



Leptospirose et atteinte rénale

Leptospirosis and renal disease

الإصابات الكلوية و داء اللولبية النحيفة

Z Skalli ; I Haddiya ; A Radoui ; A Ould Mohamed ; H Rhou ; L Benamar ; F Ezaitouni ; N Ouzedddoun ; R Bayahia

المخلص : مقدمة : إن داء اللولبية النحيفة مرض تعفني معد واسع الانتشار يصيب الحيوان والإنسان و تسببه جرثومة ملتوية (البريمية interrogans). الهدف من هذا العمل هو وصف الشكل الوبائي والسريري والعلاجي والتطوري لهذا المرض.

مواد وطرق : دراسة بأثر رجعي لعشرين (20) حالة من داء اللولبية النحيفة مع فشل كلوي حاد خلال فترة سبع سنوات (يناير 2000 – ديسمبر 2007). قمنا بتحليل الخصائص الديموغرافية والسريرية والبيولوجية والعلاجية والتطورية.

النتائج : يبلغ متوسط عمر المرضى 34 ± 13 سنة. شكلت متلازمة الحمى السبب الرئيسي للاستشارة الطبية، كما لوحظت حالة يرقان نزفي لدى 14 مريضا (70%). كان جميع المرضى يعانون من الفشل الكلوي الحاد مع ارتفاع نسبة الكرياتينين إلى 49 ± 82 (32-262) ملغم / لتر، حيث تم اللجوء إلى استعمال الديال الدموي لدى 8 مرضى (40%). يشمل العلاج تدابير الإنعاش و العلاج العرضي والمضادات الحيوية. كان تطور المرض إيجابيا في 17 حالة (85%) حيث أصبحت وظيفة الكلى طبيعية في 11 حالة (55%) وتحسنت في 6 حالات (30%). في حين يعاني مريضان (10%) من الفشل الكلوي المزمن النهائي وتوفى مريض واحد من الصدمة الإنتانية.

المناقشة : نلاحظ في مجموعتنا أن داء اللولبية النحيفة يصيب في أغلب الحالات الشباب البالغين العاملين بالزراعة بشكل خاص. يحدث الفشل الكلوي الحاد بسبب عدة آليات : نقص حجم الوسط السائل بسبب الجفاف ، نقص التروية الناجم عن تضيق الأوعية الشعرية الكبيبية بسبب السمين اللولبي أو نخر أنبوبي حاد.

الخلاصة : إن داء اللولبية النحيفة مرض تعفني، قد تصاحبه كثير من المضاعفات الخطيرة و خاصة الفشل الكلوي الحاد مما يستوجب علاجاً مبكراً ومناسباً.

الكلمات الأساسية : داء اللولبية النحيفة ، الفشل الكلوي الحاد.

Résumé : Introduction : La leptospirose est une maladie infectieuse cosmopolite et contagieuse des animaux et de l'homme, causée par un spirochète (Leptospira interrogans). Le but du travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif de la leptospirose.

Matériel et méthodes : Etude rétrospective colligeant 20 cas de leptospirose avec insuffisance rénale aiguë, sur une période de sept ans (janvier 2000 – décembre 2007). Nous avons analysé les paramètres démographiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs.

Résultats : L'âge moyen de nos patients est de 34 ± 13 ans avec une nette prédominance masculine. Le syndrome fébrile est le principal motif de consultation. La forme typique ictéro-hémorragique est observée chez 14 malades (70%). Tous nos patients présentent une insuffisance rénale aiguë avec un taux moyen de créatinine sérique de 82 ± 49 (32 – 262) mg/l. Le recours à des séances d'hémodialyse aiguë est indiqué chez 8 patients (40%). La prise en charge thérapeutique comprend une prise en charge symptomatique et de réanimation et un traitement étiologique antibiotique. L'évolution est favorable chez 17 patients (85%) avec normalisation de la fonction rénale dans 11 cas (55%) et amélioration de celle-ci dans 6 cas (30%). Cependant, 2 cas (10%) sont au stade d'insuffisance rénale terminale et un patient est décédé par choc septique.

