 mmol/L Amylase > 250 UI/L Leptospiémie > 1000/mL Tabagisme actif Délai entre début des symptômes et de l'antibiothérapie > 2 jours <i>L. interrogans</i> Serovar Icterohemorrhagiae	6,4 [IC 95% 1,8-22,6] 5,9 [IC 95% 1,6-21,3] 5,1 [IC 95% 1,6-16,9] 4,7 [IC 95% 1,4-15,7] 4,3 [IC 95% 1,2-15,9] 2,9 [IC 95% 1,4-6,0] 2,8 [IC 95% 1,3-5,9] 2,8 [IC 95% 1,3-5,9]
[74]	Guadeloupe (France)	168	6 (3,6%)	hospitalisés	ASAT > 102 UI/L Amylase > 285 UI/L <i>L. interrogans</i> Serovar Icterohemorrhagiae Délai début des symptômes - antibiothérapie HTA Alcoolisme chronique Troubles de la conscience Ictère Crépitants ou ronchi Oligurie/anurie	4,3 [IC 95% 1,2-14,6] 18,5 [IC 95% 3,8-88,8] 5,3 [IC 95% 1,0-26] 4,8 [IC 95% 1,1-20,2] 30,9 [IC 95% 6,0-157,4] 16,8 [IC 95% 4,1-57,9] 3,8 [IC 95% 1,1-13,2] 5,9 [IC 95% 1,1-31,1] 8,7 [IC 95% 1,8-41,3] 5,6 [IC 95% 1,5-20,6]
[14]	La Réunion (France)	147	19 (12,9%)	hospitalisés	Age > 46 ans Créatinine > 200 μ mol/L Etat de choc Insuffisance respiratoire aigue	3,0 [IC 95% 1,1-8,4] 6,7 [IC 95% 2,6-17,6] 13,9 [IC 95% 1,5-132,8] 20,7 [IC 95% 5,3-80,5]
[76]	France (Métropole)	35	0	hospitalisés	Ictère clinique	10,1 [IC 95% 1,8-56,8]

Tableau annexe 4 : Facteurs de risque de mortalité retrouvés dans la littérature

Auteur	Pays	Mortalité	Cas	Type de cas	Facteurs de risque	OR
[65]	Antilles-Guyane (France)	12 (18%)	68	Hospitalisés (29% en réanimation)	Dyspnée Oligurie Leucocytes > 12,900/mm ³ Anomalies de repolarisation Infiltrat alvéolaire	11,7 [IC 95% 2,8-48,5] 9 [IC 95% 2,1-37,9] 2,5 [IC 95% 1,8-3,5] 5,9 [IC 95% 1,4-24,8] 7,3 [IC 95% 1,7-31,7]
[66]	Brésil	89 (24%)	370	Hospitalisés	Atteinte respiratoire Age > 40 ans Plaquettes < 70 G/L Créatinine > 265 μ mol/L Oligurie	6 [IC 95% 3-12] 2,2 [IC 95% 1,1-4,3] 2,2 [IC 95% 1,2-4,7] 2,3 [IC 95% 1,1-5,3] 3 [IC 95% 1,2-9]
[15]	Brésil	22 (20%)	110	Hospitalisés	Oligurie	8,98 [IC 95% 1,81-44,6]
[81]	Inde	17 (17%)	101	Hospitalisés	Ratio ASAT/ALAT Nombre de jours avant antibiothérapie	1,2 [IC 95% 1,05-1,38] 1,3 [IC 95% 1,08-1,57]
[82]	Turquie	12 (17%)	72	Hospitalisés	Troubles de la conscience Potassium > 4,5	8,9 [IC 95% 1,6-50,7] 4,2 [IC 95% 1,4-13,1]
[14]	La Réunion (France)	19 (13%)	147	Hospitalisés (54,5% en réanimation)	Ventilation mécanique	20,9 [IC 95% 6,7-65,2]
[13]	Brésil	23 (55%)	42	Ventilation mécanique (Réanimation)	Instabilité hémodynamique Créatinine > 265,2 μ mol/L Potassium > 4 mmol/L	6 [IC 95% 0,9-38,8] 10,6 [IC 95% 0,9-123,7] 19,9 [IC 95% 1,2-342,8]
[67]	Inde	17(6%)	282	Hospitalisés	Atteinte pulmonaire	5,32 [IC 95% 1,25-22,67]

Instabilité hémodynamique décrite comme le besoin en agent vasoactif pour maintenir une PAM > 80mmHg malgré le remplissage vasculaire

Atteinte respiratoire décrite comme la présence d'une dyspnée, d'hémoptysies, de râles pulmonaires à l'auscultation ou le recours à l'intubation

Oligurie décrite comme une diurèse < 400mL/24h

Troubles de la conscience : absence de définition dans l'étude

Atteinte pulmonaire décrite comme la présence d'une dyspnée, d'hémoptysies et/ou d'anomalie(s) à la radiographie thoracique

Atteinte du système nerveux central décrite comme la présence d'une désorientation, d'un méningisme et/ou d'anomalie(s) du LCR

ASAT : aspartate amino transferase

ALAT : Alanine amino transferase

10/Situation à l'île de La Réunion

La Réunion est un département Français d'outre mer situé au cœur de l'Océan Indien. La leptospirose y est une des maladies infectieuses principales [58]. Elle y est reconnue comme problème de santé publique depuis 1953, avec mise en place d'un système de surveillance spécifique depuis 2004. Le taux d'incidence en 2013 est de 0,6 pour 100 000 habitants en métropole et est quant à lui 20 fois plus élevé à La Réunion, avec une situation très hétérogène sur l'ensemble du département. Cependant il ne s'agit que des cas confirmés et le nombre réel de cas est probablement supérieur. On note d'ailleurs une augmentation des cas rapportés depuis 2004, sûrement due à l'introduction de nouvelles méthodes diagnostiques et à une intensification des investigations biologiques depuis l'épidémie de Chikungunya en 2006. De 2004 à 2012, 414 cas hospitalisés ont été rapportés avec un taux moyen de mortalité de 8% [59]. Le sérotype *icterohemorrhagiae* y est dominant comme dans le reste de la métropole et des DOM TOM, mis à part Mayotte. La moitié des cas survient aux mois de février et mars. Le diagnostic y est principalement effectué par PCR [60].

11/Rationnel de l'étude

Comme nous avons pu le voir plus haut, la leptospirose est une maladie finalement fréquente en zone tropicale et potentiellement mortelle. Elle est à l'heure actuelle un problème majeur de santé publique. Sa mortalité est supérieure à 10% dans la plupart des pays d'endémie. Cependant, alors que la définition d'une forme grave de leptospirose n'est actuellement pas consensuelle, le sous-groupe des patients hospitalisés en réanimation englobe *de facto* la sous-population des malades les plus gravement atteints. Enfin, La Réunion est une des rares régions d'endémie possédant un niveau de prise en charge médicale optimale en réanimation permettant pour chaque patient des moyens de suppléance rénale, mais aussi respiratoire et circulatoire par ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) et ExtraCorporeal Life Support (ECLS).

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le taux de mortalité des patients atteints de leptospirose dans une unité de réanimation possédant l'ensemble des suppléances rénales et cardio-respiratoires.

Les objectifs secondaires sont une analyse des différentes défaillances d'organes, des traitements mis en œuvre et de déterminer des facteurs de risque de mortalité.

Tous ces éléments devraient permettre de mieux définir ce qu'est une forme grave de la maladie afin de cibler précocement les patients à risque d'évolution fatale, et devant donc bénéficier d'une hospitalisation précoce en réanimation.

