

Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la leptospirose aux Antilles

Mathilde Pibarot

► **To cite this version:**

Mathilde Pibarot. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la leptospirose aux Antilles. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03198213

HAL Id: dumas-03198213

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03198213>

Submitted on 14 Apr 2021

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.

UNIVERSITE DES ANTILLES
2020

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2020ANTI0577

**Épidémiologie de l'insuffisance rénale aigüe au cours de la
leptospirose aux Antilles**

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe
Bastaraud et examinée par les Enseignants de ladite Faculté

Le 24 septembre 2020

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Mathilde PIBAROT

Examineurs de la thèse :

Monsieur Michel CARLES

Professeur des Universités
Président

Monsieur Sébastien BREUREC

Professeur des universités

Monsieur Pierre-Marie ROGER

Professeur des universités

Madame Valérie GALANTINE

Docteur en Médecine

Monsieur Bertrand PONS

Docteur en Médecine
Directeur de thèse

LISTE DES ENSEIGNANTS



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie et Vénérologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophtalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL – Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)

Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61
Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologue CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et Imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)

Nicolas VENISSAC	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Félix DJOSSOU	Maladies Infectieuses et Tropicales CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 50 50
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Michel CARLES	Anesthésie Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89
Nadège CORDEL	Dermatologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Harold MERLE	Ophtalmologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Pierre-Marie ROGER	Maladies infectieuses et tropicales CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Professeur de Médecine Générale

Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES/ Cabinet libéral Tel : 05 90
------------------------------	---

Professeur Associé de Médecine Générale
Franciane GANE-TROPLENT**Médecine Générale**
Cabinet libéral ABYMES

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie Hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Clarisse JOACHIM-CONTARET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale

Philippe CARRERE	Médecine Générale
-------------------------	--------------------------

Maître de Conférence Associé de Médecine Générale

Franck MASSE	Médecine Générale
---------------------	--------------------------

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé	Médecine Générale
--	--------------------------

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les membres de mon jury :

Monsieur le Professeur Michel Carles,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour votre engagement dans la formation des internes Antilles-Guyane. Je tiens également à vous remercier, pour les connaissances que vous m'avez transmises en infectiologie et réanimation, et de m'avoir permis de réaliser le DESC de réanimation. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance d'avoir accepté de présider mon jury.

Monsieur le Professeur Breurec et Monsieur le Professeur Roger,

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse et soyez assurés de ma sincère gratitude.

Monsieur le Docteur Bertrand Pons,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse.

Je te remercie pour ta patience et ta disponibilité malgré la distance, de m'avoir soutenue lors des nombreuses périodes de doutes. Je te remercie également pour tes précieuses relectures malgré le contexte actuel.

Madame le Docteur Valérie Galantine,

Mon premier semestre dans ton service, m'a permis de découvrir cette belle spécialité. Ce semestre restera gravé à jamais dans ma mémoire, merci pour le partage de tes connaissances, qui a contribué fortement à mon droit au remord. Je te remercie de m'avoir permis de changer de parcours en cours de route.

Je te suis très reconnaissante pour ton soutien et ta disponibilité durant tout mon internat.

Je souhaite également remercier :

Le service de néphrologie du Dr Galantine, sans qui je ne serais jamais néphrologue. Merci de m'avoir fait découvrir cette spécialité riche et variée.

Le service de réanimation du Pr Carles pour m'avoir donné une appétence particulière pour la réanimation dans une ambiance très agréable.

Toutes les équipes de néphrologie de Lyon du Pr Morelon, Pr Fouques et Pr Juillard, pour leur enseignement précieux de la néphrologie.

Le service de réanimation du Dr Chabartier, pour m'avoir accueillie pendant un an, pour l'enseignement de la réanimation lors de ses visites bi-hebdomadaires très enrichissantes. Merci à l'équipe de m'avoir soutenue pour la dernière ligne droite.

Mes co-internes :

Jimmy et Pierre-Abel, Sarah, l'équipe de choc de réa PAP, Émilie, Etienne-Maxime et Manon, La triade infernale : Camille et Matthieu, Ariane et Marie, merci pour votre aide à toute épreuve, et votre soutien dans les moments difficiles.

Ma famille :

Mes grands-parents et Guigui, qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenu durant toutes ces années malgré la distance.

Maman Soso, d'un soutien indéfectible, d'une présence téléphonique quotidienne (« les pompiers »), d'une intendance précieuse.

Mon papa, qui m'a orienté vers la médecine plus que la pharmacie, qui m'a encouragée pour aller réaliser mon internat aux Antilles.

Mes amis :

Mes cagoles du sud : Caro, Marion, Manon, Océane, Amandine, Justine, Tiphanie pour votre joie de vivre à toute épreuve.

Les clermontois, sans qui aujourd'hui, je ne traverserais pas la place de Jaude sereine :

- A Elsa, sans qui le ratpak n'aurait pas été pareil, l'avenue Blatin n'aurait pas été si fun, merci pour cette pugnacité au travail que tu m'auras enseignée.
- A Camille, Léa, Anne laure et Mathilde pour m'avoir fait aimer l'Auvergne, pour toutes ces soirées filles arrosées, et toutes ses vacances passées ensemble.
- A Quentin et Yann pour cette aventure qui a commencé au Gosier avec la datcha... et qui se terminera peut-être autour d'une truffade.
- A Valou, Antoine, Marco pour tous ces bons moments passés ensemble.

Les Antillais, sans qui ces 4 années n'auraient pas été si agréable :

- Lola et Maïlys, pas besoin d'un grand discours un simple triangle suffit.
- Aurel, Jerem, Maxou pour ces folles soirées à Basse-Terre.
- Anto, pour m'avoir supportée pendant 1 an et demi en coloc'. Merci pour tout tout et vraiment tout.
- Pop up' et Val, au plus cabinet des couples marseillais.
- Les Martiniquais : A Yara et max pour ces concerts de One time two times three times, A Tuan-Ghetto-Zak pour ces sessions de surf et Martinique coinche club.
- La coloc daulphin, sans qui ce confinement aurait été différent : Clem et son véganisme, Juju et ses talents de peinture, JB et ses parties de jeux de société électriques, la plus DJ de toutes les colocs : Angela. Et surtout à Sean T et TBC qui ont sculpté nos corps de rêves malgré les nombreux gâteaux. Naïm et Thibault toujours partant pour « ambiancer » les soirées.
- La nouvelle coloc daulphin pour m'avoir et soutenue et encouragée dans la dernière ligne droite et surtout nourrie de bons petits plats.

Thomas, sans qui l'aventure lyonnaise n'aurait pas été si belle.