Discussion : Dans notre série, la leptospirose touche le sujet adulte jeune en particulier les professionnels d'agriculture. L'insuffisance rénale aiguë résulte de plusieurs mécanismes : hypovolémie par déshydratation, ischémie glomérulaire secondaire à la vasoconstriction capillaire induite par l'endotoxine leptospirotique voire une nécrose tubulaire aiguë. Le traitement est à la fois symptomatique (réhydratation et dialyse) et étiologique antibiotique.

Conclusion : Maladie infectieuse fréquente, responsable de complications graves, dominées par l'insuffisance rénale nécessitant une prise en charge précoce et adaptée.

Mots clés : leptospirose, insuffisance rénale aiguë.

Abstract : Introduction : Leptospirosis is an infectious and contagious cosmopolitan disease caused by spirochetes (Leptospira interrogans). The aim of this work is to describe the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary profil of leptospirosis.

Materials and methods : Retrospective study, collect 20 cases of leptospirosis with acute renal failure over a period of seven years, between January 2000 - december 2007. We analyzed demographic, clinical, biological, therapeutic and outcome parameters.

Results : The average age of our patients was 34 ± 13 years with a male predominance. The febrile syndrome is the main reason for consultation. The typical icterus - hemorrhagic was observed in 14 patients (70%). All of our patients have acute renal failure with an average serum creatinine: 82 ± 49 (32 - 262) mg / l. Hemodialysis sessions were indicated in 8 patients (40%). The therapeutic management includes two parts: a symptomatic management and resuscitation and etiological treatment by antibiotics. The evolution is favorable in 17 patients (85%) with normalization of renal function in 11 cases (55%) and improved it in 6 cases (30%). However, 2 patients (10%) are at the stage of renal failure and one patient died from septic shock.

Discussion : In our series, leptospirosis affects the young active adult and in particular agricultural professionals. Acute renal failure due to several mechanisms: volume depletion secondary to severe dehydration, ischemia secondary glomerular capillary vasoconstriction induced by leptospirotic endotoxin or acute tubular necrosis.

Conclusion : Leptospirosis is an infectious disease frequently responsible for serious complications especially by renal failure. It is a disease that requires early and appropriate treatment.

Key words : Leptospirosis, Acute renal failure

Tiré à part : Z Skalli : Service de Néphrologie-Dialyse-Transplantation rénale, hôpital Ibn Sina. CHU de Rabat – Maroc

Introduction

La leptospirose est une maladie infectieuse cosmopolite et contagieuse des animaux et de l'homme. C'est une zoonose causée par un spirochète du genre *Leptospira* dont il existe sept espèces pathogènes. L'espèce *Leptospira interrogans* est la plus fréquemment responsable de la leptospirose chez l'homme. Cette espèce comprend 240 sérotypes différents.

Elle atteint l'homme par contamination directe par contact avec des animaux infectés, ou indirecte par contact avec des eaux ou d'autres produits souillés par les urines des animaux infectés. Il s'agit d'une maladie professionnelle vue son mode de transmission qui expose plus les professionnels d'agriculture au risque de contamination. L'incubation de la maladie dure en moyenne 10 jours. De nombreuses formes cliniques sont décrites. La leptospirose est une cause fréquente de mortalité et de morbidité. La létalité peut atteindre 5 % des cas. La leptospirose représente une cause importante d'insuffisance rénale dans le monde, mais est relativement peu fréquente dans les pays développés. L'atteinte rénale est précoce et multifactorielle. Il s'agit d'une néphrite tubulo-interstitielle avec dysfonction tubulaire. L'insuffisance rénale aiguë survient dans 40% à 60% des cas de leptospirose. Le diagnostic de la maladie est évoqué devant le tableau clinique, en particulier la forme typique ictéro – hémorragique, et est confirmé par la mise en évidence des leptospires dans les urines par examen direct, par la sérologie de Martin – Petit ou par la recherche du génome bactérien dans les 5 premiers jours de la maladie par la réaction de la polymérase en chaîne (PCR) ou la mise en évidence des anticorps de type IgM anti-leptospires à partir du 5^{ème} jour de la maladie.