II-MATERIEL ET METHODE

Recueil de données

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective bicentrique puis monocentrique sur la période de janvier 2004 à janvier 2015. Tous les patients ayant un diagnostic de leptospirose (code ICD-10-CM A27.0) hospitalisés en réanimation polyvalente adulte dans les hôpitaux de Saint Denis et de Saint Benoit à l'île de La Réunion, France, ont été inclus. Les patients ont été identifiés à partir des données informatiques de codage des diagnostic fournies par le département d'information médicale (DIM). Les deux unités, géographiquement distinctes mais composées de la même équipe médicale qui alternait sur les deux sites ont été réunies au sein du CHU de La Réunion Site Nord de Saint Denis à partir de décembre 2012. Les données recueillies pour analyse ont été :

-les données démographiques et épidémiologiques suivantes : âge, sexe, facteurs de risque d'exposition, comorbidités (diabète, alcoolisme chronique, hypertension artérielle, insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min), cirrhose, insuffisance respiratoire chronique, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, cancer, lésion cérébrale (séquelles d'accident vasculaire cérébral, de traumatisme crânien, de méningites ou d'encéphalites), immunodépression et tabagisme à plus de 10 paquets-années), délai entre le début des symptômes et hospitalisation, délai entre le début des symptômes et le début de l'antibiothérapie et enfin délai entre le premier contact médical et l'hospitalisation en réanimation.

-les paramètres vitaux, les symptômes évocateurs à l'admission (fièvre, myalgies, arthralgies, ictère, douleurs abdominales, nausées, vomissements, hépato-splénomégalie, oligo-anurie (diurèse inférieure à 500mL par vingt quatre heures), syndrome méningé, syndrome hémorragique (défini comme la présence d'au moins un des symptômes suivants : hémoptysies, hématomèse, hématurie, purpura, rectorragies, hémorragie conjonctivale, épistaxis), dyspnée, toux, hémoptysies, hypotension, marbrures et les scores de gravité (IGS 2 et SOFA)

-les caractéristiques des atteintes d'organes : myocardite, péricardite, arrêt cardiaque, fibrillation auriculaire, choc cardiogénique, insuffisance rénale aigue, méningite, encéphalite, hémorragie intra crânienne, hémorragie intra-alvéolaire, SDRA modéré ou sévère, hémorragie digestive.

-les traitements mis en place : antibiothérapie avec le type d'antibiotique et la durée, ventilation mécanique invasive et nombre de jours de ventilation, ventilation non invasive (VNI), monoxyde d'azote (NO), décubitus ventral (DV), ECMO, ECLS, ventilation par oscillation à haute fréquence (HFO), épuration extra rénale (EER) et nombre de jours d'épuration, support hémodynamique par amines (inotropes ou vasopresseurs), type d'amines et nombre de jours sous amines, transfusion en concentrés de globules rouges (CGR), en plaquettes et/ou en plasma frais congelés (PFC).

-les données biologiques classiques ont été recueillies à l'admission, puis à J1, J2, J3 et J7 ainsi que le ou les tests diagnostiques réalisés pour confirmation de leptospirose (PCR leptospirose sanguine, urinaire, sérologie et/ou ELISA).

Définitions

Les atteintes d'organes ont été définies suivant le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), reporté dans le tableau annexe 5.

Tableau annexe 5 : score SOFA modifié

	1	2	3	4
Défaillance respiratoire				
O2 (L/min), PaO2/FiO2 (mmHg)	1-4 L/min	> 4 L/min	< 200	< 100
Défaillance hématologique				
Plaquettes (G/L)	< 150	< 100	< 50	< 20
Défaillance hépatique				
Bilirubine totale (µmol/L)	20-32	33-101	102-204	> 204
Défaillance hémodynamique				
Hypotension	PAM < 70mmHg	Dobutamine	Adrénaline ≤ 0,1µg/kg/min ou Noradrénaline ≤ 0,1µg/kg/min	Adrénaline > 0,1µg/kg/min ou Noradrénaline > 0,1µg/kg/min
Défaillance rénale				
Créatinine (µmol/L), diurèse	110-170	171-299	300-440 ou < 500mL/j	> 440 ou < 200mL/j
Défaillance neurologique				
Score de Glasgow	13-14	10-12	6-9	< 6

Défaillance respiratoire : le rapport PaO2/FiO2 n'est calculé que pour les patients sous ventilation mécanique
PAM : pression artérielle moyenne

Le diagnostic d'hémorragie intra-alvéolaire a été retenu lorsque le taux de sidérophages était supérieur à 20% dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA) sur plus de 200 macrophages présents [61] et/ou lors d'aspirations trachéo-bronchiques macroscopiquement hématiques associées à un syndrome alvéolo-interstitiel radiologique (radiographie thoracique ou scanner).

Le diagnostic de myocardite n'a été posé que sur l'anamnèse clinique, biologique et échocardiographique [62]. Aucune biopsie n'a été réalisée dans ce contexte, et seules deux coronarographies ont été effectuées, toutes les deux ne montrant pas de coronaropathie significative.

Le diagnostic d'hémorragie digestive a été réalisé par endoscopie digestive, demandée uniquement en cas de contexte clinique évocateur.

Le diagnostic d'hémorragie intracrânienne a été évoqué en fonction du contexte (retard de réveil et thrombopénie sévère et prolongée).

Le diagnostic de choc cardiogénique a été posé en cas de dysfonction ventriculaire mise en évidence à l'échocardiographie associée à un bas débit cardiaque et/ou une hypotension et/ou des signes d'hypoperfusion tissulaire et/ou une hyperlactatémie [63].

Le SDRA modéré ou sévère a été défini suivant la classification de Berlin [64]. La première ECMO pour SDRA réfractaire a été implantée à La Réunion en 2008. De 2008 à 2012, les critères d'implantation n'étaient pas consensuels et décidés au cas par cas après discussion entre réanimateurs et chirurgiens cardiaques. En 2012 a été mis en place un protocole régional d'implantation, reporté dans le tableau annexe 6.

Un patient a été considéré comme ayant au moins une comorbidité s'il avait un des antécédents recueillis.

Tableau annexe 6 : Protocole régional pour implantation en ECMO veino-veineuse

Indications :
SDRA sévère, réfractaire définit selon la définition de Berlin
Potentielle réversibilité de la pathologie
Ventilation haute pression et FiO2 élevée pour SDRA ≤ 7 jours
Echec du décubitus ventral
Associe à l'un des trois critères de gravité suivants :
1- P/F < 50 mmHg avec FiO2 > 80% depuis plus de 3h malgré une optimisation de la ventilation mécanique et DV et éventuel recours aux thérapeutiques adjuvantes (NO, HFO, almitrine)
2- P/F < 80 mmHg depuis plus de 6h malgré une optimisation de la ventilation mécanique et DV et éventuel recours aux thérapeutiques adjuvantes (cf supra)
3- pH < 7,25 pendant plus de 6h (malgré l'augmentation de la fréquence respiratoire jusqu'à 35/min) résultant de la réduction du Vt (> 4ml/kg) et de la PEEP pour maintenir une pression de plateau ≤ 30 mmHg et échec de DV

ECMO Extra corporeal membrane oxygenation
SDRA Syndrome de détresse respiratoire aigue
FiO2 fraction inspirée en oxygène
DV décubitus ventral
HFO ventilation à haute fréquence
Vt volume courant
PEEP Pression expiratoire positive

Analyse statistique

Les données sont exprimées en pourcentage, moyenne ± écart type ou médiane 25^{ème} -75^{ème} percentile comme approprié.

Le test exact de Fisher a été réalisé pour rechercher une différence entre les variables qualitatives et le test de Mann Whitney pour rechercher une différence entre les variables quantitatives. Un seuil de $p < 0,05$ a été considéré comme significatif. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS 9.4 (SAS Institute Inc, Cary NC).

