

La leptospirose : où en est-on ?

AUTEUR :

V. Caron, département Études et assistance médicales, INRS

Cet article annule et remplace celui paru en 2009 sous la référence TP 8.

EN
RÉSUMÉ

La leptospirose est une maladie due à des leptospires, bactéries aérobies du genre *Leptospira*. C'est la maladie zoonotique la plus répandue dans le monde en raison du grand nombre de réservoirs, mammifères sauvages et domestiques, qui peuvent être porteurs de la bactérie. L'homme est un hôte occasionnel. Les moyens de prévention reposent sur des actions au niveau du réservoir animal et sur la rupture de la chaîne de transmission à l'homme.

MOTS CLÉS
Leptospirose /
Zoonose



© MARIO7/BANQUE D'IMAGES 123RF

LES LEPTOSPIRES

La leptospirose est due à des bactéries leptospires qui sont des bactéries spiralées appartenant au phylum (embranchement) des spirochètes, du genre *Leptospira*. Elles possèdent un organe locomoteur interne, les flagelles (endoflagelles). Le genre *Leptospira* comprend aujourd'hui 35 espèces identifiées, dont 13 pathogènes, et plus de 300 sérovars regroupés en une trentaine de sérogroupe. Les leptospires pathogènes sont responsables de la leptospirose, zoonose de répartition mondiale où l'homme est un hôte occasionnel dans un cycle impliquant des animaux sauvages et domestiques. Tous les sérovars de *Leptospira interrogans* sont classés dans le

groupe 2 des agents biologiques pathogènes [1].

Ces bactéries peuvent être divisées en trois groupes : saprophytes, pathogènes et un groupe intermédiaire pour lequel la pathogénicité n'est pas démontrée. Elles sont aussi classées en sérovars puis sérogroupe (classification phénotypique et non génotypique) [2]. Le nombre de sérovars authentifiés augmente régulièrement [3]. Certains sérovars ont une spécificité d'hôte comme *Leptospira interrogans canicola* chez le chien, réservoir principal mais non exclusif, d'autres espèces pouvant y être réceptives [4] (par exemple des infections à *L. interrogans canicola* sont retrouvées chez l'homme, les bovins et les porcs) [5]. D'autres sérovars sont ubiquitaires comme *L. interrogans icterohaemorrhagiae*

1. La réceptivité à un agent biologique est la capacité d'une espèce animale à l'héberger sans forcément développer de symptômes.

La leptospirose : où en est-on ?

ou *L. interrogans grippityphosa* et sont retrouvés aussi bien chez l'homme que chez plusieurs espèces animales.

La survenue, en 2016, d'un cluster chez des kayakistes illustre bien cette diversité des sérovars. Des cas de leptospirose à *L. interrogans grippityphosa* ont été retrouvés chez les kayakistes, alors que chez des rongeurs et autres petits mammifères prélevés sur les berges environnantes, il a été retrouvé l'espèce *L. interrogans* (2 sérogroupes : *sejroë* et *australis*). Chez une seule souris, il a été retrouvé un test de microagglutination (MAT) positif à *L. interrogans grippityphosa*. À noter que les troupeaux proches de la rivière n'ont pas été testés [6].

La survie des leptospires est néanmoins étroitement liée aux écosystèmes : présence d'eau douce, conditions de température et d'humidité, pluviométrie. En effet, les leptospires survivent d'autant mieux dans la nature que le milieu leur est favorable : humidité, température entre 20 ° et 30 °C, zones ombragées, abritées des rayons ultraviolets (berges). La survie dans le milieu extérieur peut durer de plusieurs jours à plusieurs mois selon que ces conditions sont ou non réunies.

MALADIE ANIMALE

ESPÈCES RÉCEPTIVES ET ESPÈCES SENSIBLES

Tous les mammifères sont réceptifs.

Seules certaines espèces sont sensibles² : animaux de rente (vaches, porcs), de compagnie (chiens) et de loisirs (chevaux), certaines espèces sauvages.

D'autres espèces sont réceptives (et excrétrices *via* les urines) mais peu ou pas sensibles. C'est le cas des

rongeurs par exemple, rats, ragondins, rats musqués et souris.