Le but de ce travail est de décrire le profil épidémiologique, clinique, biologique, thérapeutique et évolutif de la leptospirose.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective, colligeant vingt cas de leptospirose avec insuffisance rénale aiguë, sur une période de sept ans, entre janvier 2000 – décembre 2007 dans notre service. Il a été analysé pour chaque patient, les paramètres démographiques (âge, sexe, profession), cliniques (les syn-

drome fébriles, ictériques, hémorragiques, neurologiques et rénaux), biologiques (insuffisance rénale, troubles électrolytiques et troubles hématologiques), thérapeutiques (type, dose et durée de l'antibiothérapie, recours à l'hémodialyse) et enfin évolutifs. L'insuffisance rénale est définie par une élévation de la créatinine sérique supérieure à 10 mg/l (88 μ mol/l) chez la femme et à 12 mg/l (105,6 μ mol/l) chez l'homme.

L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel SPSS 10. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes – écart types lorsqu'elles répondent à la loi normale et en médianes – interquartiles lorsqu'elles sont hors la loi normale. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage.

Résultats

L'âge moyen de nos patients est de $34,9 \pm 13$ ans [19-56] avec une nette prédominance masculine: sex-ratio = 9 (18 hommes et 2 femmes). La répartition des patients selon la profession retrouve : 4 poissonniers, 3 agriculteurs et 2 éboueurs. La fréquentation de bains maures est retrouvée dans 5 cas (25%) et un cas de baignade rivière (5 %).

Le syndrome fébrile est le principal motif de consultation retrouvé chez tous les patients. La température dépasse 39°C chez la plupart des patients, avec des épisodes de frissons et de sueurs profuses. Il s'accompagne souvent de céphalées intenses avec vomissement, de myalgies et d'arthralgies.

Tous les patients présente un syndrome ictérique. Il s'agit d'un ictère cutanéomuqueux franc de teinte orangée généralisé, qui apparaît initialement au niveau des conjonctives puis se généralise à tout l'organisme.

La forme typique ictéro – hémorragique est observée chez 14 patients (70%). Il s'agit d'un tableau clinique qui associe un ictère fébrile et un syndrome hémorragique. Nous avons noté 12 cas (60%) d'hématurie, 5 cas (25%) d'épistaxis, 4 cas (20%) d'hématémèse et 2 cas (10%) d'hémoptysie.

Le syndrome neurologique est aussi fréquent dans notre série. La plupart des patients présente des céphalées intenses avec parfois un syndrome méningé. Cinq patients (25%) présentent des troubles de conscience à type d'obnubilation et de confusion. Aucun patient n'a présenté des convulsions.

Concernant l'atteinte rénale, tous nos patients présentent une insuffisance rénale aiguë avec un taux moyen d'urée sérique de $2,84 \pm 1,01$ (1,14- 4,76) g/l et un taux moyen de créatinine sérique de 82 ± 49 (32 – 262) mg/l. C'est une insuffisance rénale oligo – anurique dans 8 cas (40%) et à diurèse conservée dans 12 cas (60%). (tableau I)

Tableau 1

CLINIQUE	NOMBRE CAS	POURCENTAGE
Fièvre + ictère	20	100%
Douleurs abdominales	5	25%
Myalgies	12	60%
Splénomégalie	1	5%
Hépatomégalie	4	20%
Trouble de conscience	5	25%
Sd hémorragique	14	70%
Hématurie	12	60%
Epistaxis	5	25%
Hématémèse	4	20%
Hémoptysie	2	10%
Insuffisance rénale aiguë	20	100%
Diurèse conservée	12	60%
Oligurie	8	40%

Présentation clinique initiale de la maladie

L'échographie rénale montre des reins de taille normale, de contours réguliers et bien différenciés chez 19 patients (95%). Un patient présente, à l'échographie, des reins de petite taille dédifférenciés.

Le recours à des séances d'hémodialyse aiguë est indiqué chez 8 patients (40%). Les principales indications de dialyse sont : l'hyperurémie majeure, l'œdème pulmonaire aiguë, et les troubles électrolytiques surtout chez les patients anuriques. L'abord vasculaire pour hémodialyse se fait par la mise en place d'un cathéter bilumière d'hémodialyse le plus souvent au niveau de la veine fémorale droite et au niveau de la veine jugulaire droite pour certains cas.