III-RESULTATS

Un total de 134 patients a été inclus dans l'étude. Les caractéristiques des patients à l'admission en réanimation ainsi que les signes cliniques évocateurs de leptospirose sont récapitulés dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'admission en réanimation (n=134),
Valeurs exprimées en nombre (pourcentage) ou moyenne \pm écart-type comme approprié

Sexe ratio	9
Hommes	125 (93)
Age (années)	41 \pm 15
IGS 2	40 \pm 19
SOFA	10,3 \pm 3,9
Défaillance hémodynamique	1 \pm 1,5
Défaillance respiratoire	1 \pm 1,1
Défaillance rénale	2,8 \pm 1,4
Défaillance hépatique	2,7 \pm 1,3
Défaillance neurologique	0,4 \pm 1,1
Défaillance hématologique	2,4 \pm 1,1
Comorbidités	47 (35)
Diabète	14 (10)
Ethylisme	34 (25)
HTA	10 (7)
Cirrhose	1 (<1)
Insuffisance respiratoire chronique	0 (0)
Cardiopathie ischémique	4 (3)
Insuffisance cardiaque	1 (<1)
Immunodépression	0 (0)
Insuffisance rénale chronique	0 (0)
Lésions cérébrales	2 (1)
Cancer évolutif	0 (0)
Tabac	45 (34)
Délai début des symptômes - hospitalisation (jours)	5 \pm 2
Délai début des symptômes - antibiothérapie (jours)	5 \pm 2
Délai première consultation - réanimation (jours)	1 \pm 2
Durée de séjour en réanimation (jours)	7 \pm 6
Durée de séjour totale (jours)	14 \pm 2
Mortalité en réanimation	8 (6)

Tableau 2 : Symptomatologie des patients à l'admission en réanimation (n=134)

Valeurs exprimées en nombre (pourcentage)

Fièvre	116 (86)
Myalgies	108 (80)
Arthralgies	42 (31)
Ictère	108 (80)
Douleurs abdominales	49 (36)
Nausées/vomissements	65 (48)
Hépto-splénomégalie	25 (18)
Oligo-anurie	69 (51)
Syndrome hémorragique	72 (54)
Hémoptysies	42 (31)
Dyspnée	37 (27)
Toux	47 (35)
Hypotension artérielle	39 (29)
Syndrome méningé	4 (3)

Le taux de mortalité en réanimation retrouvé était de 6,0% [IC 95% 2,6-11,4] pour huit décès. Les mortalités hospitalière et à J28 étaient identiques. Le tableau 3 reprend les caractéristiques des huit patients décédés.

Tableau 3 : caractéristiques des patients décédés

	âge	sexe	Année	IGS 2	Durée séjour réa (j)	HIA	SOFA respi	SDRA	Admission	cause du décès
Patient 1	48	masculin	2004	74	2	oui	3	oui	via médecine interne	SDRA réfractaire
Patient 2	47	féminin	2006	54	12	non	1	oui	directe	SDRA réfractaire (LATA chez une cirrhotique à J12 de VM)
Patient 3	19	masculin	2006	85	3	non	2	oui	via néphrologie (pas de place en réa)	Défaillance multi viscérale après ACR en néphrologie sur troubles ioniques majeurs
Patient 4	72	masculin	2006	57	15	oui	1	oui	directe	SDRA réfractaire
Patient 5	37	masculin	2008	67	11	oui	4	oui	directe	ECMO pour SDRA réfractaire converti en ECLS pour choc cardiogénique (myocardite)
Patient 6	53	masculin	2009	49	26	non	1	non	directe	Choc septique nosocomial
Patient 7	66	féminin	2009	65	5	oui	4	oui	directe	SDRA réfractaire
Patient 8	50	masculin	2013	101	1	oui	4	oui	directe	Défaillance multiviscérale après ACR hypoxique extra hospitalier

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

LATA : Limitation des attitudes thérapeutiques actives

ACR : Arrêt cardio-respiratoire

ECMO : ExtraCorporeal Membrane Oxygenation

ECLS : ExtraCorporeal Life Support

SOFA : Sequential Organe Failure Assessment

La mortalité du sous-groupe de patients (28 patients) en SDRA modérés à sévères était de 25% (sept patients). Sur les cinq patients placés sous ECMO pour SDRA réfractaire, quatre (80%) ont survécu. Durant la période de l'étude, un seul décès pour leptospirose a eu lieu chez un patient non hospitalisé en réanimation (soit 89% des décès hospitaliers secondaires à une leptospirose ont eu lieu en réanimation).

Les signes cliniques les plus fréquemment retrouvés ont été la fièvre (86% des cas), des myalgies (80% des cas), un ictère (80% des cas) et un syndrome hémorragique (54% des cas). Le tableau 4 reprend les facteurs de risque d'exposition à la maladie.

Tableau 4 : Exposition à risque des patients (n=103)

Valeurs exprimées en nombre (pourcentage)

Exposition à risque retrouvée	103 (77)
Métiers à risque	41 (40)
Contact authentifié avec des rongeurs	33 (32)
Loisirs à risque	55 (53)
Baignade / Pêche en eau douce / Canyoning	43 (42)
Jardinage	9 (9)
Chasse aux tangles	3 (3)

Les différents pourcentages des contacts avec rongeurs, métiers à risque et loisirs à risque sont exprimés en fonction du nombre total de patients à risque (n=103)

Les loisirs à risque constituaient le facteur le plus fréquemment retrouvé (53% de l'ensemble des cas). Dans 23% des cas, aucun facteur de risque (métier à risque, loisir à risque et/ou contact authentifié avec des rongeurs) n'a été retrouvé.

L'âge moyen des patients était de 41 ± 19 ans, avec un sexe ratio homme/femme à 9. Au moins une comorbidité a été notée dans 35% des cas. Les comorbidités les plus fréquentes étaient l'alcoolisme chronique (25% des cas), le diabète (10% des cas) et l'hypertension artérielle (7% des cas). Aucun des patients n'avait été vacciné contre la leptospirose.

L'atteinte d'organe la plus fréquente était l'insuffisance rénale aigue, retrouvée dans 95% des cas. Venaient ensuite les atteintes hématologique (93% des cas), hépatique (90% des cas), respiratoire (57% des cas), hémodynamique (39% des cas) et neurologique (13% des cas). Cinquante sept pourcent des patients présentaient au moins quatre atteintes d'organes. Le tableau 5 reprend les caractéristiques des atteintes d'organes au cours de la prise en charge en réanimation.

Tableau 5 : Caractéristiques des atteintes d'organes au cours de la prise en charge en réanimation
Valeurs exprimées en nombre (pourcentage)

Cardiologique	
Myocardite	30 (22)
Péricardite	3 (2)
Fibrillation auriculaire	23 (17)
Arrêt cardiaque	3 (2)
Choc cardiogénique	11 (8)
Rénale	
Insuffisance rénale aiguë	127 (95)
Pulmonaire	
HIA	53 (40)
SDRA modéré ou sévère	28 (21)
Neurologique	
Méningite	2 (1)
Encéphalite	4 (3)
Hémorragie intracrânienne	0
Digestif	
Hépatique	120 (90)
Hémorragie digestive	8 (6)
Hématologique	
Thrombopénie < 150 G/L	124 (93)
Thrombopénie profonde < 20 G/L	17 (13)

HIA : Hémorragie intra alvéolaire

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë. La forme modérée ou sévère est définie suivant la définition de Berlin

Insuffisance rénale aiguë définie comme une créatininémie $\geq 110 \mu\text{mol/L}$

Atteinte hépatique définie comme bilirubinémie totale $\geq 20 \mu\text{mol/L}$

Une antibiothérapie a été instaurée dans 100% des cas, pour une durée moyenne de $8,5 \pm 3,8$ jours. L'antibiothérapie de première ligne a été constituée dans 69% des cas par l'amoxicilline et dans 21% des cas par une C3G (ceftriaxone ou cefotaxime). Trente et un pour cent des patients ont été intubés et placés sous ventilation mécanique invasive, 56% ont été placés sous EER (délai moyen de mise en route de $0,8 \pm 1,3$ jours après hospitalisation en réanimation), 48% ont été transfusés (tous produits sanguins confondus) et 34% ont été placés sous amines. Le tableau 6 reprend les différentes thérapeutiques mises en place en réanimation.