Bien que réceptifs, la sensibilité de la plupart des mammifères sauvages (castors, renards, hérissons, martres, fouines, belettes, putois d'Europe) n'est pas connue à ce jour.

ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

En France métropolitaine, les sérovars les plus représentés chez les animaux, sont, toutes espèces confondues, *L. interrogans icterohaemorrhagiae*, *grippityphosa*, *australis* et *sejroë*.

ANIMAUX DOMESTIQUES (DE RENTE, DE LOISIRS ET DE COMPAGNIE)

En 2003, une étude en métropole montrait une prévalence sérologique, tous sérovars confondus, de 14,2 % chez les bovins, 18 % chez les porcs, 43 % chez les chevaux et de 80 % chez les chiens du fait de leur vaccination contre les sérovars *L. interrogans icterohaemorrhagiae* et *canicola* [7]. L'auteur faisait remarquer cependant que les taux de prévalence chez les animaux sont difficiles à établir. Ainsi, chez les bovins par exemple, animaux réceptifs et sensibles, la circulation est difficile à appréhender du fait de signes souvent infracliniques, et la maladie peut s'entretenir dans les troupeaux indépendamment de la faune sauvage.

Une étude rétrospective 2008-2011 a été menée sur des bovins et des chiens ayant présenté des signes cliniques évocateurs. Les résultats suggèrent une infection chez les bovins de 43 % par *L. interrogans australis*, 33 % par *L. interrogans sejroë*, et de 17 % par *L. interrogans grippityphosa*. Une majorité d'infection (67 %) par *L. interrogans australis* était également retrouvée chez les chiens [5, 8].

FAUNE SAUVAGE

La leptospirose est surtout connue chez les rongeurs mais peu dans le reste de la faune sauvage. Le rat sauvage (*Rattus spp.*) est identifié depuis longtemps comme porteur et propagateur de *L. interrogans icterohaemorrhagiae* et les espèces murines jouent un rôle dans la persistance de ces souches. Les rongeurs aquatiques (rats musqués ou ragondins) semblent être également vecteurs de la maladie dans les milieux aquatiques. Dans une étude faite en 2020 dans l'ouest de la France, les sérogroupes *L. interrogans australis* et *L. interrogans grippityphosa* ont été retrouvés en majorité chez ces deux espèces [9].

MALADIE CHEZ L'ANIMAL

La transmission chez l'animal se fait par le contact des muqueuses ou de la peau, quand celle-ci présente des lésions, avec de l'eau douce, un sol ou un environnement contaminé par les urines d'animaux infectés. La transmission peut se faire directement avec les fluides biologiques contaminés (principalement l'urine) des animaux infectés. Cependant, les leptospires survivant plusieurs semaines dans l'eau douce, le contact avec un environnement souillé est le mode de transmission le plus fréquent.

Chez le chien, les troubles hépatorénaux provoquent fréquemment la mort en quelques jours en l'absence d'un traitement antibiotique précoce. Des formes pulmonaires hémorragiques sont également décrites. Chez les bovins, les porcs et les chevaux, il s'agit essentiellement de troubles de la reproduction (avortements et troubles de la fertilité), avec parfois une atteinte du foie et des reins. Chez les rongeurs, il n'y a pas de signe clinique décrit. Du fait de la colonisation

² La sensibilité est la capacité d'une espèce animale réceptive à exprimer des signes cliniques et/ou des lésions dues à l'agent biologique.

des voies urinaires par la bactérie, toutes ces espèces, réceptives et/ou sensibles, sont excrétrices *via* leurs urines. Cette élimination dure d'autant plus longtemps que l'animal est peu sensible, celui-ci devient ainsi un réservoir de choix comme certains rongeurs. Cependant, le portage rénal varie en fonction des animaux [9].

