

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

14 octobre 2020

710

MALADIES INFECTIEUSES

VIRUS ZOONOTIQUES ET ÉPIDÉMIES: UN RISQUE MAÎTRISABLE?

Céphalosporines en pratique clinique

Microbiologie rapide et programmes
d'épargne des antibiotiques

Probiotiques: bienfaits et méfaits

«BCGite» secondaire à l'instillation
intravésicale de BCG

Flambée de listérioses en Valais

Myiases: pseudo-furonculose et
bactériémie à *Ignatzschineria larvae*

Vaccination ROR à l'UNIL et à l'EPFL

Ovaires polykystiques chez
l'adolescente diabétique ou obèse

Urgences psychiatriques chez l'âge

Certificat médical de coups et blessures

Groupe META

Volume 16, 1901-1960
ISSN 1660-9379



RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



planète santé

Information santé
grand public

Je bouge, une collection ISSUL dirigée
par le Professeur Grégoire Millet

Unil
UNIL | Université de Lausanne
Institut des sciences du sport
de l'Université de Lausanne

Nouvelle collection **Je bouge...**



Auteurs

François Fourchet
Guillaume Servant

Prix

CHF 16.- / 14 €

164 pages, 12 x 17 cm

ISBN 9782889410781

© 2020

Je bouge en courant Sans me blesser

Qu'est-ce qui différencie un coureur blessé d'un coureur non blessé ?
C'est simple: environ six mois !

La course à pied est devenue depuis quelques années un sport de masse. Mais cela ne signifie pas que nous sommes tous préparés, musclés ou programmés pour courir. Et souvent, la blessure survient. Vous découvrirez ici comment débiter, progresser ou être performant à l'entraînement, en évitant les pépins physiques. Vous pourrez également améliorer votre culture de la course à pied en lisant les chapitres sur la chaussure, la prévention, la récupération, le renforcement ou les étirements.

François Fourchet et Guillaume Servant sont physiothérapeutes du sport, au Département de physiothérapie de l'Hôpital de La Tour à Meyrin (Genève). François Fourchet y dirige le Laboratoire d'analyse de mouvement et les aspects de recherche liés à la physiothérapie du sport.

En retournant ce coupon à Planète Santé
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg:

☐ Je commande:

..... ex. Je bouge en courant

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-

Autres: 5 euros

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par: E-mail: livres@planetesante.ch
Internet: boutique.revmed.ch / Tél.: +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

ÉDITORIAL

- 1903** Virus zoonotiques et épidémies: un risque maîtrisable?
F. Bally et N. Troillet

MALADIES INFECTIEUSES

- 1906** Céphalosporines: quelques considérations en pratique clinique. *E. Jordan, C. Voide, P.-A. Petignat et N. Gobin*
- 1912** Microbiologie rapide et programmes d'épargne des antibiotiques pour combattre l'antibiorésistance.
D. Reboredo et S. Emonet
- 1916** Probiotiques: bienfaits et méfaits. *E. Stavropoulou et S. Emonet*
- 1920** «BCGite» secondaire à l'instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin. *A. Roduit, R. Pouget, N. Defabiani et N. Troillet*
- 1926** Flambée de listérioses en Valais au printemps 2020: revue des sources de contamination alimentaire.
R. Chrétien, C. Voide et F. Bally
- 1932** Myiases d'ici et d'ailleurs: pseudo-furonculose et bactériémie à *Ignatzschineria larvae*. *D. Berthod, F.-R. Duss, M. Palazzuolo, M. Eyer, O. Onya, S. Aellen, V. Bettschart, T. Schmid, G. Greub et N. Troillet*
- 1905** Résumés des articles
- 1937** QCM d'autoévaluation

VACCINOLOGIE

- 1938** Vaccination ROR à l'UNIL et à l'EPFL: les étudiant-e-s en médecine de Lausanne se mobilisent. *R. Porret, A. Ishii, C. Petignat et P. A. Crisinel*

GYNÉCOLOGIE

- 1941** Syndrome des ovaires polykystiques chez l'adolescente diabétique ou obèse. *T. Bouthors, É. Elowe-Gruau, M.-C. Antoniou, J. Hryciuk, S. Stoppa-Vaucher, I. L. Ruiz Arana, C. Diserens, K. Busiah et M. Hauschild*