Au plan biologique, les principaux troubles hydro-électrolytiques observés sont : une déshydratation globale manifeste chez tous les patients, une hyperkaliémie

secondaire à l'insuffisance rénale aiguë anurique et des troubles électrolytiques secondaires aux vomissements en particulier l'hypokaliémie (3 cas) et l'hypochlorémie.

Dix-sept patients (85%) présentent une anémie avec un taux moyen d'hémoglobine de $9,4 \pm 2,7$ g/dl. Aucun cas n'a nécessité le recours à une transfusion sanguine. Tous les patients présentent une hyperleucocytose à prédominance de polynucléaires neutrophiles avec un taux moyen de globules blancs de 19130 ± 13423 /mm³. La thrombopénie est notée chez 16 patients (80%) avec un taux moyen de plaquettes de 84000 ± 63118 / mm³.

La prise en charge thérapeutique comprend 2 volets : une prise en charge symptomatique et de réanimation et un traitement étiologique.

La prise en charge symptomatique se base sur 3 éléments essentiels :

- une réhydratation parentérale bien conduite et bien adaptée sur le plan quantitatif et sur le plan qualitatif. C'est une étape fondamentale du traitement. En effet, l'apport quotidien en solutés est évalué en fonction de l'état d'hydratation du patient et de la diurèse de 24h. Le plus souvent, un apport quotidien excédant 3 l/24h est nécessaire avec une réévaluation continue des besoins en solutés du patient toutes les 6h. Le sérum salé isotonique 0,9% est le principal soluté de réhydratation. L'utilisation de sérum bicarbonaté 14‰ peut être indiquée en cas d'acidose associée. Une ration de base de sérum glucosé, de préférence enrichi en NaCl, peut être nécessaire surtout chez les patients qui ne peuvent pas s'alimenter par voie orale. Un traitement anti-émétique injectable peut être associé.

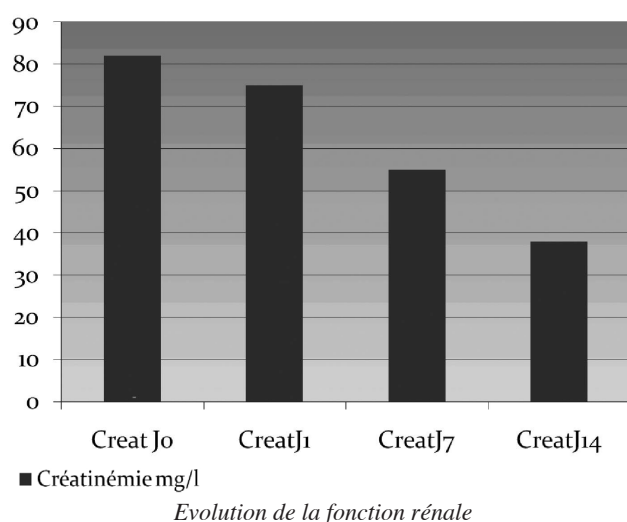
- Les mesures de réanimation générales sont nécessaires en particulier chez les patients qui présentent des troubles de conscience : position latérale de sécurité, voies respiratoires bien dégagées vu le risque d'inhalation, oxygénothérapie avec une surveillance stricte de son état hémodynamique. patient.

- Le recours à des séances d'épuration extra rénale en cas d'insuffisance rénale dans le but de suppléer la défaillance de la fonction rénale et de corriger les troubles hydro – électrolytiques sévères, en particulier l'hyperurémie, l'hyperkaliémie et l'œdème pulmonaire surtout chez les anuriques.

Le traitement étiologique de la leptospirose dans notre série est assuré par une antibiothérapie à base de la pénicilline G administrée par voie intra – veineuse avec une dose moyenne de $8,5 \pm 2,8$ (3- 12) millions unités /jour. Cette posologie est adaptée quotidiennement à la clairance de la créatinine. La durée moyenne du traitement antibiotique est de 22,9 jours.

L'évolution est favorable chez 17 patients (85%) avec normalisation de la fonction rénale dans 11 cas (55%) et amélioration de celle-ci dans 6 cas (30%). (figure 1) Cependant, 2 patients (10%) sont au stade d'insuffisance rénale terminale et un patient est décédé par choc septique.