MALADIE CHEZ L'HOMME

ÉPIDÉMIOLOGIE CHEZ L'HOMME

En France métropolitaine, les sérovars les plus fréquemment rencontrés chez l'homme sont *L. interrogans icterohaemorrhagiae* (un tiers des cas en moyenne), *L. interrogans sejroë*, *L. interrogans grippotyphosa*, *L. interrogans australis*. Néanmoins la répartition entre les différents sérovars varie selon les régions et les années [10]. Cependant, depuis 2014, le remplacement des tests de microagglutination (MAT) par des tests Elisa IgM dans la plupart des laboratoires de diagnostic ne permet plus l'identification de toutes les souches. Seuls les prélèvements envoyés au Centre national de référence (CNR) où les MAT sont encore réalisés permettent de le faire.

Depuis 2014, des incidences annuelles supérieures à 0,9 cas pour 100 000 habitants sont observées en France métropolitaine, nettement supérieures aux incidences estimées antérieures qui variaient entre 0,3 cas pour 100 000 habitants et 0,6 cas pour 100 000 habitants auparavant ([tableau I](#)). Dans les territoires ultramarins, l'incidence est de 10 fois (Guyane) à plus de 75 fois (Polynésie française) plus élevée par rapport à la métropole en 2018. Les raisons de cette aug-

mentation d'incidence ne sont pas clairement identifiées et sont probablement multiples : réchauffement climatique, notamment hiver plus doux, propice à des conditions de survie plus favorables de la bactérie dans l'environnement, augmentation des activités à risque (baignade, sports d'eau douce...), possible augmentation de la population de rongeurs... L'utilisation des tests commerciaux Elisa, plus facile d'accès et remboursés à partir de 2014, est aussi à prendre en compte.

Le nombre de cas recensés varie en fonction des régions et des saisons. La saisonnalité de la maladie est liée, à la fois, à la concentration de leptospires dans l'eau et aux habitudes de baignade en été. En France métropolitaine, le maximum de cas est retrouvé par le CNR en août et septembre.

↓ [Tableau I](#)

► NOMBRE ET INCIDENCE ANNUELLE DES CAS DE LEPTOSPIROSE IDENTIFIÉS PAR LE CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE (CNR) DE 2006 À 2020 EN FRANCE MÉTROPOLITAINE D'APRÈS [11]

Année	Nombre de cas	Incidence pour 100 000 habitants
2006	186	0,3
2007	327	0,52
2008	341	0,55
2009	197	0,32
2010	281	0,45
2011	230	0,37
2012	347	0,56
2013	385	0,60
2014	628	0,98
2015	631	0,99
2016	592	0,93
2017	602	0,95
2018	597	0,92
2019	676	1,05
2020	450	0,71

MALADIE CHEZ L'HOMME

L'homme est un hôte accidentel de la bactérie. La contamination humaine est rarement liée au contact direct avec les animaux malades et leurs urines. Comme pour les animaux, elle est plutôt le fait d'un contact avec un environnement souillé par les urines (eau, terre humide...) contenant des leptospires. Elle se fait par contact des muqueuses ou de la peau lésée ou plus souvent ayant macérée. La salive des animaux n'est pas contaminante.

L'incubation peut durer de 7 à 12 jours (extrêmes 2 à 21 jours) [2, 12]. Il n'y a pas de tableau clinique spécifique en fonction des sérovars, cependant *L. interrogans icterohaemorrhagiae* est l'agent responsable de la majorité des formes les plus sévères.

La leptospirose : où en est-on ?

La forme pseudogrippale est la plus fréquente. Elle associe une fièvre élevée, des céphalées, des myalgies, des arthralgies, signes qui peuvent régresser en quelques jours et parfois réapparaître, avec des signes méningés.

La forme pluriviscérale, biphasique, débute par un syndrome pseudogrippal puis apparaissent des manifestations viscérales : atteinte hépatique avec ictère, insuffisance rénale (50 à 70 % des cas), manifestations hémorragiques (2/3 des cas) avec thrombopénie, épisode de congestion oculaire régressive, pneumopathie avec infiltrats réticulo-nodulaires bilatéraux à la radiographie pulmonaire.

Le diagnostic se fait sur les examens biologiques. Des tests moléculaires ou sérologiques sont disponibles. De façon précoce, une recherche de leptospires dans le sérum peut être réalisée par PCR (*polymerase chain reaction*). Plus tard (à partir du 5^e jour), des tests à la recherche d'anticorps spécifiques peuvent être réalisés : Elisa IGM, test de microagglutination (MAT)... Seul le MAT permet de faire une recherche qualitative de sérovar [2, 4].

