

Prévention des infections périopératoires en orthopédie: le rôle du médecin généraliste

Pr OLIVIER BORENS^a, Drs ÉRIC THEIN^a, CHRISTOPHE TISSOT^a et ANNE-SOPHIE BRUNEL^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 2164-7

La chirurgie prothétique est une chirurgie dont l'impact est extrêmement favorable pour nos patients souffrant d'une arthrose. Malgré des progrès considérables pour diminuer le taux d'infections postopératoires, cette complication grave survient dans encore environ 2% des cas. La prévention joue un rôle très important pour diminuer l'incidence de ces infections, à la fois en pré, péri et postopératoire. Le chirurgien et le médecin traitant doivent connaître, rechercher et prendre en charge les facteurs de risque connus d'infection avant toute chirurgie orthopédique. Les principaux facteurs de risque souvent modifiables comme les hyperglycémies, les anémies et la dénutrition seront discutés dans cet article.

Prevention of perioperative infections in orthopaedic surgery – Role of general practitioner

Total joint replacement comes with a high success rate and has been shown to have a very positive impact on our patients suffering from arthritis. Against all efforts about 2% of our patients will suffer an implant related infection. As the treatment of infected arthroplasties is difficult and expensive the knowledge of risk factors is becoming more and more important for the treatment team in order to improve our preventive measures. Prevention must be performed pre-, intra- and postoperatively. Preoperative optimization of blood sugar levels, nutritional status and correction of general anaemia for example are paramount and the general practitioner as well as the surgeon should be aware of these and other modifiable risk factors in order to operate on the patient in the best possible conditions.

INTRODUCTION

La mise en place d'une prothèse totale articulaire est une intervention fréquente et couronnée d'un énorme succès, améliorant considérablement la qualité de vie de nos patients qui souffrent d'arthrose. Depuis des années, le nombre total de prothèses articulaires implantées ne cesse de croître avec près de quarante mille prothèses totales implantées chaque année en Suisse (genou, hanche, épaule, cheville).

Une des complications redoutées est une infection de la prothèse, survenant dans environ 2% des cas,¹ car les consé-

quences sont très importantes, à la fois pour le patient, le chirurgien, l'hôpital et notre système sanitaire. Tout doit donc être mis en œuvre pour limiter la survenue d'infections et ce n'est qu'en s'occupant des facteurs de risque en préopératoire, intraopératoire et postopératoire que nous pourrions diminuer l'incidence de celles-ci. Alors que certains facteurs de risque ne sont pas modifiables, comme l'âge du patient et la gravité de l'atteinte arthrosique, d'autres le sont et il y a un réel intérêt à les rechercher avant une chirurgie électorale afin de les contrôler pour diminuer l'incidence de ces infections. L'obésité, le diabète et la polyarthrite rhumatoïde sont des maladies chroniques qui augmentent significativement le risque de développer une infection prothétique. Mais beaucoup d'autres pathologies ont une influence directe sur l'incidence de ces infections: la coagulopathie, l'anémie préopératoire, l'insuffisance cardiaque, les maladies pulmonaires chroniques, les psychoses, les problèmes vasculaires périphériques, etc. La plupart peuvent être en partie améliorées avant une chirurgie orthopédique électorale. C'est la raison pour laquelle la bonne connaissance de tous ces facteurs de risque par les médecins généralistes est indispensable, car ils peuvent être d'une grande aide dans la préparation d'un patient avant une chirurgie orthopédique. Le but de cet article est de passer en revue les facteurs de risque d'infections de prothèses articulaires et de proposer des stratégies de prévention d'infections.

OBÉSITÉ

L'obésité est un problème majeur de santé publique avec une prévalence mondiale qui ne cesse d'augmenter. Même si la situation en Suisse est actuellement moins grave qu'aux Etats-Unis, de plus en plus de patients souffrent de coxarthrose et gonarthrose secondaires à la surcharge pondérale. Il a été démontré dans de nombreuses études que les patients avec une obésité morbide (index de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m²) ont plus de risques d'avoir une infection de prothèse, et ce de façon exponentielle dans 2 études:^{2,3} un IMC > 40 kg/m² multiplie ce risque par 3,3 et un IMC > 50 kg/m² par 21. Cependant, la survenue d'une infection de prothèse chez un patient obèse est le plus souvent favorisée par d'autres comorbidités concomitantes, comme le diabète, l'insuffisance cardiaque et l'hypertension.⁴ De façon paradoxale, certains patients présentent une dénutrition malgré leur obésité, ce qui augmente de façon considérable l'incidence de ces infections.⁴ D'autres facteurs périopératoires et postopératoires semblent aussi majorer le risque infectieux chez les patients obèses: une durée opératoire prolongée, des