Tableau 6 : Thérapeutiques mises en place en réanimationValeurs exprimées en nombre (pourcentage) ou moyenne \pm écart-type

Antibiothérapie	134 (100)
Ventilation mécanique invasive	41 (31)
Nombre de jours de VM	9 \pm 5
VNI	13 (10)
NO	11 (8)
DV	6 (4)
HFO	4 (3)
ECMO/ECLS	5 (4)
EER (hémofiltration continue uniquement)	75 (56)
Nombre de jours d'EER	6 \pm 5
Transfusion (tous produits confondus)	65 (48)
CGR	48 (36)
PFC	12 (9)
Plaquettes	47 (35)
Massive	9 (7)
Amines	44 (34)
Adrénaline	9 (20)
Noradrénaline	38 (86)
Dobutamine	7 (16)
Nombre de jours sous amines	4 \pm 2
Utilisation de la desmopressine	11 (8)

NO : monoxyde d'azote**DV : Décubitus ventral****ECMO : Extra corporeal membrane oxygenation****ECLS : Extra corporeal life support****VM : Ventilation mécanique****EER : Epuration extra-rénale**

Les patients ont été traités par EER en hémofiltration continue exclusivement, avec un taux moyen d'urémie avant mise en route de l'EER de 26 ± 10 mmol/L, pour un pH moyen de $7,35 \pm 0,11$, un excès de base moyen de $-3,4 \pm 5,4$ mmol/L et une kaliémie de $3,8 \pm 0,7$ mmol/L. Parmi les 36 patients épurés après J1 (48% des patients hémofiltrés), l'urémie moyenne est de 25 ± 8 mmol/L et le pH moyen de $7,37 \pm 0,06$ pour une mise sous hémofiltration médiane de 1 [1-2] jours. Parmi les 41 patients placés sous ventilation mécanique invasive, 22 (54%) sont arrivés non intubés en réanimation. Le délai médian d'intubation pour ces patients a été de 12 [4-22] heures. Pour les sept patients considérés comme étant en échec de VNI (54% des patients sous VNI), la décision d'intubation a été prise après un délai médian de 8 [5-10] heures.

Le tableau 7 reprend le bilan biologique à l'admission des patients en réanimation.

Tableau 7 : Bilan biologique des 134 patients à l'admission en réanimation

Valeurs exprimées en moyenne \pm écart-type

pH	7,39 \pm 0,11
PO2 (mmHg)	98 \pm 47
PCO2 (mmHg)	37 \pm 10
Rapport P/F (n=14)	167 \pm 102
BE (mmol/L)	-1,7 \pm 5,3
Lactate (mmol/L)	2,4 \pm 3,2
Urée (mmol/L)	18,3 \pm 10,1
Creatinine (μmol/L)	365 \pm 218
ASAT (UI/L)	198 \pm 228
ALAT (UI/L)	106 \pm 141
PAL (UI/L)	93 \pm 44
GGT (UI/L)	124 \pm 76
Bilirubine totale (μmol/L)	128 \pm 220
Globules Blancs (G/L)	12,7 \pm 6,1
Hémoglobine (g/dL)	11,5 \pm 2,1
Plaquettes (G/L)	62 \pm 52
TP (%)	79 \pm 16
TCA (Ratio)	1,04 \pm 0,52
Créatine Kinase (UI/L)	3698 \pm 4893
Kaliémie (mmol/L)	3,6 \pm 0,7
Lipase (UI/L)	176 \pm 456
Troponine (μg/L)	1,74 \pm 6,85
CRP (mg/L)	230 \pm 107

Le diagnostic a été confirmé biologiquement dans 100% des cas. Une PCR sanguine a été réalisée dans 85% des cas, une PCR urinaire dans 59% des cas et une sérologie dans 24,6% des cas. La PCR sanguine est revenue positive dans 84% des cas, la PCR urinaire dans 82% des cas et la sérologie dans 78% des cas. Aucune co-infection bactérienne n'a été diagnostiquée (100% des hémocultures, ECBU et prélèvements respiratoires se sont avérés négatifs à l'admission).

L'analyse bivariée des facteurs de risque de mortalité en réanimation a retrouvé (tableau 8) comme variables associées significativement à la mortalité :

-la présence d'une hémorragie intra-alvéolaire, d'une défaillance respiratoire ou neurologique, d'un traitement par amines, d'une ventilation mécanique invasive et d'une transfusion (tous produits sanguins, ainsi que plaquettes et culots globulaires spécifiquement) pour les variables qualitatives,

-l'IGS-2, le SOFA, le délai début des symptômes-antibiothérapie, le pH, l'excès de base, la lactatémie, la kaliémie et la bilirubinémie pour les variables quantitatives.

Tableau 8. Analyse bi variée des facteurs de risque de mortalité

Les résultats sont exprimés en nombre (pourcentage) ou moyenne \pm écart type comme approprié.

Variable		Survivants n=126	Non Survivants n=8		Valeur du P
Age	(années)	40 \pm 15	49 \pm 16	✓	0,14
Sexe (M/F)		119/7	6/2	✓	0,09
Tabac		44 (35)	2 (25)	✓	0,71
Comorbidité		43 (34)	4 (50)	✓	0,45
Oligurie / Anurie		64 (51)	5 (62)	✓	0,72
Hémoptysie		39 (31)	3 (37)	✓	0,7
Myocardite		26 (20)	4 (50)	✓	0,07
Hémorragie intra-alvéolaire		48 (38)	5 (62)	✓	0,03
IGS 2		38 \pm 18	69 \pm 17	✓	0,0001
SOFA		10 \pm 4	15 \pm 4	✓	0,0009
Défaillance respiratoire à l'admission		68 (54)	8 (100)	✓	0,01
Défaillance neurologique à l'admission		12 (9)	5 (62)	✓	0,0008
Délai début des symptômes - antibiothérapie	(jours)	5 \pm 2	3 \pm 1	✓	0,02
Amines		36 (28)	8 (100)	✓	0,00008
Ventilation mécanique		33 (26)	8 (100)	✓	0,00006
Epuration extra rénale		68 (54)	6 (75)	✓	0,08
Transfusion		57 (45)	8 (100)	✓	0,002
Transfusion en CGR		40 (32)	8 (100)	✓	0,0002
Transfusion en plaquettes		40 (32)	4 (50)	✓	0,003
Biologie à l'admission					
pH		7,41 \pm 0,08	7,26 \pm 0,25	✓	0,03
Excès de base	(mmol/L)	-1 \pm 4	-10 \pm -8	✓	0,0002
Lactate	(mmol/L)	2 \pm 1,9	7 \pm 7,9	✓	0,00007
Urée	(mmol/L)	18 \pm 9	25 \pm 20	✓	0,76
Créatinine	(μ mol/L)	365 \pm 216	354 \pm 262	✓	0,81
Kaliémie	(mmol/L)	3,5 \pm 0,6	4,3 \pm 1	✓	0,01
Bilirubine totale	(μ mol/L)	188 \pm 174	340 \pm 204	✓	0,03
Plaquettes	(G/L)	62 \pm 53	59 \pm 39	✓	0,83
Troponine	(ng/L)	1,8 \pm 7,1	1,1 \pm 2,5	✓	0,1

IV-DISCUSSION

Ce travail représente à notre connaissance la plus grande série de malades hospitalisés consécutivement en réanimation pour leptospirose.

Il convient tout d'abord de noter que la population des patients de cette étude est jeune (âge moyen de 41 ± 15 ans), possède des scores de gravité élevés (score IGS-2 moyen à 40 ± 19 et score SOFA moyen à 10 ± 4 , 57% des patients ayant au moins quatre atteintes d'organes) et a peu de comorbidités sévères (3% de cardiopathies ischémiques, moins de 1% d'insuffisants cardiaques, aucun insuffisant rénal chronique ou insuffisant respiratoire chronique, aucun immunodéprimé notamment). Ces patients justifient donc pleinement d'une hospitalisation en réanimation.