La mise sous traitement antibiotique précoce améliore le pronostic [2].

QU'EN EST-IL DES RISQUES PROFESSIONNELS ?

Les activités professionnelles à risque d'exposition sont celles mettant les travailleurs en contact direct avec des animaux infectés ou leur environnement souillé, contaminé par des leptospires. Classiquement, sont concernés les égoutiers mais aussi, par exemple pour certaines tâches, les personnels de station d'épuration. Par ailleurs, peuvent

aussi être concernées les personnels d'activités en eaux douces ou d'entretien des canaux et des berges, des voies navigables, les employés de voirie, les pisciculteurs, les gardes-pêche ainsi que les plongeurs et les professionnels des activités nautiques en milieu naturel ou des travaux d'assistance, de secours et de sauvetage en milieu aquatique naturel. Enfin, sont aussi concernés les professionnels en contact avec des animaux infectés (chiens, bovins, renards, sangliers) ou leur environnement souillé (agriculteurs, vétérinaires, personnels des laboratoires vétérinaires...) [13].

Les enquêtes prenant en compte la profession des personnes atteintes de leptospirose sont rares. Une étude ancienne trouve une séroprévalence de près de 30 % chez les agents d'entretien des voies navigables en Loire-Atlantique [14].

Une étude rétrospective, menée par Santé Publique France, explore 46 cas de leptospirose diagnostiqués en Normandie sur la période 2010-2014. Plusieurs types d'expositions potentiellement à risque ont été recherchés : expositions dans le cadre d'une activité dite récréative, expositions aux animaux et expositions professionnelles. La moitié des personnes retenues déclarait exercer une profession (24) et, parmi celles-ci, 13 exerçaient une profession potentiellement exposante décrite plus haut. Ces résultats semblent montrer que ces professions sont à risque d'exposition et notamment les agriculteurs. Cependant, on ne peut exclure une activité récréative comme source d'exposition à un réservoir, puisqu'une grande majorité d'entre eux (autour de 70 %) avait pratiqué une activité en plein air (jardinage, activité en milieu aquatique...). Par ailleurs, les auteurs font remarquer que la présence majoritaire de *grippotyphosa*

chez ces 46 cas et des activités récréatives spécifiques à la région sont des caractéristiques qui ne sont pas retrouvées au niveau national [15].

Une autre étude rétrospective s'intéresse à la répartition des secteurs professionnels à risque d'exposition chez les 3 253 cas de leptospirose diagnostiqués en France par le CNR entre 2007 et 2017. Les cas retenus (informations exploitables concernant la profession) représentent 397 personnes dont 197 relèvent de professions dites « à risque d'exposition ». Les secteurs les plus représentés sont l'agriculture-élevage (55 cas/197) et les bâtiment et travaux publics (44/197). Cependant, les auteurs signalent de nombreux biais : remplissage incomplet de la fiche de renseignements, faible effectif, cas uniquement diagnostiqués par le CNR. Néanmoins, ces résultats identifient les secteurs de l'agriculture-élevage et du BTP comme devant bénéficier d'une évaluation de risque tenant compte de l'exposition à la leptospirose et d'une prévention adaptée. Les animateurs de loisirs aquatiques doivent également être considérés comme à risque d'exposition [16].

À noter que les rapports du CNR les plus récents ne rapportent pas les professions des cas diagnostiqués. De plus, ces études épidémiologiques prennent difficilement en compte les expositions extraprofessionnelles liées aux activités de loisir.

Outremer, on distingue les activités à risque « humides » (qui concernent le travail dans les bananeraies par exemple) où le risque est lié à un environnement contaminé, et les activités sèches (coupe de la canne à sucre) où le risque est lié aux plaies occasionnées par le travail dans un milieu où les petits rongeurs pullulent [17].