PSYCHIATRIE

- 1945** Réponses aux urgences psychiatriques auprès des patients âgés en crise vivant à domicile ou en EMS.
E. Gillès de Pélichy, K. Ebbing, A. Matos Queiros, A. Von Gunten, L. Cornu et H. Verloo

DROIT MÉDICAL

- 1949** Contenu d'un certificat médical «de coups et blessures» conforme aux règles de l'art. *T. Fracasso, et S. Grodecki*

GROUPE META

- 1953** Utilisation d'algorithmes dans la consultation en médecine de famille: soutien ou obstacle à la recherche de sens. *S. Martin, S. David, C. Dvorak et N. Jaunin*
- 1954** Nul n'est censé ignorer les scores. *A. Ronga, M. Deom Varsori et A. Birchmeier*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1956** «Plate-forme des données de santé», une controverse française. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

- 1958** Miscellanées abortives, déontologiques et vaccinales.
J.-Y. Nau

ACTUALITÉ

- 1957** **Carte blanche.** La pandémie, aux yeux d'un enfant de 3 ans. *C. Wenger-Bonny*

COVIDWATCH

- 1958** Quel type d'activité communautaire est-il le plus à risque? *J.-F. Balavoine*
- 1959** Formation FMH/SIM pour les experts en responsabilité civile médicale

NOTICE

- 1960** Hydroxychloroquine (projet de notice). *L. Dolivo*

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselgn et

Michael Balavoine
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web:
Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse:
Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS
(version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF):
individuel: 195.-;
médecins assistants: 130.-;
étudiants: 75.-;
institutionnel: 268.- par an
(version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-; méde-
cins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)
Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus
Médecine et Hygiène édite aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

Information santé
grand public



Auteur

Brent A. Bauer

Préface de

Pierre-Yves Rodondi

Traduit de l'anglais par

Virginie Barral

Prix

CHF 24.- / 24 €

341 pages, 15 x 22 cm

ISBN 9782889410750

© 2020

Guide de médecine intégrative de la Clinique Mayo

Quand la médecine conventionnelle
s'allie à la médecine complémentaire

Médecines douces et médecine conventionnelle ne sont plus inconciliables, dans les faits comme dans les mentalités. La volonté de vivre mieux au quotidien, en bonne santé mais aussi malgré la maladie, incite de plus en plus de personnes à combiner les médecines dites naturelles et les traitements conventionnels comme les médicaments ou la chirurgie. Ce mouvement, appelé « médecine intégrative », est suivi par de nombreux médecins et de plus en plus d'hôpitaux.

Dans ce guide, la Clinique Mayo offre tout son savoir-faire concernant les méthodes de relaxation et les bienfaits de l'hypnose ou de la méditation ; la bonne utilisation des plantes et des compléments alimentaires ; les effets de l'ostéopathie, de l'acupuncture comme de la massothérapie ; et bien d'autres pratiques encore.

En retournant ce coupon à **Planète Santé**
Médecine et Hygiène - CP 475 - 1225 Chêne-Bourg :

☐ Je commande :

..... ex. **Guide de médecine intégrative
de la Clinique Mayo**

Frais de port 3.- pour la Suisse, offerts dès 30.-

Autres : 5 €

Adresse de livraison

Timbre / Nom Prénom _____

Adresse _____

E-mail _____

Date _____

Signature _____

Vous pouvez aussi passer votre commande par : E-mail :
livres@planetesante.ch Internet : boutique.revmed.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène



Articles publiés
sous la direction de

FRANK BALLY

NICOLAS TROILLET

Service des maladies
infectieuses, Institut
central des hôpitaux,
Hôpital du Valais,
Sion

Bibliographie

1
— Jones K.E., Patel NG, Levy MA, et al. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008;451:990-3.

2
— Watsa M, Wildlife Disease Surveillance Focus Group. Rigorous wildlife disease surveillance. *Science* 2020;369:145-7.

3
— Meylan P. Origine de SARS-CoV-2 : le probable et le possible. *Rev Med Suisse* 2020;16:875.

4
— Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;25:450-2.

Virus zoonotiques et épidémies : un risque maîtrisable ?