La mortalité est très faible (6%), avec une mortalité prédite à partir de l'IGS-2 de 25%. Si l'on retire de l'analyse les neuf patients pour lesquels le score « IGS2 – points liés à l'âge » est inférieur à 15 (patients pour lesquels a posteriori l'hospitalisation en réanimation ne se justifiait pas pleinement, si ce n'est le principe de précaution, car notre hôpital ne possède pas encore de soins continus médicaux), la mortalité passe de 6,0% à 6,4% seulement. Entre 2004 et 2012, sur les 414 patients hospitalisés au total (en réanimation ou non) à La Réunion pour leptospirose, la mortalité retrouvée est de 8% [59], et donc supérieure à celle de notre étude, pour une période quasi similaire. Dans la précédente série de leptospiroses hospitalisées à La Réunion en réanimation (80 patients de 1992 à 2003), la mortalité était de 20% [14]. Aux Antilles, l'étude Dupont et *al.* retrouvait en 1997 une mortalité de 18%, avec un taux d'admission initial en réanimation de 29% [65]. Les dernières séries publiées en Guadeloupe et en Nouvelle Calédonie retrouvaient respectivement des taux de mortalité de 3,6% et 5,6% [74-75]. Cependant, les taux d'admission en réanimation ne sont pas détaillés dans ces deux études. Une série métropolitaine récente, publiée par Abgueuen et *al.* en 2008 retrouvait un taux de mortalité nul [76]. Il s'agit néanmoins d'une série de 35 patients, et là encore le taux d'admission en réanimation n'est pas précisé. A notre connaissance, il n'existe pas de série publiée française (métropole ou DOM-TOM) sur la sous-population des patients de réanimation.

La principale cause de mortalité (62% des cas) est constituée par le SDRA réfractaire, et 62% des patients décédés ont présenté une hémorragie intra-alvéolaire. Quarante sept pourcents des patients décédés ont présenté un SDRA modéré à sévère sur une atteinte due à la leptospirose (et non pas secondairement par pneumopathie acquise sous ventilation mécanique) au cours de leur hospitalisation en réanimation. Cinquante sept pourcents des patients présentaient une atteinte respiratoire, avec 31% des patients placés sous ventilation mécanique invasive et 21% de SDRA modérés à sévère. Une ECMO a été implantée dans 4% des cas, dans le cadre de SDRA réfractaires, avec 80% de survie chez les patients implantés. Parmi les facteurs de risque de mortalité on retrouve l'hémorragie intra-alvéolaire, la présence d'une atteinte respiratoire même modeste (à partir d'un litre d'oxygénothérapie)

à l'admission et la mise sous ventilation mécanique invasive. Ces résultats sont en accord avec la littérature, bien que la définition de l'atteinte pulmonaire de la leptospirose soit différente suivant les études [14, 65-67]. Cependant, l'étude de Marotto et *al.* qui n'incluait que des patients sous ventilation mécanique en SDRA ou ALI retrouvait un taux de mortalité très élevé, à 55% [13]. Nous avons choisi de manière pragmatique de définir l'atteinte respiratoire comme un score SOFA respiratoire ≥ 1 , ce qui permet de différencier les patients sous oxygénothérapie à l'admission des autres. L'intégralité des patients décédés était sous oxygénothérapie voire sous ventilation mécanique invasive lors de leur admission en réanimation.

Ces données suggèrent fortement que :

- l'atteinte respiratoire de la leptospirose définit sa gravité,
- tout patient suspect de leptospirose et hypoxémique, et ce quel que soit le degré d'oxygène-requérance, doit être hospitalisé en réanimation ou au moins en service de soins continus médicaux lorsque la structure en dispose.

Parmi les autres atteintes d'organes, l'atteinte rénale est prédominante, retrouvée dans 95% des cas avec 51% de patients oligo-anuriques. Un taux élevé de patients (56%) a été traité par EER, réalisée uniquement dans notre service par hémofiltration continue. Le niveau relativement peu sévère des perturbations biologiques (comme l'attestent les taux sanguins moyens d'urée, de pH, d'excès de base et de kaliémie) avant la mise en route de l'EER nous permettent de conclure à une mise en route précoce de cette technique de suppléance dans notre service. Les patients hémofiltrés d'emblée représentant les patients les plus graves, en défaillance multi-viscérale et pour lesquels la mise en route de la suppléance ne fait généralement pas débat, il est intéressant de se pencher sur notre pratique concernant les patients non épurés à l'entrée en réanimation (48% des patients épurés) : leur mise sous EER est précoce (médiane de 1 [1-2] jour) et pour des valeurs biologiques comparables à celles observées pour les patients épurés d'emblée. Ceci confirme donc bien notre attitude interventionniste concernant la mise en place d'une suppléance rénale pour les patients atteints de leptospirose en insuffisance rénale, et ce même à diurèse conservée. Cette pratique est d'ailleurs suggérée par les résultats de l'étude d'Andrade et *al.* qui a comparé l'EER différée et réalisée un jour sur deux à l'EER quotidienne précoce chez des patients souffrants de leptospirose et hospitalisés en réanimation en syndrome de défaillance multi-viscérale (patients en insuffisance rénale aiguë, sous ventilation mécanique invasive en SDRA et sous vasopresseurs). Avec toute la retenue qu'impose l'interprétation des résultats d'une étude avant-après et de faible effectif, la mortalité était divisée par quatre dans le groupe EER précoce (16,7% contre 66,7% de mortalité) [68]. Il est intéressant de noter que ni le recours à l'EER, ni la présence d'une oligo-anurie à l'admission, ni les taux d'urée ou de créatinine ne ressortent comme facteurs de risque de mortalité, alors que la kaliémie est statistiquement significative. L'oligurie et une créatininémie $> 265 \mu\text{mol/L}$ sont retrouvées comme

facteurs de risque de mortalité dans la littérature, contrairement à notre série [13, 65, 66, 69]. Cependant, les modalités de l'EER ne sont pas détaillées dans ces études, ainsi que les taux d'admission en réanimation, hormis celle de Marotto et *al.* (patients de réanimation en SDRA). Les explications possibles sont la mise en route plus tardive de l'EER dans ces études, et une possible mauvaise orientation des patients après le passage aux urgences de certains patients sous oxygénothérapie vers les services de médecine. En effet, le fait que la coexistence d'une atteinte rénale et d'une atteinte respiratoire soit à haut risque d'évolution fatale avait déjà été montré par Spichler et *al.*, comme l'attestent les taux respectifs de mortalité de leur étude : 18% et 24% en cas d'atteinte rénale ou respiratoire isolée vs. 55% en présence des deux défaillances.

L'hyperkaliémie menaçante n'est quasiment jamais dans notre série un motif de mise en route de l'EER. En effet, l'atteinte rénale spécifique de la maladie entraîne dans la grande majorité des cas une hypokaliémie, que la diurèse soit conservée ou non. Cependant, la kaliémie moyenne des survivants est de $3,5 \pm 0,6$ mmol/L vs. $4,3 \pm 1$ mmol/L pour les patients décédés ($p = 0,01$). Il est possible que cette différence soit le reflet d'une agression rénale surajoutée, possiblement liée à une rhabdomyolyse importante associée. Enfin dans notre série, un seul patient est directement décédé suite à des troubles ioniques majeurs (arrêt cardiaque récupéré puis décès en réanimation. Ce patient n'avait pas pu bénéficier d'une admission directe en réanimation par manque de place).

Ces données suggèrent fortement que :

- notre très faible taux de mortalité est probablement expliqué en partie par notre mise en route précoce de l'EER,
- les patients suspects de leptospirose avec une kaliémie > 4 mmol/L et une oligo-anurie doivent être hospitalisés en réanimation. Pour les patients à diurèse conservée avec une kaliémie supérieure à 4 mmol/L, une surveillance rapprochée s'impose avec un transfert secondaire précoce en réanimation, à la moindre aggravation rénale et/ou respiratoire.
- l'atteinte rénale de la leptospirose en soit ne définit pas ou plus sa gravité, sous réserve d'une mise en route précoce de l'EER.

Les données concernant la mise en route précoce de l'EER demandent cependant à être validées par une étude randomisée et contrôlée.