^a Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur, Département de l'appareil locomoteur, ^b Service de maladies infectieuses, Département de médecine interne CHUV, 1011 Lausanne
olivier.borens@chuv.ch | olivier.borens@chuv.ch | eric.thein@chuv.ch
christophe.tissot@chuv.ch | anne-sophie.brunel@chuv.ch

tractions importantes sur les parties molles par les écarteurs et/ou un nombre élevé de transfusions sanguines, une cicatrisation difficile, la formation d'un hématome ou un écoulement cicatriciel prolongé.^{2,3}

Idéalement, les patients obèses devraient avoir une prise en charge nutritionnelle préopératoire pour s'assurer de l'absence de dénutrition et surtout pour les aider à maigrir. Pendant des années, les orthopédistes expliquaient à leurs patients qu'une perte significative de poids était nécessaire avant la mise en place d'une prothèse, mais seulement un faible nombre de patients réussissaient, ce qui les condamnait à des douleurs chroniques lorsque la chirurgie était refusée. Actuellement, la mise en place d'une prothèse articulaire est possible pour des patients avec un IMC inférieur à 40 kg/m², et jusqu'à 50 kg/m² en cas de suivi par un nutritionniste, mais cette intervention chirurgicale est déconseillée en cas d'IMC supérieur à 50 kg/m².⁵

DÉNUTRITION

La dénutrition est un problème fréquent et récurrent chez les patients, surtout en géro-traumatologie, mais aussi en chirurgie prothétique élektive; elle doit donc être recherchée. Elle se définit par un taux d'albumine sérique inférieur à 3,5 g/dl, de transferrine sérique inférieur à 200 mg/dl, une préalbumine inférieure à 15 mg/dl et un taux de lymphocytes inférieur à 1500/mm³.³ Du point de vue physiopathologique, la synthèse de collagène et de protéoglycanes est altérée lors de dénutrition, ce qui entraîne un défaut de cicatrisation et par conséquent une augmentation du risque infectieux.⁶ Selon Greene et coll.,⁶ une évaluation nutritionnelle préopératoire est indispensable par des moyens simples, comme le score de Kondrup,⁷ afin de mettre en place une supplémentation calorique, protéique, vitaminique et de minéraux avant la chirurgie. Il est souhaitable de demander un avis spécialisé aux nutritionnistes pour optimiser les quantités administrées.

HYPERGLYCÉMIE ET DIABÈTE NON CONTRÔLÉ

Le diabète est une maladie ubiquitaire dont la prévalence mondiale augmente continuellement depuis des décennies. Le risque de développer une arthrose chez les diabétiques est élevé avec un nombre croissant de patients ayant besoin d'une prothèse. Un nombre important des patients bénéficiant d'une prothèse totale de genou aux Etats-Unis sont diabétiques. Malgré un diabète bien contrôlé, le risque de développer une infection est multiplié par 2 pour les prothèses totales de hanche et par 4 pour les prothèses totales de genou.⁸ Et ce risque augmente encore une fois de façon considérable selon Marchant et coll.⁹ en cas de diabète mal contrôlé (HbA1c > 7%).¹⁰ L'hyperglycémie périopératoire est également un facteur prédictif d'infections postopératoires après une prothèse totale.¹¹ Ce risque infectieux chez les diabétiques semble dû à une diminution de l'oxygénation des tissus mous, mais aussi de la défense antimicrobienne locale secondaire à un défaut de chimiotactisme et de l'adhérence des neutrophiles, une diminution de la phagocytose, de la réponse dépendante des anticorps et du complément ainsi que de l'activité bactéricide intracellulaire.¹² Ces phénomènes entraînent aussi un défaut

de cicatrisation. De plus, il est prouvé que des glycémies élevées augmentaient la formation de biofilms.

Un bon contrôle des glycémies préopératoires paraît donc indispensable pour limiter le risque d'infections de prothèse.¹² Pendant longtemps, le seuil d'HbA1c à 7% était considéré comme idéal, une valeur supérieure à 7% augmentant significativement le risque infectieux. Malheureusement, Lorio et coll.¹³ ont montré que près de 41% des patients diabétiques en attente de prothèse n'arrivaient pas à obtenir une HbA1c inférieure à 7% malgré des efforts considérables. Dans ces situations, une discussion entre le chirurgien orthopédique, le médecin généraliste et le diabétologue semble indispensable en préopératoire pour évaluer les bénéfices/risques d'une telle chirurgie, surtout lorsque le patient diabétique est fortement handicapé par l'atteinte articulaire.

POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Parmi les patients ayant besoin d'une prothèse articulaire, environ 5% souffrent de polyarthrite rhumatoïde. Cette pathologie est considérée comme un facteur de risque indépendant d'infection de prothèse mais la raison n'est pas encore bien connue. Ce risque infectieux apparaît d'autant plus important que les patients reçoivent des traitements immunosuppresseurs et présentent des comorbidités.¹⁴ Parmi les traitements immunosuppresseurs utilisés dans la polyarthrite rhumatoïde, les corticoïdes et des traitements «de fond» (DMARD: Disease modifying antirheumatic drugs) dont le méthotrexate sont fréquemment prescrits. Ce dernier inhibe le TNF α et l'interleukine 6, ce qui augmente le risque de développer une infection. De même, la diminution de la réponse immunitaire locale induite par ces différents médicaments conduit à une altération de la cicatrisation, ce qui augmente également le risque infectieux. Carpenter et coll.¹⁵ ont démontré que l'arrêt transitoire du méthotrexate une semaine avant et après la chirurgie diminue le risque de développer une infection de prothèse de façon considérable. Cependant, ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans une autre étude de Grennan et coll. dans laquelle l'arrêt du méthotrexate deux semaines avant et après l'opération n'avait pas d'influence sur l'incidence d'infection, et les auteurs concluent qu'il ne faut pas interrompre le traitement de méthotrexate.¹⁶ Des biothérapies sont aussi souvent utilisées dans cette maladie, dont les anti-TNF α (étanercept, adalimumab, infliximab) qui inhibent la synthèse du TNF α . Il a été démontré que les facteurs de risque d'infection de prothèse chez ces patients étaient la pose d'une prothèse de moins de 1 an et la dose de corticoïdes prescrite.¹⁷

Malgré une absence de consensus dans la littérature, le groupe d'experts sur les infections articulaires lors d'un consensus meeting international à Philadelphie en 2015 recommande fortement un arrêt des DMARD et/ou des biothérapies avant une chirurgie arthroplastique élektive, après concertation des rhumatologues.

ANÉMIE PRÉOPÉRATOIRE

Selon l'OMS, une anémie est définie comme une hémoglobine inférieure à 12 g/dl chez les femmes et à 13 g/dl chez les

hommes. L'anémie préopératoire est retrouvée fréquemment en chirurgie orthopédique majeure élective (15 à 33%). La cause de ces anémies est souvent carencielle, mais peut être secondaire à une insuffisance rénale ou inflammatoire. Dans une étude de Greenky et coll., une infection prothétique était présente chez 4,3% des patients anémiques contre 2% chez les patients non anémiques parmi 15222 patients ayant bénéficié d'une prothèse totale de genou.¹⁸ L'anémie préopératoire était un facteur de risque indépendant d'infection en analyse multivariée dans cette étude.¹⁸ L'explication la plus probable est que les patients reçoivent plus de transfusions allogéniques en postopératoire, ce qui est clairement associé à une augmentation de risque d'infection postopératoire. Ces anémies peuvent être pourtant facilement corrigées. Il est donc essentiel de faire un bilan biologique environ 4 semaines avant l'opération et, en cas d'anémie, de rechercher une étiologie par des tests complémentaires. Les carences doivent être traitées en associant éventuellement une stimulation de l'érythropoïétine.

MALADIES CARDIOVASCULAIRES

Selon plusieurs études, les maladies cardiovasculaires augmentent le risque infectieux pour les patients après la mise en place d'une prothèse totale. Parmi les pathologies cardiaques, les insuffisances cardiaque, mitrale et l'hypertension pulmonaire sont les facteurs de risque les plus significatifs selon Bozic et coll.¹⁹ La fibrillation auriculaire ainsi que le status postinfarctus cardiaque augmentent également le risque infectieux. Il semble que le risque augmenté de développer une infection chez ces patients soit dû à une anticoagulation agressive dans la plupart des cas. Afin de diminuer le risque infectieux, le cardiologue ainsi que le généraliste devraient évaluer l'indication à une anticoagulation agressive et éventuellement si l'anticoagulation peut être quelque peu adaptée en préopératoire, car ces patients ont aussi plus souvent des saignements prolongés et des problèmes de guérison des cicatrices.²⁰

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Grâce à la dialyse et aux greffes rénales, les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique vivent de plus en plus longtemps et présentent de plus en plus d'arthroses des grandes articulations nécessitant la mise en place d'une prothèse. Chez un patient dialysé, le dépôt de bêta-2-microglobuline amyloïde dans et autour des articulations mène à une destruction articulaire^{21,22} pendant que les patients greffés reçoivent des corticoïdes et/ou des immunosuppresseurs, qui sont des médicaments qui augmentent le risque de développer une nécrose avasculaire de la tête fémorale.^{23,24} Ces patients présentent donc un risque cinq à six fois plus élevé d'avoir besoin d'une prothèse articulaire que la population en générale. Le risque de développer une infection chez les patients hémodialysés est le double de celui des patients transplantés²³ et environ 22% des patients dialysés versus 8% avec transplantation rénale vont présenter une infection de prothèse.