Dr FRANK BALLY et Pr NICOLAS TROILLET

L'émergence du SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de Covid-19, a remis sur le devant de la scène les risques liés aux virus zoonotiques, risques évoqués de longue date pour la grippe et son potentiel pandémique. De fait, 60% des maladies infectieuses dites émergentes correspondent à des zoonoses et plus de 70% d'entre elles proviennent de la vie sauvage.¹ Le potentiel épidémique ou pandémique d'un agent infectieux d'origine animale dépend essentiellement de quatre paramètres : sa proximité avec des humains, sa capacité à se reproduire chez l'humain, sa faculté de transmission interhumaine et la possibilité d'une dissémination géographique.

Selon le « Wildlife Disease Surveillance Focus Group », un des plus grands défis de la surveillance des maladies n'est toujours pas résolu en l'absence de convention internationale pour le screening de pathogènes zoonotiques chez les animaux et les produits d'origine animale.² Ce groupe propose la mise sur pied de laboratoires à proximité des interfaces humains-animaux, tels que les marchés d'animaux vivants, plutôt que d'interdire ces pratiques. Leur bannissement pourrait avoir un effet contraire en les rendant plus cachées et donc moins contrôlables. Les technologies modernes de biologie moléculaire, leur miniaturisation et leur coût décroissant devraient rendre possible un screening décentralisé et systématique dans le but de détecter préventivement des pathogènes potentiels plutôt que de se retrouver dans la situation actuelle où l'origine et la transmission à l'humain du SARS-CoV-2 ne sont pas encore établies avec certitude malgré une pandémie qui bat son plein depuis des mois au moment de la rédaction de cet éditorial.^{3,4}

De même, une surveillance des vecteurs potentiels que sont les moustiques et les tiques contribue à la prévention de maladies infectieuses. Ceci est par exemple essentiel pour suivre l'extension géographique d'*Aedes albopictus*, le moustique tigre, vecteur des virus du chikungunya et de la dengue, arrivé en Europe dans les années 1970, au Tessin en 2003 et récemment dans les cantons romands;⁵ de *Hyalomma marginatum*, la tique vectrice de la fièvre hémorragique de Crimée-Congo, originaire d'Afrique et qui a été mise en évidence au

Tessin⁶ et pour appréhender la dissémination du virus de la méningo-encéphalite verno-estivale chez les tiques *Ixodes ricinus*.

Mais, comme mentionné par Janes et coll.,⁷ la recherche sur les infections émergentes se focalise souvent sur le pathogène lui-même alors que des éléments sociaux et écologiques méritent aussi une grande attention. Ils ont un impact certain sur le taux de reproduction de base d'un pathogène ou R_0 (nombre moyen de cas secondaires générés par une personne contagieuse dans une population non immune). En effet, les trois composants du R_0 (nombre de contacts, probabilité de transmission et durée de la contagiosité) dépendent en grande partie d'aspects sociaux. Ceci a bien été illustré lors d'une autre pandémie, celle du sida où le VIH, émergé de chimpanzés à l'ouest du Cameroun, s'est ensuite disséminé le long du fleuve Congo à partir de Kinshasa avant de se répandre dans le monde, essentiellement par contacts sexuels et partage de seringues, amplifié par les flux migratoires et l'intensification du trafic intercontinental.^{8,9} De même, des aspects écologiques et sociaux sont à l'origine des épidémies d'Ebola, favori-

**DES ÉLÉMENTS
SOCIAUX ET
ÉCOLOGIQUES
MÉRITENT UNE
AUSSI GRANDE
ATTENTION**

Bibliographie

5
— Cherix D. Moustiques invasifs en Suisse : état de la situation. *Rev Med Suisse* 2019;15:905-10.

6
— Stavropoulou E, Troillet N. Fièvre hémorragique de Crimée-Congo : une maladie virale émergente en Europe. *Rev Med Suisse* 2018;14:1786-9.

7
— Janes CR, Corbett KK, Jones JH, et al. Emerging infectious diseases: the role of social sciences. *Lancet* 2012;380:1884-6.

8
— Faria NR, Rambaut A, Suchard MA, et al. The early spread and epidemic ignition of HIV-1 in human populations. *Science* 2014;346:56-61.