Quatre vingt-treize pourcents des patients ont présenté une thrombopénie et dans 12,7% des cas une thrombopénie profonde. La thrombopénie en soit n'est pas retrouvée comme facteur de risque de mortalité. Ceci est en accord avec la majorité de la littérature, puisque seule l'étude de Spichler et *al.* a retrouvé une thrombopénie inférieure à 70 G/L comme facteur de risque indépendant de mortalité [66]. Il est intéressant de noter que même dans les cas de thrombopénies profondes, aucune hémorragie intracrânienne n'a été retrouvée, et qu'aucun patient n'est décédé de choc hémorragique. Cependant, même si la thrombopénie ne ressort pas comme facteur de risque de mortalité dans notre série, elle est directement liée à la transfusion qui par contre l'est. Cette thérapeutique est d'ailleurs

très fréquente avec 48% de nos patients transfusés pendant leur séjour en réanimation.

De manière à première vue inattendue, la bilirubinémie est retrouvée comme facteur de risque de mortalité, avec un taux moyen de bilirubine totale de $188 \pm 174 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe survivant et de $340 \pm 204 \mu\text{mol/L}$ dans le groupe décédé. Sept des huit patients décédés dans notre étude le seront dans le cadre d'un SDRA, comme nous l'avons vu. Or d'autres travaux sur le SDRA tout venant retrouvent qu'un taux élevé de bilirubine à l'admission est un facteur de risque significativement associé à la mortalité dans cette pathologie [70, 71]. Bien que peu d'études s'intéressent au lien entre le SDRA et la dysfonction hépatique, il est cependant admis que cette dernière est la conséquence de l'hypoperfusion, de l'hypoxie aiguë et de l'atteinte congestive passive du foie. Par ailleurs, à des concentrations élevées, la bilirubine participe au développement de la pathologie respiratoire: la lyse cellulaire des érythrocytes est majorée, la stimulation du stress oxydatif observée dans les situations d'hyperbilirubinémie est responsable d'une diminution de la survie cellulaire, favorise l'apoptose et entretient la réponse inflammatoire [72, 73]. Cause ou conséquence du SDRA dans la leptospirose, l'hyperbilirubinémie semble donc être un facteur prédictif de mortalité des formes graves.

Une atteinte hémodynamique est retrouvée dans 39% des cas. De manière logique, le recours aux amines, l'hyperlactatémie, la baisse du pH et la diminution de l'excès de base (qui signent de manière indirecte un état de choc) sont retrouvés comme facteurs de risque de mortalité. Mais de manière surprenante, une seule étude retrouvait jusqu'à présent l'instabilité hémodynamique comme facteur de risque indépendant de mortalité [13].

Les myocardites liées à la leptospirose sont relativement fréquentes, retrouvées dans 22% des cas et on note un choc cardiogénique dans 8% des cas. Dans notre série, la myocardite n'est pas un facteur de risque de mortalité ($p=0,07$), comme la troponinémie, en accord avec la littérature. Un choc cardiogénique réfractaire sur myocardite n'est retrouvé que chez un seul patient de la série, qui a nécessité la mise sous ECLS. Il faut noter que ce patient présentait également un SDRA réfractaire, initialement implanté en ECMO, qui a été convertie en assistance circulatoire centrale devant l'apparition secondaire de la défaillance hémodynamique. La chirurgie a été marquée par un état de choc hémorragique. Ce patient est décédé dans les suites. A notre connaissance, il s'agit du premier cas rapporté d'assistance circulatoire mécanique mise en place dans le cadre d'un choc cardiogénique réfractaire sur myocardite liée à la leptospirose.

Notre étude possède cependant quelques points faibles :

- le caractère rétrospectif du travail, avec tous les biais que cela peut entraîner,
- le taux de mortalité faible ne permettant pas d'analyse statistique plus robuste en matière d'évaluation

des facteurs de risque de mortalité (pas d'analyse multivariée possible notamment),
-l'aspect monocentrique reflétant la prise en charge spécifique de notre équipe.

V-CONCLUSION

Cette série de 134 patients hospitalisés en réanimation pour leptospirose permet de définir la leptospirose grave : toute leptospirose avec atteinte respiratoire même minime, et ce d'autant qu'il coexiste une atteinte rénale. Une suppléance d'organes précoce (épuration extra-rénale, ventilation mécanique invasive et ECMO) permet d'obtenir une mortalité faible malgré des scores de gravité élevés.

VI-BIBLIOGRAPHIE

1. Schneider M, Jancloes M, Buss D, Aldighieri S, Bertherat E, Najera P, et al. Leptospirosis: A Silent Epidemic Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Dec 16;10(12):7229–34.
2. Durski K, Jancloes M, Chowdhary T, Bertherat E. A Global, Multi-Disciplinary, Multi-Sectorial Initiative to Combat Leptospirosis: Global Leptospirosis Environmental Action Network (GLEAN). *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Jun 5;11(6):6000–8.
3. Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003 Dec;3(12):757–71.
4. Pappas G, Papadimitriou P, Siozopoulou V, Christou L, Akritidis N. The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *Int J Infect Dis*. 2008 Jul;12(4):351–7.
5. Lau C, Smythe L, Weinstein P. Leptospirosis: An emerging disease in travellers. *Travel Med Infect Dis*. 2010 Jan;8(1):33–9.
6. Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, Perkins BA, Weyant RS, Bragg SL, et al. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg*. 2000;63(5):249–54.
7. Bovet P, Yersin C, Merien F, Davis CE, Perolat P. Factors associated with clinical leptospirosis: a population-based case-control study in the Seychelles (Indian Ocean). *Int J Epidemiol*. 1999 Jun;28(3):583–90.
8. Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, Losuwanaluk K, Limpaboon R, Chierakul W, et al. An open, randomized, controlled trial of penicillin, doxycycline, and cefotaxime for patients with severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1417–24.
9. Werts C, Tapping RI, Mathison JC, Chuang T-H, Kravchenko V, Saint Girons I, et al. Leptospiral lipopolysaccharide activates cells through a TLR2-dependent mechanism. *Nat Immunol*. 2001;2(4):346–52.
10. Yang CW, Wu MS, Pan M-J, Hong J-J, Yu C-C, Vandewalle A, et al. Leptospira outer membrane protein activates NF- κ B and downstream genes expressed in medullary thick ascending limb cells. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(11):2017–26.
11. Yang CW, Hung CC, Wu MS, Tian YC, Chang CT, Pan MJ, et al. Toll-like receptor 2 mediates early inflammation by leptospiral outer membrane proteins in proximal tubule cells. *Kidney Int*. 2006;69(5):815–22.
12. Yuri K, Takamoto Y, Okada M, Hiramune T, Kikuchi N, Yanagawa R. Chemotaxis of leptospires to hemoglobin in relation to virulence. *Infect Immun*. 1993;61(5):2270–2.
13. Marotto PC, Nascimento CM, Eluf-Neto J, Marotto MS, Andrade L, Sztajn bok J, et al. Acute lung injury in leptospirosis: clinical and laboratory features, outcome, and factors associated with mortality. *Clin Infect Dis*. 1999;29(6):1561–3.
14. Paganin F, Bourdin A, Dalban C, Courtin J-P, Poubeau P, Borgherini G, et al. Leptospirosis in Reunion Island (Indian Ocean): analysis of factors associated with severity in 147 confirmed cases. *Intensive Care Med*. 2007 Oct 23;33(11):1959–66.
15. Daher E, Silva Junior G, Silveira C, Falcao F, Alves M, Mota J, et al. Factors associated with thrombocytopenia in severe leptospirosis (Weil's disease). *Clinics*. 2014 Feb 10;69(2):106–10.
16. Mendoza MT, Roxas EA, Ginete JK, Alejandria MM, Roman AD, Leyritana KT, et al. Clinical profile of patients diagnosed with leptospirosis after a typhoon: a multicenter