MESURES DE PRÉVENTION

De nombreuses mesures de prévention, en fonction des situations, peuvent être mises en place afin de réduire le risque d'exposition aux leptospires notamment :

Actions au niveau du réservoir :

- lutte contre les rongeurs (dératisation, élimination des sources de nourritures et d'abris, stockage des détritiques dans des contenants fermés) ;
- drainage des prairies humides, élimination des eaux stagnantes ;
- surveillance sanitaire des élevages (notamment déclaration et gestion des avortements) ;
- vaccination animale en fonction des espèces ;
- isolement des animaux d'élevage malades et mise en place d'un traitement curatif (si conservation des animaux).

Action au niveau de la transmission :

- limitation des contacts avec des eaux douces dans des zones fréquentées par des rongeurs ;
- éviter tout contact direct avec un animal sauvage, qu'il soit vivant ou mort ;
- transport des déchets et cadavres dans une enveloppe ou un sac, étanches et étiquetés. Les services d'équarrissage doivent être informés en cas d'infection dans l'élevage ;
- port de gants résistants et étanches avec des manches longues ;
- bottes, cuissardes ou combinaison imperméable, voire lunettes anti-projection en fonction de l'activité ;
- se laver à l'eau potable et au savon ;
- désinfection à l'aide d'une solution antiseptique de toute plaie ou égratignure, qui doit être ensuite

protégée par un pansement imperméable ;

- rinçage immédiat à l'eau potable en cas de projection d'eau dans les yeux.

Il est donc indispensable de mettre en place des moyens d'hygiène appropriés, notamment, mise à disposition d'eau potable (prévoir réserve d'eau potable sur chantier ou embarquée), savon, moyens d'essuyage à usage unique.

SUIVI DE L'ÉTAT DE SANTÉ

INFORMATION ET FORMATION

L'information et la formation des salariés potentiellement exposés est essentielle afin de pouvoir mettre en place une prise en charge précoce de la maladie le cas échéant. Elle sera renouvelée lors de chaque visite de santé au travail.

VACCINATION

Il existe en France un vaccin, dirigé contre le sérovar *L. interrogans icterohaemorrhagiae*. Ce vaccin a été mis au point pour les égoutiers de la Ville de Paris pour lesquels l'exposition à *L. interrogans icterohaemorrhagiae* dans les eaux usées était liée à la présence de *Rattus rattus* et *Rattus norvegicus* [2]. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) indique qu'une protection croisée entre les sérovares *icterohaemorrhagiae* et *copenhageni* a été démontrée par des données précliniques [18]. L'administration en deux injections à 15 jours d'intervalle avec rappel tous les deux ans rend la compliance des salariés difficile. La France est le seul pays européen à proposer une vaccination. D'autres pays ont axé leurs stratégies préventives

sur la prise en charge précoce des cas ou la vaccination du bétail par exemple. Même si certaines professions peuvent être concernées par le risque d'exposition à la leptospirose, la vaccination ne sera pas systématique. Dans tous les cas, elle ne dispense pas de la mise en place et du respect des mesures de prévention collective et individuelle. Elle sera proposée au cas par cas par le médecin du travail en fonction de l'évaluation du risque d'exposition, selon les spécificités du poste (notamment en tenant compte des contacts avec des animaux préférentiellement porteurs d'autres sérovares que celui contenu dans le vaccin) et les tâches effectuées, et en tenant compte également des mesures de prévention collective et individuelle mises en place.

La leptospirose est une maladie professionnelle reconnue aux deux régimes, général (tableau n° 19 A) et agricole (tableau n° 5), quel que soit le sérovar et pour des listes limitatives de travaux.

CONCLUSION

La leptospirose est l'une des zoonoses les plus répandues dans le monde. En France, l'incidence augmente progressivement sans que les causes soient précisément identifiées. Comme pour toutes les zoonoses, la répartition géographique est liée aux écosystèmes, aussi bien facteurs environnementaux que présence animale.

La variété des sérogroupes et la diversité des réservoirs animaux accroissent la difficulté de surveillance et de prévention.