9
— Gilbert MTP, Rambaut A, Wlasiuk G, et al. The emergence of HIV/AIDS in the Americas and beyond. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:18566-70.

sées par la déforestation et la pratique de rites funéraires.^{10,11}

Si la recherche sur les pathogènes, leurs interactions biologiques avec les humains et leur évolution, reste fondamentale pour améliorer la lutte contre les épidémies, la crise sanitaire liée au Covid-19 a clairement rappelé que la science progresse pas à pas, avec des culs-de-sac, des retours en arrière et des avancées rarement définitives. Le développement de médicaments et de vaccins sûrs et efficaces et leur mise à disposition en grandes quantités prennent du temps. De plus, ces progrès ne s'adressent qu'à un pathogène spécifique. Ils n'éviteront pas l'émergence d'autres microorganismes avec un potentiel épidémique, voire pandémique.

Seule la mise en commun de connaissances microbiologiques, épidémiologiques, sociales et écologiques peut aboutir à des mesures préventives adéquates qui devront sans doute

passer par des modifications importantes de notre manière de vivre. De nombreux aspects liés à nos comportements se trouvent à l'origine

de «hot spots» pour l'émergence de maladies infectieuses. Citons par exemple: l'industrie alimentaire et notamment l'élevage intensif à l'origine de zoonoses et de résistances aux antibiotiques; l'utilisation débridée du territoire, qui déloge des espèces sauvages et accentue les contacts entre animaux et humains; les inégalités sociales et la pauvreté qui augmentent les risques de transmission d'agents infectieux et empêchent la prise en charge adéquate des personnes contagieuses; les voyages et les transports qui favorisent la large dissémination des maladies transmissibles.

La pandémie de Covid-19 nous aura-t-elle servi de leçon et aboutira-t-elle à des mesures durables? La question est ouverte.

**LA SCIENCE
PROGRESSE PAS À
PAS, AVEC DES
CULS-DE-SAC,
DES RETOURS EN
ARRIÈRE ET DES
AVANCÉES
RAREMENT
DÉFINITIVES**

Bibliographie

10

Olivero J, Fa JE, Real R, et al. Recent loss of closed forests is associated with Ebola virus disease outbreaks. *Sci Rep* 2017;7:14291.

11

Curran KG, Gibson JJ, Marke D, et al. Cluster of Ebola Virus Disease Linked to a Single Funeral - Moyamba District, Sierra Leone, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:202-5.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1926-31

Flambée de listérioses en Valais au printemps 2020: revue des sources de contamination alimentaire

R. Chrétien, C. Voide et F. Bally

La listériose humaine est due à *Listeria monocytogenes*, bactérie Gram positif. C'est aujourd'hui la plus mortelle des maladies transmises par les aliments. Elle est principalement responsable d'infections chez le sujet âgé ou immunodéprimé et la femme enceinte. Malgré des mesures d'hygiène et de surveillance, elle est toujours présente dans les pays développés, notamment en Valais où une série exceptionnelle de 6 cas hospitalisés, dont 1 décès, a été constatée entre fin mars et début mai 2020. Le typage des souches a permis d'établir le lien avec une flambée de listériose en Suisse associée à du Brie contaminé. L'épidémie a pris fin une fois l'alerte donnée et le produit retiré des circuits de distribution. Cet article décrit la flambée avec une revue des sources de contamination et un rappel des mesures de prévention.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1916-9

Probiotiques: bienfaits et méfaits

E. Stavropoulou et S. Emonet

Les probiotiques constituent de nos jours une grande industrie alimentaire et pharmaceutique. Les plus utilisés sont des *Lactobacillus* spp., les *Bifidobacterium* spp., des souches d'*Enterococcus* spp., de *Streptococcus* spp. et des levures comme les *Saccharomyces* spp. La colite à *Clostridioides difficile* et les diarrhées dues aux antibiotiques sont des indications reconnues, mais les probiotiques sont aussi proposés comme adjuvants pour des syndromes atopiques, des maladies autoimmunes, la prévention et le traitement de l'obésité, du diabète et de la mucoviscidose, où la dysbiose joue un rôle important. Néanmoins, leur utilisation reste débattue en raison du manque de données puissantes prouvant leur efficacité et d'effets indésirables sous-estimés et mal étudiés.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1932-6