La cause précise pour ce risque n'est pas tout à fait connue mais elle est très probablement multifactorielle. Il s'agit ici de

patients avec de multiples comorbidités qui peuvent mener ensemble à une augmentation du risque.^{23,25} En même temps, le traitement immunosuppresseur chez des patients greffés et l'impact immunosuppresseur lors de l'hémodialyse augmentent la susceptibilité des patients.

NICOTINE

Il est largement connu que l'abus de nicotine mène à une augmentation de la morbidité et mortalité en postopératoire. Le tabagisme induit une vasoconstriction tissulaire et diminue ainsi l'apport d'oxygène, mais aussi l'immunité humorale et cellulaire au niveau du site chirurgical.^{26,27} Ceci est dû aux catécholamines qui provoquent une vasoconstriction et une hypoperfusion, et augmentent également l'agrégation plaquettaire et la formation de thrombus. De plus, des études ont pu montrer que la nicotine et les cigarettes ont un impact négatif sur la fonction immunitaire cellulaire. L'hypoxie au niveau de la cicatrice a également un impact négatif sur la défense contre les pathogènes par les neutrophiles et diminue la réparation tissulaire. Le monoxyde de carbone contenu dans la fumée des cigarettes se lie à l'hémoglobine et produit de la carboxyhémoglobine, ce qui diminue également l'apport d'oxygène dans le tissu opéré. Tout ceci a un effet néfaste sur la cicatrisation et sur la défense locale. Une multitude d'études montrent que les fumeurs actifs présentent un risque élevé de développer une infection au niveau du site opératoire comparé aux non-fumeurs (OR: 1,41; IC 95%: 1,16-1,72)²⁸ et que le risque des fumeurs actifs est nettement plus élevé que chez des anciens fumeurs ou des non-fumeurs. Selon une autre étude, le risque de développer une infection chez les fumeurs actifs est doublé si on compare avec des anciens fumeurs ou des non-fumeurs.²⁹ Tonnesen et coll. ont pu démontrer que l'arrêt de la consommation de nicotine quatre à six semaines avant l'opération mène à une normalisation de la fonction immunitaire et des capacités de cicatrisation.³⁰ Il y a donc un réel intérêt à réduire la consommation de cigarettes ou à l'arrêter totalement pour toutes opérations orthopédiques électives afin de diminuer le risque d'infection de prothèse.

ALCOOL

Une consommation excessive d'alcool, soit supérieure à quarante unités par semaine, augmente considérablement le risque de complications postopératoires telles que les saignements massifs et les infections.³⁰ La consommation régulière d'alcool a un impact négatif sur la réponse immunitaire. Selon Tonnesen et coll.,³⁰ un sevrage quatre semaines avant la chirurgie diminue de façon significative la morbidité postopératoire chez des patients alcooliques.

DÉPRESSION

La dépression est un facteur de risque indépendant d'infection de prothèse totale.¹⁹ Il semble que la dépression et la psychose soient souvent associées à une dénutrition et à une anémie nécessitant des transfusions sanguines, qui elles-mêmes sont d'importants facteurs de risque pour le développement d'une

infection de prothèse.³¹ De même, une dépression semble avoir un effet direct sur le système immunitaire, raison pour laquelle il serait bénéfique d'évaluer l'état psychique chez les patients dépressifs.