- study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2013;44(6):1021–35.
17. 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*. 1997 Feb;56(2):181–7.
 18. Croda J, Neto AND, Brasil RA, Pagliari C, Nicodemo AC, Duarte MIS. Leptospirosis pulmonary haemorrhage syndrome is associated with linear deposition of immunoglobulin and complement on the alveolar surface. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Jun;16(6):593–9.
 19. Craig SB, Graham GC, Burns M-A, Dohnt MF, Wilson RJ, Smythe LD, et al. Leptospirosis and Goodpasture's syndrome: testing the aetiological hypothesis. *Ann Trop Med Parasitol*. 2009 Oct;103(7):647–51.
 20. Silva JúNior GB, Abreu KLS, Mota RM, Barreto AG, Araújo SM, Rocha HA, et al. RIFLE and Acute Kidney Injury Network classifications predict mortality in leptospirosis-associated acute kidney injury: RIFLE and AKIN in leptospirosis. *Nephrology*. 2011 Mar;16(3):269–76.
 21. Seguro AC, Lomar AV, Rocha AS. Acute renal failure of leptospirosis: nonoliguric and hypokalemic forms. *Nephron*. 1990;55(2):146–51.
 22. Ganoza CA, Matthias MA, Saito M, Cespedes M, Gotuzzo E, Vinetz JM. Asymptomatic Renal Colonization of Humans in the Peruvian Amazon by *Leptospira*. Peacock SJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Feb 23;4(2):e612.
 23. De Silva NL, Niloofa MJR, Fernando N, Karunanayake L, Rodrigo C, De Silva HJ, et al. Changes in full blood count parameters in leptospirosis: a prospective study. *Int Arch Med*. 2014;7(1):31.
 24. Chierakul W, Tientadakul P, Suputtamongkol Y, Wuthiekanun V, Phimda K, Limpai boon R, et al. Activation of the Coagulation Cascade in Patients with Leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2008 Jan 15;46(2):254–60.
 25. Issa N, Guisset O, Mourissoux G, Gabinski C, Camou F. [Leptospirosis and thrombocytopenia.]. *Rev Med Interne Fondee Par Soc Natl Francaise Med Interne*. 2014 Nov 20;
 26. Ren S-X, Fu G, Jiang X-G, Zeng R, Miao Y-G, Xu H, et al. Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2003 Apr 24;422(6934):888–93.
 27. Mathew T, Satishchandra P, Mahadevan A, Nagarathna S, Yasha TC, Chandramukhi A, et al. Neuroleptospirosis-revisited: experience from a tertiary care neurological centre from south India. *Indian J Med Res*. 2006;124(2):155.
 28. Sethi S, Sharma N, Kakkar N, Taneja J, Chatterjee SS, Banga SS, et al. Increasing Trends of Leptospirosis in Northern India: A Clinico-Epidemiological Study. Martins EAL, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Jan 12;4(1):e579.
 29. Panicker JN, Mammachan R, Jayakumar RV. Primary neuroleptospirosis. *Postgrad Med J*. 2001;77(911):589–90.
 30. De Souza AL, others. Neuroleptospirosis: unexplored & overlooked. *INDIAN J Med Res*. 2006;124(2):125.
 31. Heath CW, Alexander AD, Galton MM. Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949, 1961. *N Engl J Med*. 1965 Oct 21;273(17):915–22 concl.
 32. Škerk V, Markotić A, Puljiz I, Kuzman I, Tošev EČ, Habuš J, et al. Electrocardiographic changes in hospitalized patients with leptospirosis over a 10-year period. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2011;17(7):CR369.
 33. Shah K, Amonkar GP, Kamat RN, Deshpande JR. Cardiac findings in leptospirosis. *J Clin Pathol*. 2010 Feb 1;63(2):119–23.

34. Ko AI, Reis MG, Dourado CMR, Johnson WD, Riley LW, Group SLS, et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *The Lancet*. 1999;354(9181):820–5.
35. De Brito T, Prado MJ, Negreiros VA, Nicastri AL, Sakata EE, Yasuda PH, et al. Detection of leptospiral antigen (*L. interrogans* serovar copenhageni serogroup Icterohaemorrhagiae) by immunoelectron microscopy in the liver and kidney of experimentally infected guinea-pigs. *Int J Exp Pathol*. 1992;73(5):633.
36. Alves VA, Gayotto LC, De Brito T, Santos RT, Wakamatsu A, Vianna MR, et al. Leptospiral antigens in the liver of experimentally infected guinea pig and their relation to the morphogenesis of liver damage. *Exp Toxicol Pathol Off J Ges Für Toxikol Pathol*. 1992 Dec;44(7):425–34.
37. Rathinam SR. Ocular manifestations of leptospirosis. *J Postgrad Med*. 2005 Sep;51(3):189–94.
38. Haute autorité de santé. Rapport d'évaluation technologique diagnostic biologique de la leptospirose [Internet]. HAS; 2011 [cited 2015 Mar 8]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-08/diagnostic_biologique_de_la_leptospirose_-_rapport_devaluation_2011-08-05_12-35-31_268.pdf
39. Watt G, Linda Tuazon M, Santiago E, Padre L, Calubaquib C, Ranoa C, et al. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. *The Lancet*. 1988 février;331(8583):433–5.
40. Edwards CN, Nicholson GD, Hassell TA, Everard CO, Callender J. Penicillin therapy in icteric leptospirosis. *Am J Trop Med Hyg*. 1988 Oct;39(4):388–90.
41. McClain JBL. Doxycycline Therapy for Leptospirosis. *Ann Intern Med*. 1984 May 1;100(5):696.
42. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxone compared with sodium penicillin G for treatment of severe leptospirosis. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1507–13.
43. Brett-Major DM, Coldren R. Antibiotics for leptospirosis. In: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2015 Feb 21]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008264.pub2>
44. Pappas G, Cascio A. Optimal treatment of leptospirosis: queries and projections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Dec;28(6):491–6.
45. Guerrier G, D'Ortenzio E. The Jarisch-Herxheimer Reaction in Leptospirosis: A Systematic Review. Dellagostin OA, editor. *PLoS ONE*. 2013 Mar 26;8(3):e59266.
46. Rodrigo C, Lakshitha de Silva N, Goonaratne R, Samarasekara K, Wijesinghe I, Parththipan B, et al. High dose corticosteroids in severe leptospirosis: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Dec 1;108(12):743–50.
47. Azevedo AF, de B Miranda-Filho D, Henriques-Filho GT, Leite A, Ximenes RA. Randomized controlled trial of pulse methyl prednisolone \times placebo in treatment of pulmonary involvement associated with severe leptospirosis.[ISRCTN74625030]. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):186.
48. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood*. 1997;90(7):2515–21.
49. Pea L, Roda L, Boussaud V, Lonjon B. Desmopressin Therapy for Massive Hemoptysis Associated with Severe Leptospirosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar;167(5):726–8.
50. Niwattayakul K, Kaewtasi S, Chueasuwanchai S, Hoontrakul S, Chareonwat S, Suttinont C, et al. An open randomized controlled trial of desmopressin and pulse