Myiases d'ici et d'ailleurs: pseudo-furonculose et bactériémie à *Ignatzschineria larvae*

D. Berthod, F.-R. Duss, M. Palazzuolo, M. Eyer, O. Onya, S. Aellen, V. Bettschart, T. Schmid, G. Greub et N. Troillet

La myiase est une infestation par des larves de mouches. Chez l'homme, elle prédomine dans les régions à faible niveau socio-économique. Nous rapportons ici deux cas de myiase, l'un acquis lors d'un voyage sous les tropiques et l'autre autochtone: une myiase furonculaire due à la pénétration d'une larve de diptère dans la peau, en l'occurrence *Cordylobia* sp.; et une myiase de plaie survenue par ponte de mouches dans des tissus nécrotiques, avec une exceptionnelle bactériémie secondaire, due à une bactérie commensale du tractus digestif de ces larves, *Ignatzschineria larvae*. Dans les deux situations, la chirurgie a été nécessaire, pour une indication surtout d'ordre psychologique dans la première. Dans les deux cas, l'apport de l'entomologiste et de la biologie moléculaire a été déterminant dans la décision thérapeutique.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1920-3

«BCGite» secondaire à l'instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin

A. Roduit, R. Pouget, N. Defabiani et N. Troillet

L'immunothérapie par instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin est le traitement le plus efficace, à l'heure actuelle, pour des tumeurs de la vessie non infiltrantes. La «BCGite», localisée ou disséminée, bien que rare, est une grave complication de ce traitement. Son diagnostic est fastidieux et souvent posé tardivement, mais l'atteinte évolue parfois en défaillance multisystémique et peut être fatale. Les prélèvements microbiologiques sont fréquemment négatifs et les biopsies quelquefois peu contributives. Le traitement repose sur une thérapie antimycobactérienne en association avec des cortico-stéroïdes en cas de présentation grave.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1912-5

Microbiologie rapide et programmes d'épargne des antibiotiques pour combattre l'antibiorésistance

D. Reboredo et S. Emonet

L'extraordinaire développement de la médecine, avec l'avènement des greffes d'organes, des chimiothérapies et immunothérapies, ainsi que l'explosion des gestes invasifs (matériel étranger) ont rendu notre médecine dépendante des antibiotiques. La surutilisation «empirique» des antibiotiques dans l'élevage et la médecine a favorisé l'émergence et la dissémination rapide de bactéries multirésistantes (BMR). Cela a conduit les cliniciens d'aujourd'hui à une situation difficile. Ils doivent limiter leur utilisation d'«antibiotiques à large spectre» bien qu'ils soient confrontés à un risque plus élevé de BMR. Des programmes d'*antimicrobial stewardship* ont été mis en place pour les soutenir, prônant l'utilisation d'«antibiogrammes hospitaliers» et d'un diagnostic microbiologique rapide et fiable.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1906-11

Céphalosporines: quelques considérations en pratique clinique

E. Jordan, C. Voide, P.-A. Petignat et N. Gobin

Les céphalosporines, qui font partie du groupe des bêta-lactamines, sont fréquemment prescrites en milieu ambulatoire comme en milieu hospitalier. Leur spectre d'activité étendu permet une utilisation variée dans la plupart des spécialités médicales, allant de la prophylaxie préopératoire au traitement de l'agranulocytose fébrile. Il existe actuellement cinq générations de céphalosporines, que l'on différencie essentiellement selon leur structure, leur spectre d'activité et leur profil d'effets secondaires. Les céphalosporines dites «sidérophores» sont actives contre de nombreuses bactéries multirésistantes, notamment en cas d'infections urinaires compliquées ou de pneumonies liées à la ventilation mécanique. Cet article propose une synthèse de quelques principes généraux utiles pour la prescription et le suivi de patients traités par céphalosporines.