CONCLUSION

Ils existent des multiples facteurs de risque pouvant favoriser la survenue d'une infection après mise en place d'une prothèse en orthopédie. La plupart de ces facteurs peuvent être modifiés au moins partiellement. Comme la mise en place d'une prothèse est normalement une intervention chirurgicale électorale, il est primordial que le médecin traitant et l'orthopédiste puissent ensemble améliorer l'état du patient afin de diminuer le risque infectieux. Pour des cas plus complexes, un spécialiste doit être impliqué dans la préparation du patient. Comme règle générale, il faut savoir que la plupart des patients sont généralement en bonne santé mais qu'on peut toujours optimiser des petits détails avant la chirurgie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La préparation optimale du patient recevant une prothèse articulaire peut diminuer le taux d'infections
- La plupart des patients présentent des facteurs de risque modifiables. Il faut les rechercher activement et essayer de les corriger
- Le rôle joué par le médecin traitant est primordial dans la préparation d'un patient en attente d'une prothèse d'une grande articulation. Pour l'amélioration des glycémies, de l'état nutritionnel et le soutien dans le contrôle des dépendances, un suivi de longue haleine peut être nécessaire et dépend beaucoup d'un bon partenariat entre patient et médecin traitant

1 ** Baker RP, Furustrand T, Tafin U, Borens O. Patient-adapted treatment for prosthetic hip joint infection. *Hip Int* 2015;25:316-22.
 2 Patel VP, Walsh M, Sehgal B, et al. Factors associated with prolonged wound drainage after primary total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:33-8.
 3 Zmistowski B, Tetreault MW, Alijanipour P, et al. Recurrent periprosthetic joint infection: Persistent or new infection? *J Arthroplasty* 2013;28:1486-9.
 4 * Arsoy D, Woodcock JA, Lewallen DG, Trousdale RT. Outcomes and complications following total hip arthroplasty in the super-obese patient, BMI > 50. *J Arthroplasty* 2014;29:1899-905.
 5 Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the international Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J* 2013;95-B:1450-2.
 6 ** Greene KA, Wilde AH, Stulberg BN. Preoperative nutritional status of total joint patients. Relationship to postoperative wound complications. *J Arthroplasty* 1991;6:321-5.
 7 * Grolmund Berset D, Dehlavi M, Borens O, Coti Bertrand P. Traumatologie de la personne âgée: une urgence nutritionnelle? *Nutr Clin* 2009;23:129-32.
 8 ** Jansen E, Nevalainen P, Eskelinen A, et al. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: A single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94:e101.

9 Marchant MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:1621-9.
 10 Daines BK, Dennis DA, Amann S. Infection prevention in total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23:356-64.
 11 * Mraovic B, Suh D, Jacovides C, Parvizi J. Perioperative hyperglycemia and postoperative infection after lower limb arthroplasty. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:412-8.
 12 Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006;141:375-80; discussion 80.
 13 Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, et al. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty* 2012;27:726-9 e1.
 14 Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302-45.
 15 Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE. Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 1996;19:207-10.
 16 * Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 2001;60:214-7.

17 Gilson M, Gossec L, Mariette X, et al. Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor alpha-blockers: A case-control study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R145.
 18 ** Greenky M, Gandhi K, Pulido L, Restrepo C, Parvizi J. Preoperative anemia in total joint arthroplasty: Is it associated with periprosthetic joint infection? *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:2695-701.
 19 Bozic KJ, Lau E, Kurtz S, Ong K, Berry DJ. Patient-related risk factors for postoperative mortality and periprosthetic joint infection in medicare patients undergoing TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:130-7.
 20 ** Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: The incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:1710-5.
 21 Tornero E, Riba J, Garcia-Ramiro S. Special issues involving periprosthetic infection in immunodeficiency patients. *Open Orthop J* 2013;7:211-8.
 22 Ford PM. Arthropathies associated with renal disease including dialysis-related amyloid. *Curr Opin Rheum* 1992;4:63-7.
 23 Lieu D, Harris IA, Naylor JM, Mittal R. Review article: Total hip replacement in haemodialysis or renal transplant patients. *J Orthop Surg* 2014;22:393-8.
 24 Marston SB, Gillingham K, Bailey RF, Cheng EY. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation: A

prospective study. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:2145-51.
 25 ** Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World J Orthop* 2014;5:362-7.
 26 * Sorensen LT, Jorgensen S, Petersen LJ, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res* 2009;152:224-30.
 27 Padmavathi P, Reddy VD, Maturu P, Varadacharyulu N. Smoking-induced alterations in platelet membrane fluidity and Na(+)/K(+)-ATPase activity in chronic cigarette smokers. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:619-27.
 28 Singh JA, Houston TK, Ponce BA, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res* 2011;63:1365-74.
 29 * Duchman KR, Gao Y, Pugely AJ, et al. The effect of smoking on short-term complications following total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:1049-58.
 30 ** Tonnesen H, Nielsen PR, Lauritzen JB, Moller AM. Smoking and alcohol intervention before surgery: Evidence for best practice. *Br J Anaesth* 2009;102:297-306.
 31 Leonard BE. The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2001;25:767-80.

* à lire
 ** à lire absolument