Figure 1



Discussion

Dans notre série, la leptospirose touche le sujet adulte jeune actif et en particulier les professionnels d'agriculture. L'homme est plus exposé au risque de contamination par rapport à la femme vu son mode de vie et la nature de sa profession. [1-3]

C'est habituellement une infection d'expression clinique modérée, mais elle peut être grave et aboutir au décès du patient dans environ 5% des cas. L'atteinte rénale est une des caractéristiques prédominantes quelque soit la sévérité. [1,2]

- Dans sa forme modérée.

La phase initiale de la leptospirose est caractérisée par

une fièvre élevée désarticulée avec frissons, des céphalées, des myalgies et des arthralgies diffuses. Celle-ci dure environ 4 à 7 jours. Un grand nombre de malades développent une atteinte rénale sous forme d'une protéinurie modérée et une augmentation de la créatinine plasmatique dont la plupart guérissent complètement. L'hématurie macroscopique est rare. [1,2,5,6,7] Le diagnostic repose, à cette phase, sur le contexte clinique, la présence d'une hyperémie péri-cornéale et d'un syndrome pseudo – méningé. La preuve bactériologique repose sur la mise en évidence des leptospires cultivés à partir du sang ou du liquide céphalo – rachidien, mais le diagnostic sérologique n'est possible qu'à la phase suivante. [7]

• La 2^{ème} phase inconstante et plus variable cliniquement et correspond à une phase dite immunitaire liée à l'induction d'anticorps IgM contre les leptospires. Après un intervalle libre de 1 à 3 jours, les signes cliniques réapparaissent et peuvent persister jusqu'à 30 jours environ. La fièvre est souvent accompagnée d'une réaction méningée et de signes d'atteinte neurologique. A ce stade, les leptospires peuvent être cultivés à partir des urines et par le sang. La sérologie se positive à partir du 12^{ème} jour. [1,6-8]

- Dans sa forme la plus sévère, dite ictéro-hémorragique (ou maladie de Weill).

La phase initiale est identique à la forme modérée, mais secondairement apparaît un ictère dit flamboyant, une insuffisance rénale aiguë et des hémorragies pulmonaires, gastro – intestinales et autres à partir du 3^{ème} jour. L'atteinte rénale ou hépatique peut prédominer initialement. L'insuffisance hépato – cellulaire est rare malgré l'ictère. [8-10] L'insuffisance rénale a une présentation et des mécanismes variables. Les formes oligo-anuriques ont un pronostic plus sévère que les formes à diurèse conservée. Le pic de créatinine sérique survient entre le 5^{ème} et le 7^{ème} jour de la maladie et une phase polyurique traduit le début de la récupération. Les formes à diurèse conservée voire polyuriques peuvent s'accompagner d'une hypokaliémie sévère ou dans certains cas d'un diabète insipide néphrogénique. La fraction d'excrétion du sodium et du potassium peut être alors augmentée. [1-3]

L'insuffisance rénale aiguë résulte de plusieurs mécanismes: déplétion volémique secondaire à la déshydratation sévère, ischémie glomérulaire secondaire à la vasoconstriction capillaire induite par l'endotoxine leptospirotique voire une nécrose tubulaire aiguë.

L'atteinte histologique rénale comporte au cours de la 1^{ère} semaine une nécrose et un gonflement des cellules du néphron distal (branche ascendante large de l'anse de Hénlé et tube contourné distal), des foyers d'œdèmes interstitiels et de vascularite aiguë, un épaississement segmentaire des membranes basales et des infiltrats lymphocytaires peu abondants. [1,2,8-13]

Au cours de la 2^{ème} semaine, les lésions rénales se majorent avec une inflammation diffuse à l'ensemble du cortex et de la médullaire, des foyers de nécrose tubulaire, un œdème interstitiel et un infiltrat de lymphocytes, monocytes, plasmocytes et neutrophiles.