TABLE DES MATIERES

THESE	1
LISTE DES ENSEIGNANTS	2
REMERCIEMENTS	6
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES ABBREVIATIONS	10
RESUME DE LA THESE	11
RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS	13
ETUDE SCIENTIFIQUE	15
I. INTRODUCTION	16
II. MATERIEL ET METHODE	17
A. <i>Population</i>	17
B. <i>Diagnostic positif</i>	18
C. <i>Insuffisance rénale aigüe et épuration extra-rénale</i>	18
D. <i>Objectifs principal et secondaires</i>	19
E. <i>Statistiques</i>	19
F. <i>Éthique</i>	19
III. RESULTATS	20
A. <i>Population et KDIGO 3</i>	20
B. <i>Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients KDIGO 3</i>	20
C. <i>Mortalité, score de gravité et modalités d'épuration extra-rénale des patients KDIGO 3</i> ...	21
IV. DISCUSSION	23
V. CONCLUSION	26
VI. ANNEXES	27
VII. BIBLIOGRAPHIE	37
SERMENT D'HIPPOCRATE	40

LISTE DES ABBREVIATIONS

DOM-TOM : Départements d'outre-mer et territoires d'outre-mer

NTA : Nécrose tubulaire aigüe

EER : Épuration extra-rénale

OAP : Œdème aigü pulmonaire

IRA : Insuffisance rénale aigue

CHU : Centre hospitalier universitaire

PCR : Polymerase chain reaction

KDIGO: Kidney disease improving global outcomes

PAM : Pression artérielle moyenne

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

SAPS II: simplified acute physiology score

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

MAT : Test de micro-agglutination

HTA : Hypertension artérielle

ACFA : Arythmie complète par fibrillation atriale

AVC : Accident ischémique cérébral

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

ARA II : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

ASAT : Aspartate aminotransférases

ALAT : Alanine aminotransférases

TCA : Temps de céphaline activée

RESUME DE LA THESE

Introduction :

La leptospirose est la zoonose la plus fréquente mondialement. L'atteinte rénale est très fréquente variant de 40% à 80% selon les études, avec un pronostic péjoratif associé à l'atteinte rénale sévère (Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) stade 3). Le délai d'instauration de l'épuration extra-rénale (EER) reste débattu, avec un potentiel impact négatif de l'instauration retardée lors des infections à *leptospira spp.* Actuellement, il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe (IRA) au cours de la leptospirose.

Matériel et méthode :

Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective de janvier 2012 à décembre 2018, bi-centrique, incluant tous les patients atteints d'une leptospirose confirmée par PCR et/ou sérologie positive avec dysfonction rénale en réanimation.

L'objectif principal de notre étude, était d'estimer la mortalité, selon le recours ou non à l'EER et le délai d'instauration de celle-ci, en définissant trois groupes parmi les patients présentant une atteinte rénale KDIGO 3 : EER précoce, si instauration dans les 12 heures après l'admission, EER tardive, si instauration dans un délai supérieur à 12 heures et un groupe sans EER.

Résultats :

Parmi 179 patients inclus, 100 patients présentaient une insuffisance rénale sévère KDIGO 3. Dans ce sous-groupe les patients étaient majoritairement masculins (83%), d'âge médian 58 ans [47-67], avec peu de comorbidités et un score de gravité SAPS médian à 46 [36-65]. Parmi les patients présentant une atteinte rénale KDIGO 3, 56 patients ont bénéficié d'une EER, dont 71% (40/56) dans un délai précoce et 29% (16/56) dans un délai tardif.

La mortalité globale de notre population était de 27%. La mortalité était de 47,5% (19/40) dans le groupe EER précoce, de 25% (4/16) dans le groupe EER tardive et de 9% (4/44) dans le groupe sans EER ($p = 0,0002$). La gravité des patients évaluée par le score SAPS II était plus élevée dans le groupe EER précoce comparativement au groupe EER tardive et absence d'EER (62 [22-110] vs 55,5 [41-61] vs 39,5 [30-46] ; $p = 0,0001$). Le critère d'instauration principal de l'EER était l'acidose métabolique sans différence entre les deux groupes (67,5% EER précoce vs 43,7% EER tardive ; $p = 0,13$).

Conclusion :

L'instauration retardée de l'EER ne semblait pas être associée à une augmentation de la mortalité, parmi les patients présentant une leptospirose avec insuffisance rénale aigüe sévère KDIGO 3 dans notre cohorte.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS

Introduction:

Leptospirosis is the most common zoonosis worldwide. The incidence of renal dysfunction is very common, ranging from 40-80% depending on the study, with a pejorative prognosis associated with acute kidney injury that was categorized as stage 3 Kidney Disease Improving Global Outcomes classification (KDIGO). The delay in initiating renal replacement therapy (RRT) remains debated, with the potential negative impact of delayed beginning in *leptospira spp* infections. Currently, there is no consensus regarding the management of acute renal injury during leptospirosis.

Methods:

We performed a retrospective study from January 2012 to December 2018, bi-center, including all patients with leptospirosis confirmed by PCR and/or positive serology with acute kidney injury in intensive care.

The main objective of our study was to estimate the mortality, based on whether or not RRT was used and its initiation delay, by defining three groups with KDIGO 3 renal dysfunction: Early RRT if initiated within 12 hours after admission, late RRT if initiated within more than 12 hours after admission, and a group without RRT.

Results:

Among 179 patients included, 100 patients presented an acute kidney injury KDIGO 3. In this subgroup, patients were predominantly male (83%), with median age of 58 years [47-67], with few co-morbidities and a median SAPS severity score of 46 [36-65]. Among patients with acute kidney injury KDIGO 3, 56 patients underwent RRT, 71% (40/56) of whom received it early and 29% (16/56) of whom received it late.

The overall mortality in our population was 27%. Mortality was 47.5% (19/40) in the early RRT group, 25% (4/16) in the late RRT group and 9% (4/44) in the non-RRT group ($p=0.0002$). However, the early dialysis patients were more severe compared to the late RRT group and no RRT, according to the SAPSII score (62 [22-110] vs 55 [41-61] vs 39 [30-46]; $p=0.0001$). The main criterion for the initiation of RRT was metabolic acidosis without difference between both groups (67.5% early RRT vs. 43.7% late RRT; $p=0.13$).

Conclusion:

Delayed initiation of RRT did not appear to be associated with an increase in mortality, among patients with leptospirosis with severe acute kidney injury KDIGO 3 in our cohort.

ETUDE SCIENTIFIQUE

I. INTRODUCTION

La leptospirose, infection liée à des bactéries spiralées du groupe *Leptospira spp*, serait la zoonose la plus fréquente mondialement. Bien que le nombre de cas soit probablement sous-estimé de par sa haute prévalence dans les pays en voie de développement et dans les zones aux ressources sanitaires réduites (1). Les données épidémiologiques plaident en faveur de près d'un million d'infections sévères et 58900 décès par an (2). Deux types de population sont à haut risque d'exposition, classiquement dans un cadre professionnel (type égoutiers, vétérinaires, éleveurs) (3) ou plus récemment, et ce avec une incidence croissante, dans un contexte récréatif type activité en eaux vives (canyoning, pêche, trail...)(4). Cette forte prévalence est ainsi retrouvée dans les DOM-TOM et notamment en région Antilles Guyane, avec notamment une incidence largement supérieure aux taux observés en France métropolitaine, et ce avec une saisonnalité marquée au cours de la période dite « cyclonique », s'étalant classiquement de juin à janvier (5).