Céphalosporines: quelques considérations en pratique clinique

Dre EMMANUELLE JORDAN^a, Dre CATHY VOIDE^b, Pr PIERRE-AUGUSTE PETIGNAT^a et Dr NIELS GOBIN

Rev Med Suisse 2020; 16: 1906-11

Les céphalosporines, qui font partie du groupe des bêta-lactamines, sont fréquemment prescrites en milieu ambulatoire comme en milieu hospitalier. Leur spectre d'activité étendu permet une utilisation variée dans la plupart des spécialités médicales, allant de la prophylaxie préopératoire au traitement de l'agranulocytose fébrile. Il existe actuellement cinq générations de céphalosporines, que l'on différencie essentiellement selon leur structure, leur spectre d'activité et leur profil d'effets secondaires. Les céphalosporines dites «sidérophores» sont actives contre de nombreuses bactéries multirésistantes, notamment en cas d'infections urinaires compliquées ou de pneumonies liées à la ventilation mécanique. Cet article propose une synthèse de quelques principes généraux utiles pour la prescription et le suivi de patients traités par céphalosporines.

Cephalosporins in clinical practice

Cephalosporins belong to the betalactam group and are frequently prescribed in both out and inpatient settings. Their broad spectrum of activity allows a varied use in most medical specialties, ranging from preoperative prophylaxis to treatment of febrile agranulocytosis. There are currently five generations of cephalosporins, mainly differentiated according to their structure, spectrum of activity and side-effect profile. So-called siderophore cephalosporins are active against many multiresistant bacteria, especially in cases of complicated urinary tract infections or ventilator-associated pneumonia. This article intends to review some general clinical principles in prescription and monitoring of patients treated with cephalosporins.

INTRODUCTION

Les céphalosporines font partie de la famille des bêta-lactamines. Leur faible taux d'effets secondaires¹ (3 à 4,8%) et leur spectre d'activité étendu en font une des classes d'antibiotiques les plus prescrites. À l'hôpital du Valais, plus de 19 300 doses de céphalosporines ont été administrées en 2019.

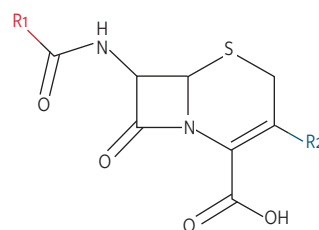
La première céphalosporine est découverte fortuitement à Cagliari en 1948 par le scientifique Brotzu qui, travaillant sur la présence de *Salmonella typhi* dans les égouts, constate que

l'eau subit un «autonettoyage». Il remarque qu'une substance stoppe la croissance des cultures de *Salmonella typhi* et isole ainsi un champignon, le *Cephalosporium acremonium*, capable d'inhiber la croissance des bactéries Gram négatif et positif. À partir de la fermentation du *Cephalosporium acremonium*, Abraham et Newton (Grande-Bretagne) synthétisent la première céphalosporine, nommée type C en 1956. La première génération de céphalosporines synthétiques date ainsi de 1960, avec une mise sur le marché dès 1975. Les céphalosporines de 3^e et 4^e générations apparaissent respectivement dans les années 1980 et 2000. L'augmentation des résistances bactériennes conduit au développement d'une 5^e génération de céphalosporines et celles dites «sidérophores» qui apparaissent dans la deuxième décennie des années 2000.

QUELQUES PRINCIPES DE PHARMACOLOGIE Structure des céphalosporines

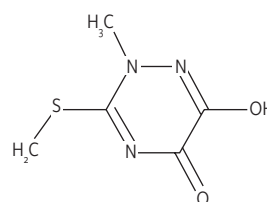
Toutes les céphalosporines sont synthétisées à partir du noyau céphème résultant de la condensation du noyau bêta-lactame et d'une dihydrothiazine. Les différentes molécules sont obtenues en «greffant» sur ce noyau des chaînes latérales: les radicaux R1 en position 7 (spectre antibactérien et stabilité) et les radicaux R2 en position 3 (stabilité et propriétés pharmacocinétiques) (figures 1, 2, 3 et 4).²

FIG 1 Noyau céphème



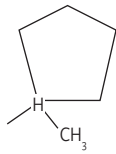
(Adaptée de réf. 19).

FIG 2 Chaîne R2 ceftriaxone

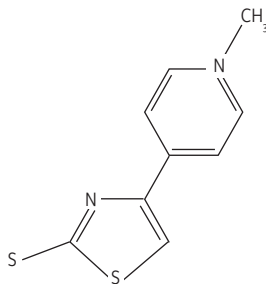


(Adaptée de réf. 20).