Le bilan complémentaire montre des signes d'atteinte multi-viscérale à savoir :

- Hémogramme : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, thrombopénie
- Hémostase: baisse du taux de prothrombine
- Transaminases modérément élevées pendant la phase ictérique (70%)
- Élévation des enzymes musculaires en cas de myalgies
- Insuffisance rénale
- Ponction lombaire: liquide clair, formule panachée, protéinorachie modérée, pas d'hypoglycorachie
- Sérologies (micro-agglutination sur lame: dépistage; agglutination-lyse de Martin et Petit: positif à 1/100): apparition des anticorps vers 8-10 j, positivité nette au 15^{ème} j, taux maximal au 50^{ème} j, puis diminution lente.
- Isolement du germe, hémocultures ou liquide céphalo-rachidien pendant les 5 premiers jours (très rarement plus tard), puis dans les urines après le 12^{ème} jour; la croissance est lente, prévenir le laboratoire de la suspicion de leptospirose.
- Radiographie du thorax : possible infiltrat sur les clichés.

Une antibiothérapie précoce est importante, car elle raccourcit la durée de la maladie et prévient le portage

chronique. Pour un maximum d'efficacité, l'antibiothérapie doit être débutée au cours des 3 à 4 premiers jours de la phase initiale, mais un traitement plus tardif pour une atteinte sévère reste efficace. Dès la suspicion de la leptospirose, un traitement par la pénicilline G 3MU/6h ou l'ampicilline intra – veineuse 1g/6h doit être entrepris. Chez les patients moins sévèrement atteints, la doxycycline ou l'amoxicilline orale peuvent être utilisées. [1,2,14]

Un traitement symptomatique est habituellement nécessaire et l'équilibration hydro-électrolytiques et dialyse quand cela s'avère nécessaire.

La mortalité est plus élevée chez les patients qui présentent un ictère et une insuffisance rénale oligo – anurique. Le pronostic dépend également de la virulence du sérotype. La plupart des patients récupèrent ne fonction rénale normale dans les 2 mois suivant l'épisode aigu, mais certains patients peuvent garder une insuffisance rénale chronique.

Prévention et contrôle :

La prévention de la leptospirose est basée sur le contrôle des réservoirs hôtes par des moyens de l'hygiène environnementale et personnelle. [13-17] Les mesures de lutte contre la leptospirose devrait comprendre plusieurs éléments :

– Protection des personnes contre la contagion par les moyens disponibles et les méthodes d'hygiène telles que l'éloignement de tout contact humain direct et indirect avec l'urine des animaux. Les travailleurs d'agriculture et du bétail doivent porter des chaussures en caoutchouc et des gants imperméables. En cas de coupures ou de l'abrasion sur les membres inférieurs du corps, le travailleur doit appliquer un antiseptique local par exemple, bétadine. [16-18]

– Education pour la santé : la principale mesure de prévention de la leptospirose est de faire connaître la maladie et les moyens de prévention grâce à l'organisation de campagnes d'enseignement intensif au profit des populations les plus touchées.

– Vaccination des animaux : les vaccins contre les leptospires confèrent une durée limitée de l'immunité. Des rappels sont nécessaires tous les un à deux ans. La vaccination doit cependant être très sélective et utilisés que

dans des situations endémiques ayant forte incidence de la leptospirose. Le vaccin doit contenir les sérotypes dominants locaux. Bien que cela empêche la maladie, il ne protège pas nécessairement contre l'infection et l'excrétion rénale. [16,17]

– Lutte contre les rongeurs : il est établi hors de tout doute que les rongeurs sont les principaux réservoirs de la bactérie interrogans *Leptospira* avec plus de 200 sérotypes. Dans les régions endémiques de la leptospirose, des mesures de dératisation et de lutte contre les rongeurs sont nécessaires. [4]

– Cartographie des masses d'eau pour établir un système de drainage adéquat :

La cartographie des masses d'eau et les activités humaines dans les zones inondées devraient être effectuée. Cela aidera à identifier la population à risque élevé. Les agriculteurs peuvent être instruits pour drainer l'urine de l'étable dans une fosse, au lieu de laisser les organismes infestant contenus dans l'urine se mélanger avec de l'eau (rivières, étangs, etc)

– Evaluation de l'impact sanitaire des projets de développement :

Evaluation de l'impact sur la santé doit être obligatoire pour tous les projets de développement.