Cliniquement, la leptospirose a une présentation très polymorphe, de la forme fébrile anictérique observée dans 90% des cas jusqu'à une défaillance multiviscérale (6). L'atteinte rénale, isolée ou non, est l'une des atteintes les plus caractéristiques de cette infection avec une incidence variant de 40 à 80% selon les publications (7–11). La néphrite tubulo-interstitielle est l'atteinte rénale typique, classiquement non oligurique, avec hypokaliémie, parfois associée une nécrose tubulaire aigüe (NTA) en situation de choc (7,12,13). Devant ce constat entre défaillance rénale majeure et mauvais pronostic (14), plusieurs hypothèses ont été mises en avant. L'une d'entre elles était le potentiel impact négatif d'une instauration tardive de l'épuration extra-rénale (EER) (8,15). Outre les données historiquement publiées sur l'épuration potentielle des médiateurs inflammatoires (16) ou un contrôle homéostatique plus précoce, plaidant pour une instauration rapide de l'EER, aucune étude contrôlée randomisée n'a cependant à ce jour confirmé cette hypothèse. De plus, dans le champ plus global de la prise en charge des patients de réanimation avec NTA, la littérature récente a complètement remis en cause l'idée d'un bénéfice potentiel d'un délai raccourci d'instauration de l'EER. Ainsi, dans le cadre de cohortes de patients sans indication métabolique ou clinique urgente d'EER (notamment hyperkaliémie ou œdème aigü pulmonaire (OAP)), plusieurs études randomisées multicentriques évaluant le délai d'instauration de l'EER dans le cadre de la prise en charge des NTA montraient une mortalité non statistiquement différente entre une instauration précoce systématique et une approche retardée (17–19). Ainsi, bien que la prise en charge de l'insuffisance rénale aigüe (IRA) soit essentielle au cours de la leptospirose, il n'existe cependant actuellement aucun consensus. Ceci semble d'autant plus discutable au vu des récentes publications dans le cadre du délai d'instauration de l'EER.

Nous avons ainsi, par ce travail, tenté d'évaluer de manière rétrospective l'impact de l'instauration de l'EER chez les patients infectés à *Leptospira spp.* Au vu de l'incidence élevée dans la région Antilles Guyane, nous avons ainsi réalisé une étude descriptive de l'évolution des patients avec une atteinte rénale ainsi que les modalités de prise en charge de la dysfonction rénale au cours de la leptospirose.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population

Ce travail est une étude rétrospective, multicentrique, sur deux centres hospitaliers universitaires (CHU de Guadeloupe et CHU de Martinique). Tous les patients majeurs, atteints de leptospirose avec dysfonction rénale, et admis entre janvier 2012 et décembre 2018 ont été inclus.

Le diagnostic de leptospirose se devait d'être soit confirmé par polymérase chain reaction (PCR) soit par une sérologie (3). Le degré de sévérité de l'insuffisance rénale aiguë était évalué selon la classification *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* (20). Étaient exclus les patients mineurs, majeurs sous tutelle/curatelle ou en cas de refus du patient.

Les données suivantes étaient recueillies dans les dossiers médicaux : âge, sexe, profession, loisirs, logement, antécédents médicaux, symptomatologie à l'admission, délai avant admission à l'hôpital, traitement habituel, créatinémie de base, données biologiques quotidiennes et exposition récente à un ou plusieurs néphrotoxiques.

Le recueil comprenait également les caractéristiques cliniques suivantes : mode de ventilation, score de Glasgow, constantes (fréquence cardiaque, pression artérielle, température, saturation), antibiothérapie en cours (date de début et durée), défaillance d'organe associée : thrombopénie (< 50 G/L), état de choc (PAM < 65 mmHg), détresse respiratoire aiguë, hémorragie intra alvéolaire, hémoptysie, classification de Berlin (21) en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) sous ventilation mécanique, coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), durée de séjour en réanimation et hospitalier et survie en réanimation et à l'hôpital.

En cas d'admission en réanimation, le « simplified acute physiology score » (SAPS II) (22) a été calculé à partir des données les plus anormales dans les vingt quatre premières heures suivant l'admission.

En cas d'instauration d'une EER, les données suivantes étaient colligées : date et heure de la première séance d'EER par rapport à l'admission hospitalière et en réanimation, mode d'EER choisi, choix du cathéter de dialyse (localisation, type) et nombre de cathéters cumulés pendant le séjour,

critères ayant motivé l'initiation de l'EER notamment : Oligo-anurie (<500mL/24h), hyperkaliémie (nécessité ou non d'un traitement médical par bicarbonates insuline/glucose ou traitement oral par KAYEXALATE[®]), hyperurémie (>30mmol/L), acidose métabolique (pH < 7.20), œdème aigü pulmonaire. Enfin étaient rapportés les caractéristiques biologiques entre l'admission à l'hôpital et le début de l'EER, le nombre de séances et la durée de l'EER, le nombre de cathéters de dialyse utilisés, les causes des changements de cathéters (dysfonction, thrombose, infection) et les complications liées à l'EER.

B. Diagnostic positif

Nous avons inclus tous les patients ayant une confirmation biologique de leptospirose par PCR et/ou sérologie. La PCR était réalisée durant la première semaine, si cette dernière était négative ou si les symptômes étaient apparus depuis plus d'une semaine, une sérologie était réalisée. La sérologie était réalisée soit par la technique d'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) soit par le test de micro-agglutination (MAT), positive pour un seuil de 1/400 ou si elle était croissante sur 2 dosages successifs à 14 jours d'intervalle (23).

C. Insuffisance rénale aigüe et épuration extra-rénale

L'insuffisance rénale aigüe a été classée selon les critères de la classification KDIGO (20)

Classification KDIGO : Stade de dysfonction rénale aigüe		
STADE	Créatinine	Débit urinaire
1	X 1,5-1,9 créatinine de base dans les 7 jours ou Augmentation de 26,5 µmol/L en 48h	<0,5ml/kg/h en 6h
2	X 2-2,9 créatinine de base	<0,5ml/kg/h en 12h
3	X 3 créatinine de base ou augmentation de la créatinémie > 354 µmol/L ou Dialyse	<0,3ml/kg/h en 24 ou anurie sur 12h

Dans le cadre de ce travail, la valeur basale de créatininémie était la valeur minimale connue dans l'année précédant l'hospitalisation. En cas de valeur inconnue, une estimation de la créatininémie selon l'âge, le sexe et l'origine ethnique était réalisée (24).

Les critères d'instauration de l'EER étaient l'oligo-anurie (<500ml/j) supérieure à 72 heures, l'hyperkaliémie (>5,5mmol/L malgré traitement médical ou > 6mmol/L), l'hyperurémie (>30mmol/L), l'acidose métabolique (pH < 7.20) sans hypercapnie associée et l'OAP. Le choix de la méthode d'EER

(hémodialyse, hémofiltration ou hémodiafiltration continue) ainsi que le nombre et la durée des séances restaient à la discrétion du clinicien.

Afin d'évaluer notre population, outre la nécessité ou non d'une EER au sein de notre population, le délai d'instauration de l'EER nous apparaissait comme une donnée pertinente. Les patients étaient inclus dans le groupe EER précoce si l'EER avait été réalisée dans les 12 premières heures suivant l'admission en réanimation et ils étaient inclus dans le groupe EER tardive si au-delà.