- dexamethasone as adjunct therapy in patients with pulmonary involvement associated with severe leptospirosis. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Aug;16(8):1207–12.
51. Trivedi SV, Vasava AH, Bhatia LC, Patel TC, Patel NK, Patel NT. Plasma exchange with immunosuppression in pulmonary alveolar haemorrhage due to leptospirosis. 2010 [cited 2015 Feb 5]; Available from: <http://imsear.li.mahidol.ac.th/handle/123456789/135456>
 52. Cerdas-Quesada C. Potential benefits of plasma exchange by apheresis on the treatment of severe Icteric Leptospirosis: Case report and literature review. *Transfus Apher Sci.* 2011 Oct;45(2):191–4.
 53. Meaudre é., Asencio Y, Montcriol A, Martinaud C, Graffin B, Palmier B, et al. Immunomodulation au cours d'un cas de leptospirose grave avec défaillance multiviscérale : échanges plasmatiques, immunoglobulines ou corticoïdes ? *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2008 Feb;27(2):172–6.
 54. inpes. Guide des vaccinations [Internet]. direction générale de la santé; 2012 [cited 2015 Mar 8]. Available from: http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_la_leptospirose.pdf
 55. Institut de veille sanitaire. Bulletin épidémiologique hebdomadaire calendrier vaccinal 2005 et autre avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination [Internet]. 2005 [cited 2015 Mar 8]. Available from: http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
 56. Takafuji ET, Kirkpatrick JW, Miller RN, Karwacki JJ, Kelley PW, Gray MR, et al. An efficacy trial of doxycycline chemoprophylaxis against leptospirosis. *N Engl J Med.* 1984 Feb 23;310(8):497–500.
 57. Brett-Major DM, Lipnick RJ. Antibiotic prophylaxis for leptospirosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007342.
 58. Desvars A, Naze F, Benneveau A, Cardinale E, Michault A. Endemicity of leptospirosis in domestic and wild animal species from Reunion Island (Indian Ocean). *Epidemiol Infect.* 2013 Jun;141(06):1154–65.
 59. Pagès F, Polycarpe D, Dehecq J-S, Picardeau M, Caillère N, Jaffar-Bandjee M-C, et al. Human Leptospirosis on Reunion Island: Past and Current Burden. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 Jan 10;11(1):968–82.
 60. Picardeau M., Bourhy P. Rapport annuel d'activité CNR de la leptospirose [Internet]. Institut Pasteur; 2014 [cited 2015 Feb 6]. Available from: <http://www.pasteur.fr/ip/resource/filecenter/document/01s-000057-002/rap-act2013-cnrleptoshort.pdf>
 61. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Jan;151(1):157–63.
 62. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bultmann B, Muller T, et al. Predictors of Outcome in Patients With Suspected Myocarditis. *Circulation.* 2008 Aug 5;118(6):639–48.
 63. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock: Current Concepts and Improving Outcomes. *Circulation.* 2008 Feb 5;117(5):686–97.
 64. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun 20 [cited 2015 Feb 15];307(23). Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5669>
 65. Dupont H, Dupont-Perdrizet D, Perie JL, Zehner-Hansen S, Jarrige B, Daijardin JB. Leptospirosis: prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis.*

1997;25(3):720–4.

66. Spichler AS, Vilaça PJ, Athanazio DA, Albuquerque JO, Buzzar M, Castro B, et al. Predictors of lethality in severe leptospirosis in urban Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79(6):911–4.
67. Pappachan MJ, Mathew S, Aravindan KP, Khader A, Bharghavan PV, Kareem MM, et al. Risk factors for mortality in patients with leptospirosis during an epidemic in northern Kerala. *Natl Med J India.* 2004;17(5):240–2.
68. 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.* 2007 May 30;2(4):739–44.
69. Daher E, Zanetta DM, Cavalcante MB, Abdulkader RC. Risk factors for death and changing patterns in leptospirosis acute renal failure. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;61(4):630–4.
70. Zhai R, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, et al. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax.* 2009 Sep 1;64(9):784–90.
71. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2011 Aug;37(8):1302–10.
72. Brito MA, Silva R, Tiribelli C, Brites D. Assessment of bilirubin toxicity to erythrocytes. Implication in neonatal jaundice management. *Eur J Clin Invest.* 2000 Mar;30(3):239–47.
73. Cesaratto L, Calligaris SD, Vascotto C, Deganuto M, Bellarosa C, Quadrifoglio F, et al. Bilirubin-induced cell toxicity involves PTEN activation through an APE1/Ref-1-dependent pathway. *J Mol Med Berl Ger.* 2007 Oct;85(10):1099–112.
74. Herrmann-Storck C, Saint Louis M, Foucand T, Lamaury I, Deloumeaux J, Baranton G, et al. Severe leptospirosis in hospitalized patients, Guadeloupe. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(2):331.
75. Tubiana S, Mikulski M, Becam J, Lacassin F, Lefèvre P, Gourinat A-C, et al. Risk Factors and Predictors of Severe Leptospirosis in New Caledonia. Haake DA, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 Jan 10;7(1):e1991.
76. Abgueguen P, Delbos V, Blanvillain J, Chennebault JM, Cottin J, Fanello S, et al. Clinical aspects and prognostic factors of leptospirosis in adults. Retrospective study in France. *J Infect.* 2008 Sep;57(3):171–8.
77. Park SK, Lee SH, Rhee YK, Kang SK, Kim KJ, Kim MC, et al. Leptospirosis in Chonbuk Province of Korea in 1987: a study of 93 patients. *Am J Trop Med Hyg.* 1989 Sep;41(3):345–51.
78. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the clinical presentation and treatment of 353 cases of laboratory-confirmed leptospirosis in Hawaii, 1974–1998. *Clin Infect Dis.* 2001;33(11):1834–41.
79. Hoenigl M, Wallner C, Allerberger F, Schmoll F, Seeber K, Wagner J, et al. Autochthonous Leptospirosis in South-East Austria, 2004–2012. Hartskeerl RA, editor. *PLoS ONE.* 2014 Jan 20;9(1):e85974.
80. Vanasco NB, Schmeling MF, Lottersberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical characteristics and risk factors of human leptospirosis in Argentina (1999–2005). *Acta Trop.* 2008 Sep;107(3):255–8.
81. Goswami RP, Goswami RP, Basu A, Tripathi SK, Chakrabarti S, Chattopadhyay I. Predictors of mortality in leptospirosis: an observational study from two hospitals in Kolkata, eastern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014 Dec 1;108(12):791–6.

82. Esen S, Sunbul M, Lelebicioglu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly.* 2004;134(23-24):347-52.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état de santé ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Titre : Leptospirose grave : analyse de la mortalité et des défaillances d'organes chez 134 patients hospitalisés en réanimation à La Réunion

Résumé

Objectifs : Identifier les éléments permettant de définir ce qu'est une leptospirose grave pour cibler précocement les patients à risque d'évolution fatale.

Type d'étude : Rétrospective bicentrique sur la période janvier 2004 à janvier 2015.

Patients et Méthode : Tous les patients ayant un diagnostic de leptospirose dans deux réanimations ont été inclus. Les variables qualitatives ont été comparées par le test de Fisher, les variables quantitatives par le test de Mann-Whitney.

Résultats : 134 patients ont été inclus. L'IGS-2 moyen est de 40 ± 19 . Le taux de mortalité en réanimation est de 6%. L'atteinte pulmonaire est fréquente : 40% d'hémorragies intra-alvéolaires, 31% des patients intubés, 4% sous Extra-Corporeal Membrane Oxygenation. La principale cause de mortalité est le Syndrome de détresse respiratoire aigue réfractaire (62% des cas). L'intégralité des patients décédés était sous oxygénothérapie voire intubés lors de leur admission. Les facteurs de risque de mortalité retrouvés en analyse bivariée ont été les scores SOFA ($p=0,0009$) et IGS-2 ($p=0,0001$), le pH ($p=0,03$), le base excess ($p=0,0002$), la lactatémie ($p=0,00007$), la kaliémie ($p=0,01$), la bilirubine ($p=0,03$), la défaillance neurologique ou respiratoire à l'admission ($p=0,0008$ et $p=0,01$ respectivement), une hémorragie intra-alvéolaire ($p=0,03$), la ventilation mécanique ($p<0,0001$), le support par amines ($p<0,0001$), la transfusion ($p=0,0002$), le délais entre début des symptômes et l'antibiothérapie ($p=0,02$).

Conclusion : Toute leptospirose avec atteinte respiratoire même minime, et ce d'autant qu'il coexiste une atteinte rénale est une leptospirose grave. Une suppléance d'organes précoce permet d'obtenir une mortalité faible malgré des scores de gravité élevés.

Titre en anglais : Severe leptospirosis : analysis of mortality and organ failures in 134 patients hospitalized in intensive care unit

Mots clefs : Leptospirose grave, réanimation, mortalité, La Réunion, hémorragie intra-alvéolaire, SDRA, ECMO, insuffisance rénale aigue, épuration extra-rénale.