– La leptospirose devrait être une maladie à déclaration obligatoire dans tous les états d'endémie.

– Chimio-prophylaxie :

Au cours de la saison de transmission de pointe,

une antibio – prophylaxie peut être prescrite à base de Doxycycline 200 mg une fois par semaine aux travailleurs agricoles (par exemple, les travailleurs de bétail, nettoyage de canaux d'irrigation, pêcheurs,...), La chimio-prophylaxie ne devrait pas être prolongé pendant plus de six semaines. [14-18]

Complications: formes graves en cas de terrain débilisé, alcoolique l'atteinte est alors multi-viscérale grave avec hémorragies, insuffisance rénale, détresse respiratoire, coagulation intra-vasculaire disséminée .

la mortalité globale de la leptospirose est de 4-5% .

Evolution

L'évolution généralement bénigne, il est probable qu'une partie des formes traitées après le 5^{ème} j guérissent spontanément.

Conclusion

La leptospirose est une maladie infectieuse fréquente, responsable de complications graves, dominées par l'insuffisance rénale. C'est une maladie qui requiert une prise en charge précoce et adaptée. La prévention reste le meilleur moyen de lutte contre la maladie.

Références

1. T. Hannedouche. Néphropathie interstitielle aigue de la leptospirose. Nephrohus learning 2000. mise à jour 2010.
2. P. Houpihan et al. Leptosiroses. Encyclopédie médico-chirurgicale 2002.(8-039Q10)
3. D. Postic et al. Leptosiroses. Encyclopédie médico – chirurgicale 2004 (90-05-0205)
4. D. Laurent et al. La leptospirose: étude clinique et biologique à propos de 11 cas. Médecine et maladie infectieuse 2004 ; vol 34, n° 1 : 42 – 7.
5. Renal dysfunction in leptospirosis. Nature Clinical Practice Nephrology. déc 2006.
6. Yang et al. Leptospirosis and renal disease. Kidney International. 2007;72: 918-925
7. S. Faine. et al. Leptospira and leptospirosis, Second Edition. Medisci Press, (2000) Melbourne, Australia
8. G. Hazart et al. La leptospirose canine en France : étude rétrospective de 37 cas Pratique Médicale et Chirurgicale de l'animal de compagnie 2010 ; Vol. 45 : 59-64
9. A. Touyar et al. Profil épidémiologique de la leptospirose, à propos de 84 cas Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 2009 ; Volume 57 : S57
10. A. Nardone et al. Les facteurs de risque de leptospirose en France : une étude cas-témoins nationale (1999). Médecine et Maladies Infectieuses 2001 ; Vol. 31, Sup. 2 : 285-87
11. J.M. Ragnaud et al. Aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutifs de la leptospirose : à propos de 30 observations recueillies en Aquitaine La Revue de Médecine Interne 1994 ; Volume 15 : 452-459
12. B. Dell'isola et al. Diagnostic biologique de la leptospirose par PCR (polymerase chain reaction) La Revue de Médecine Interne 1993 ; Volume 14 : 805-806
13. O. Schlosser et al. Prévention de la leptospirose en milieu professionnel : réflexion à propos d'un cas. Archives des maladies professionnelles et de l'environnement 1999 ; vol 62 : 112.
14. P. Perolat et al. Le point sur le concepts thérapeutiques actuels dans les traitements et la prévention des léptospiroses. Antibiotiques 1999 ; Vol 1 n° 3 : 135.
15. C. Argote et al. Leptospirose anictérique à leptospira ictéro-hémorragique avec atteinte méningée et complication pulmonaire chez un patient de 30 ans. Journal Européen des Urgences 2002 ; Vol 15 N° 4 : 221 – 223.
16. Council of Europe (2002). Monograph 01/2002:0447: Leptospira vaccine for veterinary use. In: European Pharmacopoeia, Fourth Edition. Editions of the Council of Europe, Strasbourg, France, p. 2270
17. Guidelines for Prevention and Control of Leptospirosis. National Institute of Communicable Diseases (Directorate General of Health Services) 22-sham nath marg, delhi - 110 054 (2006)