D. Objectifs principal et secondaires

L'objectif principal de notre étude, était d'estimer la mortalité selon le délai d'instauration de l'épuration extra-rénale, avec la comparaison d'un groupe EER précoce inférieur à 12 heures, un groupe EER tardive supérieur à 12 heures et un groupe absence d'EER.

Les critères de jugements secondaires étaient la description des critères cliniques et biologiques ayant motivé l'instauration d'une EER, l'évolution de la fonction rénale au cours du séjour hospitalier, ainsi que la description des modalités de prise en charge de l'IRA.

E. Statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de médiane et d'intervalle interquartile [Q1;Q3] ou de moyenne et d'écart type pour les données quantitatives, et en effectif (n) et pourcentage (%) pour les données qualitatives.

Les comparaisons entre groupes sont réalisées à l'aide des tests usuels à savoir :

- test du Khi2 (ou test exact de Fisher) pour la comparaison des variables qualitatives,
- test de Student ou test de Mann-Whitney pour la comparaison des variables quantitatives entre 2 groupes.

F. Éthique

Selon la loi française (L.1121-1 alinéa 1 et R1121-2 Code de la santé publique), ni le consentement éclairé, ni l'approbation d'un comité d'éthique n'étaient nécessaires pour l'extraction de données anonymes ou pour l'analyse des dossiers médicaux des patients. Nous avons néanmoins reçu l'approbation du comité d'éthique institutionnelle et de recherche. Aucun des auteurs ou co-auteurs de ce travail n'a de conflit d'intérêt à déclarer en relation avec cette étude.

III. RESULTATS

A. Population et KDIGO 3

Dans le cadre de ce travail, 179 patients, KDIGO 1 à 3 ont été inclus sur une période comprise entre janvier 2012 et décembre 2018. Les patients de cette cohorte étaient majoritairement de sexe masculin (82%) avec un âge médian de 56 ans [45-65] et un score SAPS II médian de 44 [35-59,5]. La durée médiane du séjour en réanimation était de 3 jours [2-10].

Parmi ces 179 patients, 100 patients présentaient une atteinte rénale sévère KDIGO 3. Les données épidémiologiques de ce sous-groupe sont présentées dans le tableau 1. De manière semblable à la cohorte générale, les patients classés KDIGO 3, étaient également majoritairement masculin (83%), d'âge médian 58 ans [47-67], avec peu de comorbidités, hormis l'hypertension artérielle (HTA) pour 30% d'entre eux. La gravité initiale lors de l'admission de ces patients évaluée par le score SAPS 2 était de 46 [36-65]. Les symptômes survenaient majoritairement pendant la saison des pluies entre juillet et novembre (71%). Un ou plusieurs facteurs de risque de leptospirose étaient retrouvés chez 71% des patients : un métier à risque (agriculteur, éleveur ou jardinier), un contact avec des rats, la baignade en eaux vive, la pratique du trail ou du canyoning. La durée de séjour médiane en réanimation était de 4 jours [2-10] et à l'hôpital de 13 jours [6-20].

B. Caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients KDIGO 3

Parmi les patients présentant une atteinte rénale KDIGO 3, les principaux signes cliniques à l'admission à l'hôpital étaient la fièvre (88%), les céphalées (53%), les arthralgies (53%), les myalgies (66%) et la présence d'un ictère (69%). Les signes digestifs étaient fréquents. Les autres signes cliniques sont cités dans le tableau 2.

A l'admission en réanimation, la pression artérielle moyenne (PAM) médiane était de 69mmHg [56-80] et la fréquence cardiaque médiane était de 111 bpm [96-122]. Les principales défaillances d'organes observées à l'admission en réanimation étaient principalement une atteinte rénale (oligo-anurie, 59%), cardiaque (myocardite, 20%), neurologique (confusion 20%) et une atteinte

respiratoire (SDRA, 19%). Les autres défaillances d'organes initiales en réanimation sont citées dans le tableau 3.

En réanimation, une thrombopénie était extrêmement fréquente (92%) ainsi que la présence d'une hyperbilirubinémie > 20 µmol/L (74%). Les autres principaux résultats biologiques sont cités dans le tableau 4.

Parmi la cohorte de patients KDIGO 3, l'état de choc était la complication principale (58%) avec près de 19% de choc cardiogénique. Les autres complications majeures fréquentes étaient le SDRA (22%) et la survenue d'un arrêt cardio-respiratoire (22%). Enfin, du point de vue hématologique, une thrombopénie <50G/L était présente chez 86% des patients. Pour note, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était rapportée chez 10% des patients. Du point de vue hémodynamique, la majorité des patients classés KDIGO 3 recevaient des amines (58%), étaient sous EER (56%) et bénéficiaient d'une ventilation mécanique invasive (47%). L'ensemble des complications présentes durant le séjour en réanimation sont citées dans le tableau 5.

Enfin, la totalité des patients bénéficiaient d'une antibiothérapie, majoritairement de céphalosporine de 3^{eme} génération (94%). Les autres thérapeutiques sont citées dans le tableau 6.

C. Mortalité, score de gravité et modalités d'épuration extra-rénale des patients KDIGO 3

Concernant notre cohorte de patients avec atteinte rénale KDIGO 3, trois groupes de patients ont été définis selon le recours ou non à l'EER et, si oui selon le délai d'instauration de celle-ci, que ce soit dans les 12 heures après admission en réanimation (EER précoce) ou non (EER tardive) (cf tableau 7).

Dans cette cohorte de 100 patients KDIGO 3, 56% (56/100) des patients ont bénéficié d'une épuration extra-rénale. Parmi eux, 71% (40/56) étaient dialysés précocement et 29% (16/56) tardivement. Le délai médian d'instauration de l'épuration rénale était de 6 heures [3-10] dans le groupe EER précoce et de 42,5 heures [24-56,5] dans le groupe EER tardive.

Concernant la mortalité, d'un point de vue global, elle atteint sur notre cohorte de patients KDIGO 3 27% (27/100). Cette valeur s'élevait à 9% (4/44) dans le groupe sans EER, 47,5% (19/40) dans le groupe EER précoce et 25% (4/16) dans le groupe EER tardive. La mortalité était statistiquement plus

élevée dans le groupe EER précoce ($p < 0,0002$). De plus, le recours à la dialyse était associé de manière significative à une mortalité augmentée (41% (23/56) versus 9% (4/44) ; $p < 0,01$).

La gravité des patients lors de leur admission en réanimation, évaluée par le score SAPS II, était statistiquement plus élevée dans le groupe EER précoce comparativement au groupe EER tardive et absence d'EER (62 [22-110] vs 55,5 [41-61] vs 39,5 [30-46] ; $p = 0,0001$). Ainsi, le groupe EER précoce présentait statistiquement une fréquence accrue d'état de choc (82,5% vs 18,7% groupe EER tardive et 36% groupe sans EER $p < 0,0001$) et de ventilation mécanique invasive (72,5% vs 50% groupe EER tardive et 22,7% groupe sans EER ; $p < 0,0001$). De plus, une fréquence accrue de complications cardio-vasculaires était rapportée dans le groupe EER précoce (65% vs 53,7% groupe EER tardive et 25% groupe sans EER ; $p = 0,0008$).