^aService de médecine interne générale, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, Hôpital de Sion, 1951 Sion, ^bService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1951 Sion
emmanuelle.jordan@hopitalvs.ch | cathy.voide@hopitalvs.ch
p-a.petignat@hopitalvs.ch | niels.gobin@hopitalvs.ch

FIG 3 Chaîne R2 céfépime

(Adaptée de réf. 21).

FIG 4 Chaîne R2 ceftaroline

(Adaptée de réf. 22).

Mécanisme d'action

Les céphalosporines agissent pendant la phase de croissance des bactéries en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne. Le noyau bêtalactame, support de l'activité bactéricide, se fixe sur les protéines liant la pénicilline (PLP), enzymes cibles de la membrane plasmique bactérienne. L'association des PLP aux céphalosporines bloque la synthèse du peptidoglycane qui assure la forme et la rigidité de la paroi bactérienne. Il s'ensuit une lyse de la bactérie. Plusieurs mécanismes décrits ci-après peuvent expliquer la résistance de certaines bactéries aux céphalosporines.

Pharmacocinétique

Les céphalosporines se distinguent les unes des autres notamment selon leur voie d'administration, leur demi-vie ainsi que leur pénétration dans le liquide céphalorachidien. Elles sont relativement mal absorbées par le tube digestif, 52% pour la céfuroxime et 50% pour la cefpodoxime. La biodisponibilité orale augmente avec la prise concomitante de nourriture (de 22 à 44%)³ et cette dernière diminue en présence d'un traitement antiacide (d'environ 30% pour la cefpodoxime),³ y compris les antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (H2) (formation de complexes).³ Les céphalosporines orales doivent donc être prises à distance de l'administration d'antiacide (3 heures avant ou 6 heures après).

La majorité des céphalosporines sont éliminées par voie rénale et nécessitent donc une adaptation posologique en présence d'une insuffisance rénale (**tableau 1**), à l'exception de la ceftriaxone qui est catabolisée au niveau hépatique avant d'être excrétée par voie biliaire. En cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère (taux de prothrombine (TP) spontané < 50%), une mesure du taux résiduel de ceftriaxone devrait être effectuée. Hormis la ceftriaxone, les céphalosporines ont

TABLEAU 1 Caractéristiques pharmacocinétiques

*Influencée par la prise concomitante de nourriture ou d'antiacide (cf. texte).

Substances	Nom commercial	Demi-vie (heure)	Biodisponibilité orale (%)	Adaptation à la fonction rénale
Céfazoline	Kefzol	1,5-2,5	-	Oui
Céfuroxime	Zinat	1,5	52*	Oui
Ceftriaxone	Rocephine	8,0	-	Non
Ceftazidime	Fortam	2,0	-	Oui
Cefpodoxime	Podomexef	2,5	50*	Oui
Céfépime	Cefepime	2,0	-	Oui
Ceftaroline	Zinforo	2,5	-	Oui
Ceftobiprole	Zevtera	3,0	-	Oui
Ceftazidime + avibactam	Zavicefta	2,0	-	Oui
Ceftolozane + tazobactam	Zerbaxa	3,0	-	Oui

(Adapté de réf. 2).

une demi-vie courte, nécessitant plusieurs administrations quotidiennes (**tableau 2**).

MÉCANISMES DE RÉSISTANCE BACTÉRIENNE

Les principales bactéries impliquées dans le développement d'une résistance aux céphalosporines sont les entérobactéries, en particulier *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. En 2018 en Europe, la résistance aux céphalosporines de 3^e génération était de 15,1% pour *Escherichia coli* et de 31,7% pour *Klebsiella pneumoniae*.⁴ En Suisse, la sensibilité d'*Escherichia coli* à la ceftriaxone est de 91% et celle de *Klebsiella pneumoniae* de 90%.⁵

Quatre mécanismes principaux de résistance aux céphalosporines sont décrits:

1. Hydrolyse du cycle bêtalactame par des bêtalactamases.
2. Pénétration réduite de l'antibiotique à travers la membrane lipopolysaccharidique vers la cible PLP (une modification de la structure des porines peut induire un rétrécissement du canal et bloquer l'entrée des céphalosporines).⁶
3. Augmentation de l'efflux du médicament de l'espace périplasmique.
4. Altération de la cible PLP, résultant en une affinité de liaison réduite.