Il est difficile de rattacher les cas diagnostiqués à la seule activité professionnelle. Néanmoins, pour

La leptospirose : où en est-on ?

certaines professions, l'exposition à un milieu contaminé où le contact avec des animaux est notoire, le risque doit être pris en considération et les salariés protégés. Le diagnostic précoce est essentiel et

le traitement améliore le pronostic. La prévention repose avant tout sur la mise en place de mesures collectives et individuelles parfois simples. La vaccination humaine ne doit être proposée qu'après une

évaluation rigoureuse des risques. La vaccination des animaux domestiques est aussi une voie possible pour agir sur le réservoir.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | Arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes. In: Légifrance. Ministère du Travail, de l'Emploi et de l'Insertion, 2021 (<https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044454319>).
- 2 | BOURHY P, EPELBOIN L, PICARDEAU M - Leptospirose. Encyclopédie médico-chirurgicale. Maladies Infectieuses 8-039-Q-10. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS ; 2020 : 14 p.
- 3 | KO AI, GOARANT C, PICARDEAU M - Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nat Rev Microbiol*. 2009 ; 7 (10) : 736-47.
- 4 | BOURHY P, SEPTFONS A, PICARDEAU M - Diagnostic, surveillance et épidémiologie de la leptospirose en France. *Feuill Biol*. 2017 ; 339 : 62-67.
- 5 | AYRAL FC, BICOUT DJ, PEREIRA H, ARTOIS M ET AL. - Distribution of Leptospira serogroups in cattle herds and dogs in France. *Am J Trop Med Hyg*. 2014 ; 91 (4) : 756-59.
- 6 | GUILLOIS Y, BOURHY P, AYRAL F, PIVETTE M ET AL. - An outbreak of leptospirosis among kayakers in Brittany, North-West France, 2016. *Euro Surveill*. 2018 ; 23 (48) : 1700848.
- 7 | ANDRÉ-FONTAINE G - Leptospiroses animales. *Bull Épidémiol AFSSA*. 2004 ; 12 : 1-3.
- 8 | AYRAL F, GAZSO F, CRESPIN L, CAPPELLE J ET AL. - Leptospira, élevages et écosystèmes : ce que les données de laboratoire nous disent. *Bull Acad Vét Fr*. 2018 ; 171 (3) : 167-70.
- 9 | AYRAL F, KODJO A, GUÉDON G, BOUÉ F ET AL. - Les rats musqués sont de plus grands porteurs de Leptospira pathogène que les ragondins dans les écosystèmes aux climats tempérés. *PLoS ONE*. 2020 ; 15 (2) : e0228577 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228577>).
- 10 | PICARDEAU M, BOURHY P - Rapports d'activité du Centre national de référence (CNR) de la leptospirose. Rapport annuel d'activité. Année d'exercice 2018. Institut Pasteur, 2019 (<https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/leptospirose/rapports-d-activite>).
- 11 | Leptospirose : données. Santé publique France, 2021 (<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/leptospirose/donnees/#tabs>).
- 12 | Leptospirose. In: EFICATT. INRS, 2015 (https://www.inrs.fr/publications/bdd/eficatt/fiche.html?refINRS=EFICATT_Leptospirose).
- 13 | Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose. Rapport présenté et adopté lors de la séance du CSHPF du 18 mars 2005. Haut Conseil de la Santé publique (HCSP), Santé publique France, 2005 (<https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapports?clef=13&clefr=124>).
- 14 | PESLERBE F, ANDRÉ-FONTAINE G, GANIÈRE JP - Prévalence sérologique de la leptospirose chez le personnel d'entretien des voies navigables en Loire-Atlantique et Maine-et-Loire. *Arch Mal Prof Méd Trav*. 1992 ; 53 (1) : 54-56.
- 15 | WATRIN M - Étude descriptive des cas de leptospirose diagnostiqués en Normandie sur la période 2010-2014. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire (InVS) ; 2016 : 28 p.
- 16 | DURFORT C, BOURÉE P, SALMON D - Répartition des secteurs professionnels à risque d'exposition chez les cas de leptospirose diagnostiqués en France entre 2007 et 2017. *Arch Mal Prof Environ*. 2020 ; 81 (1) : 3-12.
- 17 | Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque. Scéance du 18 mars 2005. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, Direction générale de la Santé, 2005 (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64175998&typedoc=R>).
- 18 | Spirolet. In: Base de données publique des médicaments. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), 2021 (<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64175998&typedoc=R>).