Concernant les critères retenus pour l'instauration d'une EER, l'acidose métabolique apparaissait comme le principal motif de recours à la dialyse et ce de manière équivalente entre les deux groupes (67,5% EER précoce vs 43,7% EER tardive ; $p = 0,13$), tout comme les autres critères retenus tels l'urémie au-delà de 30 mmol/L (32,5% EER précoce vs 43,7% EER tardive ; $p = 0,54$) et l'oligo-anurie (30% EER précoce vs 31% (5/16) EER tardive ; $p = 1$). A noter qu'aucune dialyse ne semble avoir été instaurée sur des critères de surcharge hydro-sodée et dans seulement trois cas sur l'ensemble des 56 patients de notre cohorte pour une hyperkaliémie.

Concernant les modalités choisies d'EER, les cliniciens en charge ont opté plus fréquemment pour l'HDI dans le groupe EER tardive (75% vs 50% ; $p = 0,03$), alors que les techniques continues type CVVH ou CVVHDF représentaient l'option privilégiée en cas d'EER précoce (40% versus 6,3% ; $p = 0,02$).

Enfin concernant le devenir de notre cohorte, la dépendance à l'EER à la sortie de réanimation apparaissait équivalente entre les deux groupes (15% EER précoce versus 12,5% EER tardive ; $p = 1$). La durée de séjour était globalement plus élevée dans le groupe EER tardive, que ce soit en réanimation (7 jours [4-9] EER tardive vs 4 jours [2-12] EER précoce et 3,5 jours [2-5] sans EER ; $p < 0,001$) ou à l'hôpital (24 jours [11,5-34] EER tardive vs 13 jours [3-19] EER précoce et 11 jours [7-17,5] sans EER ; $p = 0,01$).

Les facteurs de risques de mortalités des patients KDIGO 3 sont cités dans le tableau 8.

IV. DISCUSSION

A notre connaissance, ce travail présente l'une des cohortes les plus importantes s'intéressant à la prise en charge de l'insuffisance rénale sévère KDIGO 3 au cours de la leptospirose en réanimation. Outre l'aspect quantitatif, l'un des principaux résultats de ce travail est l'observation d'une mortalité moindre dans le groupe de patients avec une instauration tardive de l'EER (25%) comparativement au groupe EER précoce (47,5%), c'est-à-dire instaurée dans les 12 heures suivant l'admission en réanimation des patients.

Néanmoins, dans notre étude, la gravité des patients entre les deux groupes EER précoce et tardive n'apparaît pas comparable. Le score SAPS II médian du groupe EER précoce est ainsi supérieur au groupe EER tardive (62 [22-110] vs 55,5 [41-61], $p=0,01$), avec une fréquence accrue de recours à la ventilation mécanique et aux amines vasopresseurs. L'interprétation de nos résultats vis-à-vis de l'impact de l'instauration d'une EER tardive sur le devenir des patients semble donc délicate.

Bien que peu robustes, ces résultats semblent cependant diverger de certaines publications antérieures. Ainsi dans le travail d'une équipe brésilienne (8) comparant le taux de mortalité de 31 patients sur deux périodes distinctes, 15 patients bénéficiaient d'une EER décrite comme retardée et majoritairement intermittente et 18 patients bénéficiaient d'une EER précoce et quotidienne. Une importante réduction de la mortalité de 66,7% à 16,7% était observée dans le groupe EER précoce. Malgré certains biais méthodologiques, les auteurs plaidaient largement en faveur d'une prise en charge agressive de la défaillance rénale avec une instauration rapide et quotidienne de l'EER. De manière discutable, cette attitude semblait être adoptée par plusieurs équipes, comme rapporté par une publication de La Réunion (25). A contrario, d'autres équipes plébiscitent une attitude « attentiste » et l'instauration d'une EER retardée lorsque la situation clinique et biologique du patient le permet (26).

Il persiste néanmoins un contexte général de changement de paradigme dans les modalités d'instauration de l'EER en réanimation auquel la prise en charge de la leptospirose fait résonance.

De nombreuses études multicentriques internationales (17–19) se sont intéressées à la prise en charge de la nécrose tubulaire aigüe en réanimation, notamment au délai d'initiation de l'EER. L'étude prospective multicentrique randomisée française « AKIKI » (17), présentait 620 patients avec une IRA KDIGO 3, sous ventilation mécanique et/ou amines, sans urgences métaboliques ou cliniques à l'instauration de la dialyse. Ces patients étaient randomisés en deux groupes, soit EER « précoce » débutée dans les 12 heures, soit « tardive ». Contrairement à l'hypothèse des auteurs, la mortalité n'était pas diminuée dans le groupe d'EER tardive, mais équivalente au groupe EER précoce (49,5% vs

48,7% ; $p=0,79$). De plus, au regard des critères métaboliques et cliniques usuels, une EER n'était finalement instaurée que chez uniquement la moitié des patients du groupe EER tardive. Très récemment, ces résultats ont été confortés par la publication d'une importante étude internationale « STAART-AKI » incluant 3019 patients avec une dysfonction rénale KDIGO 2 et 3 (19). Les patients étaient randomisés en deux groupes, soit EER précoce instaurée dans les 12 heures après la randomisation, soit EER tardive. Les critères d'instauration de l'EER étaient superposables à ceux retenus dans l'étude AKIKI. Comme pressenti, aucune baisse de la mortalité dans le groupe dialyse précoce n'a pu être mise en évidence (43,9% vs 43,7% ; IC : 1 [0,93-1,09]).

Historiquement, de nombreux auteurs ont plaidé pour une initiation précoce de l'EER, perçue comme potentiellement bénéfique pour le devenir des patients notamment au cours du choc septique. Cependant aucune donnée robuste n'a pu étayer cette hypothèse. En effet, le potentiel effet modulateur de la réponse immunitaire (élimination des toxines circulantes et inflammatoires) par l'EER avait été considéré comme protecteur (27,28) mais aucune baisse de la mortalité n'a pu être observée. Cette épuration des marqueurs pro-inflammatoires a également été mise en évidence dans le cadre de la leptospirose. Il est d'ailleurs intéressant de mentionner d'une part qu'il s'agit de la même équipe brésilienne plaidant pour une EER précoce et systématique et d'autre part qu'aucun impact clinique n'a été observé dans leur cohorte de 39 patients avec une mortalité identique (16). L'impact clinique réel d'une telle attitude reste donc à ce jour hypothétique.

A contrario, la dialyse est à l'origine de nombreuses complications (hémorragiques, septiques et traumatiques notamment) rendant l'aspect systématique de l'instauration de l'EER en l'absence de critères urgents discutable (17). De plus, certains bénéfices semblent être associés à l'instauration retardée, notamment via la diminution des variations hémodynamiques induites par cette dernière. Dans ce cadre, une étude post hoc de la cohorte d'AKIKI (29) a mis en évidence, une association entre l'EER « retardée » et la préservation des fonctions excrétoires du rein au cours des premières 48 heures de l'hospitalisation en réanimation (avec la conservation du débit urinaire au cours de ces 48 heures) ainsi qu'une meilleure récupération de la fonction rénale (29).

Il est intéressant d'observer que la mortalité globale de notre population de 27% semble globalement plus élevée que celles des données de la littérature disponible. Ainsi de nombreuses études de cohortes, notamment brésiliennes, rapportent des taux de décès inférieurs : l'équipe de *De Francesco Daher* rapporte ainsi une mortalité de 22% dans une cohorte de 86 patients dont 83 KDIGO 3 admis entre 1985 et 1995 (30). De même, dans le travail publié par l'équipe de *Silva Jr* sur une cohorte de 135 patients AKIN 3, la mortalité atteignait 23% (14). Le constat est identique dans

une récente publication australienne avec une mortalité de l'ordre de 4% sur une cohorte de 55 patients (26). A noter qu'une pondération de ces résultats, au regard de la gravité des patients inclus, semble légitime, le score de SAPS II semblant moindre à celui de notre cohorte (32 [17-55] versus 46 [36-65]).

Enfin, pour note, la mortalité globale de notre cohorte reste inférieure à celle prédite par le score SAPS II (27 vs 37%) (22), constatation antérieurement décrite au cours de la leptospirose de par notamment le caractère jeune et avec peu de comorbidités de la population infectée (15,26).

Concernant les critères d'initiation de l'EER, l'acidose métabolique apparaissait comme principale indication d'instauration de la dialyse, constat partagé avec les données de l'équipe de *Smith* (26). L'hyperkaliémie n'était en revanche que très rarement retenue, ceci probablement avec la tendance à la normo kaliémie voire hypokaliémie comme classiquement décrit au cours de la leptospirose (7,13).

De par sa nature purement descriptive, cette étude présente de nombreuses limites.

Premièrement, un recueil *a posteriori* des valeurs cliniques et biologiques expose aux risques de données manquantes et aux biais inhérents. Deuxièmement, ce travail a été réalisé sur une cohorte d'une population caribéenne, antillaise, principalement de Guadeloupe et Martinique. Les sérovars circulants sur ces territoires sont très variables selon la saison et les régions étudiées et l'identification systématique des sérovars en cause dans notre cohorte n'a pu être obtenue.

Cependant, une étude préalable des différents sérovars présents en Guadeloupe et Martinique rapportait une prévalence accrue de *L. interrogans serovars Icterohaemorrhagiae*, sérovar fortement associé à la sévérité de la pathologie (31) ainsi que de *L. interrogans serovars Copenhageni*, *L. kirschneri serovar Bogvere*, et *L. borgpetersenii serovar Arborea* (32). L'extrapolation de nos résultats semble donc difficile à d'autres régions du monde où la prévalence des différents sérovars est différente (Brésil, Nouvelle-Calédonie, Ile de la Réunion).

Ce travail sur une cohorte importante permet donc d'illustrer la présentation clinique et biologique des patients KDIGO 3 au cours de la leptospirose. Nos résultats semblent en faveur d'une attitude « attentiste » concernant l'instauration d'une EER chez les patients dont la situation clinique et biologique le permet, et ce de manière superposable aux données récemment publiées dans le cadre plus global de la NTA en réanimation. De futurs travaux de nature prospective semblent toutefois nécessaires afin d'évaluer le réel bénéfice de l'instauration tardive de l'EER dans cette population, tant sur la mortalité que sur la récupération rénale.

V. CONCLUSION

Au sein d'une large cohorte antillaise de 179 patients atteints de leptospirose, il apparaît qu'en cas de défaillance rénale sévère KDIGO 3, l'instauration retardée de l'EER, quand la situation clinico-biologique le permet, ne semble pas être associée à une augmentation de la mortalité. Ces données préliminaires appellent à la mise en place de travaux prospectifs ultérieurs afin de confirmer ou non cette hypothèse.

VI. ANNEXES

Tableau 1. Données épidémiologiques des patients KDIGO 3 ($n=100$)

Données cliniques, n (%) ou médiane [Q1-Q3]	
Age, med [Q1-Q3]	58 [47-67]
Sexe masculin, n (%)	83 (83)
Simplified Acute physiology score II, med [Q1-Q3]	46 [36-65]
Comorbidités, n (%)	
Diabète	13(13)
HTA	30 (30)
Insuffisance cardiaque	1(1)
ACFA	5(5)
Insuffisance rénale chronique	3(3)
Cancer	1(1)
AVC	4(4)
Virus immunodéficience humaine	1(1)
Lymphome	1(1)
Traitement habituel, n (%)	
IEC	3(3)
ARA II	14(14)
Bétabloquants	7(7)
Diurétiques	12(12)
Statines	2(2)
Insulinothérapie	1(1)
Metformine	5(5)
AINS	1(1)
Facteurs de risques, n (%)	
Agriculteur	22(22)
Jardinage	31(31)
Éleveur	20(20)
Habitat : maison	79(79)
Loisirs en eau douces : canyoning, baignade et trail	9(9)
Données chronologiques (jours), médiane [Q1-Q3]	
Durée entre l'hospitalisation et l'admission en réanimation en jours, médiane	1 [0-1]
Durée de séjour en réanimation	4 [2-10]
Durée de séjour à l'hôpital en jours	13 [6-20]
Mortalité en réanimation, n (%)	27(27)

HTA : Hypertension artérielle, ACFA : arythmie complète par fibrillation atriale, AVC : accident ischémique cérébral, IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

Tableau 2. Signes cliniques à l'admission à l'hôpital des patients KDIGO 3 ($n=100$)

Signes généraux, n (%)	
Fièvre	88 (88)
Myalgies	66 (66)
Arthralgies	53 (53)
Dorsalgies	18 (18)
Signes digestifs, n (%)	
Douleurs abdominales	46 (46)
Vomissements	39 (39)
Nausées	40 (40)
Diarrhées	27 (27)
Ictère	69 (69)
Signes respiratoires, n (%)	
Toux	7 (7)
Anomalies auscultatoires	9 (9)
Hémoptysie	2 (2)
Signes neurologiques, n (%)	
Céphalée	5 (5)
Épilepsie	5 (5)

Tableau 3 : Défaillances d'organes à l'admission en réanimation, KDIGO 3 ($n=100$)

Atteinte cardio-vasculaires, n (%) ou médiane [Q1-Q3]	
Pression artérielle moyenne (mmHg)	69 [56-80]
Fréquence cardiaque (bpm)	111 [96-122]
Myocardite	20 (20)
Péricardite	0 (0)
Troubles du rythme	12 (12)
Arrêt cardiaque	5 (5)
Choc cardiogénique	11 (11)
Atteinte rénale, n (%)	
Insuffisance rénale aigüe KDIGO 3	100 (100)
Oligo-anurie	59 (59)
Hématurie	5 (5)
Atteinte respiratoire, n (%)	
Hémorragie intra-alvéolaire	1 (1)
SDRA	19 (19)
Neurologique, n (%)	
Méningite	3 (3)
Confusion	20 (20)
Abdominale, n (%)	
Saignement digestif	4 (4)
Bilirubinémie >20 $\mu\text{mol/L}$	74 (74)
Coagulation, n (%)	
Thrombopénie <150G/L	92 (92)
Thrombopénie <20G/L	9 (9)

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aigüe

Tableau 4. Données biologiques à l'admission en réanimation KDIGO 3 ($n=100$)

Résultats biologiques à l'admission, médiane [Q1-Q3]	
pH	7,38 [7,32-7,43]
PaO ₂ (mmHg)	96 [80-132]
PaCO ₂ (mmHg)	31 [27-40]
Urée (mmol/L)	22 [14-31]
Créatinémie (μmol/L)	523 [285-606]
ASAT (UI/L)	144 [82-252]
ALAT (UI/L)	91 [60-142]
Gamma glutamyl transferase (UI/L)	93,5 [64-169]
Bilirubine totale (μmol/L)	136 [57-261]
Globules blanc (G/L)	12,9 [64-170]
Hémoglobine (g/dL)	11,4 [7,2-10,6]
Plaquettes (G/L)	54 [31-84]
TCA (ratio)	1,19 [0,9-1,3]
Taux de prothrombine (%)	74 [48-77]
Créatinine kinase (UI/L)	1101 [296-2653]

ASAT : Aspartate aminotransférases, ALAT : Alanine aminotransférases, TCA : Temps de céphaline activée

Tableau 5. Complications en réanimation des patients KDIGO 3 (*n*=100)

Complications respiratoires, <i>n</i> (%)	
Hémorragie intra-alvéolaire	9 (9)
Hémoptysie	9 (9)
SDRA	22 (22)
Complications cardiovasculaires, <i>n</i> (%)	
État de choc	58 (58)
Myocardite	17 (17)
Péricardite	1 (1)
Troubles du rythme	21 (21)
Choc cardiogénique	19 (19)
Arrêt cardio-respiratoire	22 (22)
Complications digestives, <i>n</i> (%)	
Hémorragie digestive	5 (5)
Complications neurologiques, <i>n</i> (%)	
Confusion	24 (24)
Épilepsie	4 (4)
Méningite	1 (1)
Complications rénales, <i>n</i> (%)	
Hématurie	5 (5)
Oligo-anurie	61 (61)
Complications hématologiques, <i>n</i> (%)	
CIVD	10 (10)
Thrombopénie <50G/L	86 (86)
Thrombopénie <20G/L	12 (12)

État de choc défini par une PAM<65mmHg ne répondant pas au remplissage ou nécessitant des amines vasopressives, CIVD : Coagulation intra vasculaire disséminées, Oligo-anurie défini par une diurèse<500ml/24h

Tableau 6. Support thérapeutique en réanimation des patients KDIGO 3 ($n=100$)

Support Hémodynamique, n (%)	
Amines vasopressives	58 (58)
Support Ventilatoire, n (%)	
Ventilation mécanique	47 (47)
Ventilation non invasive	28 (28)
Suppléance rénale, n (%)	
EER	56 (56)
Antibiothérapie, n (%)	
C3G	94 (94)
Amoxicilline puis C3G	35 (35)
Amoxicilline seule	4 (4)
Aminosides	29 (29)
Tazocilline	2 (2)

C3G : céphalosporine de 3^{ème} génération

Tableau 7. Caractéristiques cliniques, biologiques et devenir des patients KDIGO 3 (n=100)

	EER précoce <12h	EER tardive > 12h	Absence d'EER	<i>p</i> <0,05
Nombre de patients, <i>n</i> (%)	40 (71)	16(29)	44 (44)	
Score SAPS II, médiane [Q1-Q3]	62 [22-110]	55,5 [41-61]	39,5 [30-46]	0,01
Thérapeutiques, <i>n</i> (%)				
Ventilation mécanique	29 (72,5)	8 (50)	10 (22,7)	<0,0001
Amines	33(82,5)	8 (50)	16 (36)	<0,0001
Antibiothérapie	40(100)	16 (100)	44 (100)	1
Complications en réanimation, <i>n</i> (%)				
Respiratoire	11 (27,5)	4 (25)	7 (16)	0.4166
Gastro-intestinale	27 (67,5)	12(75)	23(52)	0.1973
Cardio-vasculaire	26 (65)	7(43,7)	11(25)	0.0008
Neurologique	15 (37,5)	4(25)	7(16)	0.0731
Néphrotoxiques, <i>n</i> (%)				
État de choc	33 (82,5)	3 (18,7)	16 (36)	<0,0001
Hypovolémie	17 (42,5)	4 (25)	8 (18)	0,05
Aminosides	13 (32,5)	3 (18,7)	1 (2)	0.0003
Produit de contraste iode	9 (22,5)	4 (25)	1 (2)	0.0047
Rhabdomyolyse	16 (40)	8 (50)	15 (34)	0.5359
Données biologiques avant EER, médiane [Q1-Q3]				
Créatinémie (µmol/L)	534 [409-757]	629 [504-761]		0,82
Urée (mmol/L)	26 [19-36]	33,5 [27-38]		0.95
Bicarbonates (mmol/L)	15 [13-18]	16 [12-17]		0,31
pH	7,20 [7,14-7,33]	7,32 [7,21-7,35]		0,26
Kaliémie (mmol/L)	4,2 [3,73-4,75]	4,3 [4,20-4,60]		0,89

Tableau 7 suite : Caractéristiques cliniques, biologiques et devenir des patients KDIGO 3 (*n*=100)

	EER précoce <12h	EER tardive > 12h	Absence d'EER	<i>p</i> <0,05
Critères d'instaurations de l'EER, <i>n</i> (%)				
Acidose métabolique	27 (67,5)	7(43,7)		0.1337
Urée élevée>30mmol/L	13 (32,5)	7(43,7)		0.5397
Hyperkaliémie >5,5mmol/L	2 (5)	1 (6,3)		1
Surcharge hydrique	0	0		1
Oligo-anurie	12 (30)	5 (31)		1
Technique d'EER utilisée, <i>n</i> (%)				
HDI	20 (50)	13 (75)		0.0391
CVVH ou CVVHDF	16 (40)	1 (6,3)		0.0218
HDI et CVVH	4 (10)	3 (18,8)		0.3947
Devenir, <i>n</i> (%) ou médiane [Q1-Q3]				
Dépendance de l'EER à 28 jours	6 (15%)	2 (12,5%)		1
Durée de séjour en réa	4 [2-12]	7 [4-9]	3,5 [2-5]	<0,001
Durée de séjour à l'hôpital	13 [3-19]	24 [11,5-34]	11 [7-17,5]	0,01
Décès, <i>n</i> (%)	19 (47,5)	4 (25)	4(9)	0,0002

Rhabdomyolyse : CPK>1000UI/L, HDI : Hémodialyse intermittente, CVVH : continuous veino veinous hemofiltration, CVVHD : continuous veino veinous hémodiafiltration

Tableau 8. Facteurs de risques de mortalité des patients KDIGO 3 ($n=100$)

	Survivants n = 73	Décédés n = 27	<i>p <0,05</i>
Sexe M, <i>n</i> (%)	61 (73%)	22 (84%)	0,99
Age, moyenne [SD]	54,8 [14,4]	61,5 [12,5]	0,041
HTA, <i>n</i> (%)	18 (24%)	12 (46%)	0,036
SAPS 2, moyenne [SD]	42,5 [13,5]	77,5 [18,8]	<0,001
Données cliniques, <i>n</i> (%) ou moy [SD]			
PAM (mmHg)	71[16,9]	62 [18,7]	0,047
FC (bpm)	107 [20,8]	118 [20,3]	0,03
SDRA à l'admission	7 (9,4%)	12 (46%)	0,0001
État de choc	30 (40,5%)	29 (73%)	0,005
Choc cardiogénique	5 (6,8%)	6 (23%)	0,032
ACR	0	5 (19%)	0,0009
Confusion	9 (12%)	11 (42%)	0,0030
Données biologiques, moyenne [SD]			
TP (%)	78 [17,9]	60 [22,4]	<0,001
Lactates (mmol/L)	2,6 [2,04]	7,2 [5,5]	<0,001
Antibiothérapie, <i>n</i> (%)			
C3G	69 (93%)	25 (96%)	0,99
Amoxicilline	37(50%)	2 (7,6%)	0,0001
Aminoside	14 (18%)	15 (57%)	0,0004

Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et % et les variables quantitatives sont exprimées en moyenne (SD).

ACR : Arrêt cardio-circulatoire

Tableau 8 suite. Facteurs de risques de mortalité des patients KDIGO 3 ($n=100$)

	Survivants n=73	Décédés n=27	<i>p <0,05</i>
Suppléance rénale <i>n</i> (%)			
EER	8 (25%)	17 (80%)	0,0004
EER HDI	29 (87%)	10 (47,6%)	0,0020
EER continue	8 (25%)	17 (80%)	<0,0001
Critères d'instauration de l'EER, <i>n</i> (%) ou moy [SD]			
Kaliémie (mmol/L)	4,3 [0,9]	4,4 [0,7]	0,721
pH	7,28 [0,1]	7,17 [0,2]	0,02
Urée (mmol/l)	33 [14]	27 [12]	0,083
Oligo-anurie	18 (24%)	4 (15%)	0,011

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Mwachui MA, Crump L, Hartskeerl R, Zinsstag J, Hattendorf J. Environmental and Behavioural Determinants of Leptospirosis Transmission: A Systematic Review. Small PLC, éditeur. PLoS Negl Trop Dis. 17 sept 2015;9(9):e0003843.
2. Rapport annuel d'activité 2018-Centre national de référence de la leptospirose - disponible sur le site <https://www.pasteur.fr/fr/file/31298/download> [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/31298/download>
3. Bourhy P. Diagnostic, surveillance et epidemiologie de la leptospirose en france / diagnosis, surveillance, and epidemiology of leptospirosis in france. :7.
4. Dupouey J, Faucher B, Edouard S, Richet H, Kodjo A, Drancourt M, et al. Human leptospirosis: An emerging risk in Europe? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* mars 2014;37(2):77-83.
5. Cassadou S, Rosine J, Flamand C, Escher M, Ledrans M, Bourhy P, et al. Underestimation of Leptospirosis Incidence in the French West Indies. *Foley J, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 29 avr 2016;10(4):e0004668.
6. Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2001;14(2):296-326.
7. Andrade L, de Francesco Daher E, Seguro AC. Leptospiral Nephropathy. *Semin Nephrol.* juill 2008;28(4):383-94.
8. Andrade L, Cleto S, Seguro AC. Door-to-Dialysis Time and Daily Hemodialysis in Patients with Leptospirosis: Impact on Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* juill 2007;2(4):739-44.
9. Gouveia EL, Metcalfe J, de Carvalho ALF, Aires TSF, Villasboas-Bisneto JC, Queiroz A, et al. Leptospirosis-associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* mars 2008;14(3):505-8.
10. Daher EDF, de Abreu KLS, da Silva Junior GB. Leptospirosis-associated acute kidney injury. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol.* déc 2010;32(4):400-7.
11. Teles F, de Mendonça Uchôa JV, Mirelli Barreto Mendonça D, Falcão Pedrosa Costa A. Acute kidney injury in leptospirosis: the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. *Clin Nephrol.* 1 déc 2016;86(12):303-9.
12. Yang C-W. Leptospirosis renal disease: Understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int.* oct 2007;72(8):918-25.

13. Seguro AC, Andrade L. Pathophysiology of Leptospirosis: Shock. *mai 2013*;39:17-23.
14. 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. mars 2011*;16(3):269-76.
15. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med. janv 2018*;46(1):93-9.
16. Cleto SA, Rodrigues CE, Malaque CM, Sztajnbok J, Seguro AC, Andrade L. Hemodiafiltration Decreases Serum Levels of Inflammatory Mediators in Severe Leptospirosis: A Prospective Study. *Latus J, éditeur. PLOS ONE. 3 août 2016*;11(8):e0160010.
17. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med. 14 juill 2016*;375(2):122-33.
18. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med. 11 oct 2018*;379(15):1431-42.
19. The STARRT-AKI Investigators. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med. 16 juill 2020*;383(3):240-51.
20. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl. mars 2012*;2(1):1.
21. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA. 20 juin 2012*;307(23):2526-33.
22. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA. 22 déc 1993*;270(24):2957-63.
23. Bourhy P, Hochedez P, Picardeau M. Leptospirose. *EMC - Mal Infect. janv 2012*;9(1):1-12.
24. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med. 16 mars 1999*;130(6):461.

25. Delmas B, Jabot J, Chanareille P, Ferdynus C, Allyn J, Allou N, et al. Leptospirosis in ICU: A Retrospective Study of 134 Consecutive Admissions. *Crit Care Med.* janv 2018;46(1):93-9.
26. Smith S, Liu Y-H, Carter A, Kennedy BJ, Dermedgoglou A, Poulgrain SS, et al. Severe leptospirosis in tropical Australia: Optimising intensive care unit management to reduce mortality. *Vinetz JM, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 2 déc 2019;13(12):e0007929.
27. Bellomo R, Tipping P, Boyce N. Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med.* avr 1993;21(4):522-6.
28. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration - PubMed [Internet]. [cité 11 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9083231/>
29. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, et al. Timing of Renal Support and Outcome of Septic Shock and Acute Respiratory Distress Syndrome. A *Post Hoc* Analysis of the AKIKI Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* juill 2018;198(1):58-66.
30. De Francesco Daher E, de Carvalho GSG, de Sousa Soares D, Mendes MH, Parente Filho SLA, Rocha HAL, et al. Changing patterns in leptospirosis: a three-decade study in Brazil. *Int J Infect Dis.* juill 2017;60:4-10.
31. 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.* févr 2010;16(2):331-4.
32. Bourhy P, Herrmann Storck C, Theodose R, Olive C, Nicolas M, Hochedez P, et al. Serovar Diversity of Pathogenic *Leptospira* Circulating in the French West Indies. *Haake DA, éditeur. PLoS Negl Trop Dis.* 14 mars 2013;7(3):e2114.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de 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 leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont 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, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne 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