GÉNÉRATIONS

Les différentes céphalosporines sont usuellement classées en générations, selon leurs années de découverte et leurs spectres d'activité. Il existe actuellement 5 générations de céphalosporines (**tableau 2**). L'activité contre les germes Gram négatif s'accroît au fil des 3 premières générations, de même que l'on observe une diminution progressive de leur activité contre les bactéries Gram positif (**figure 5**). Ceci n'est pas valable pour les 4^e et 5^e générations, qui regagnent en activité

TABLEAU 2

Posologie selon recommandations usuelles et prix

C1/2/3/4/5G: céphalosporines de 1^{re}/2^e/3^e/4^e/5^e génération.

*Prix en francs suisses (CHF) pour la dose journalière.

Substances	Nom commercial	Génération	Posologie usuelle	Administration	Prix *(CHF)/dose journalière
Céfazoline	Kefzol	C1G	2 g 3 x/j	IV	26,00
Céfuroxime	Zinat	C2G	1,5 g 3 x/j 500 mg 2 x/j	IV PO	46,00 3,00
Ceftriaxone	Rocephine	C3G	2 g 1 x/j	IV	17,00
Ceftazidime	Fortam	C3G	2 g 3 x/j	IV	127,00
Cefpodoxime	Podomexef	C3G	100-200 mg 2 x/j	PO	4,00
Céfépime	Cefepime	C4G	2 g 2 x/j	IV	45,00
Ceftaroline	Zinforo	C5G	600 mg/12 h	IV	160,00
Ceftobiprole	Zevtera	C5G	500 mg/8 h	IV	220,00
Ceftazidime + avibactam	Zavicefta	C3G + inhibiteur des bêta-lactamases	2 g/0,5 g/8 h	IV	409,00
Ceftolozane + tazobactam	Zerbaxa	C3G + inhibiteur des bêta-lactamases	1 g/0,5 g/8 h	IV	297,00

(Adapté du Compendium Suisse des médicaments).

contre les coques Gram positif (à l'exception des entérocoques qui ne sont pas sensibles aux céphalosporines). Le profil de sensibilité des différentes céphalosporines ainsi que leurs principales indications sont résumés respectivement dans les **tableaux 3 et 4**.

Première génération (céfazoline)

La céfazoline (C1G) présente une bonne activité sur les coques Gram positif et est donc utilisée comme alternative aux pénicillines (flucloxacilline) pour les infections à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM). Les C1G sont aussi actives contre quelques entérobactéries (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*), mais en général peu efficaces contre les bacilles Gram négatif.

Deuxième génération (céfuroxime)

En comparaison des céphalosporines de 1^{re} génération, la céfuroxime (C2G) est moins active contre les Gram positif (streptocoques et SASM). En revanche, les C2G ont une meilleure efficacité contre les bacilles Gram négatif (*Escherichia*

coli, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*). La céfuroxime possède notamment une bonne activité contre *Haemophilus influenzae*. Les C2G sont souvent utilisées dans les infections de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) (otite moyenne, sinusite). Seule la céfuroxime est administrable par voie orale puisqu'elle dispose d'une bonne absorption digestive. Les C2G n'ont pas la capacité de diffusion dans le liquide céphalo-rachidien.

Troisième génération (ceftriaxone et ceftazidime)

La ceftriaxone et la ceftazidime (C3G) sont actives sur un large spectre, incluant les bactéries aérobies Gram positif et Gram négatif. Les C3G sont cependant moins actives que les C1G contre les germes Gram positif. L'utilisation des C3G est une alternative aux aminoglycosides pour le traitement des infections à Gram négatif résistant aux autres bêta-lactamines, en particulier pour les patients en insuffisance rénale. Les C3G pénètrent bien dans le liquide céphalo-rachidien.

TABLEAU 3

Profil de sensibilité des céphalosporines

*Si *S. aureus* est résistant à la méticilline (SARM), seule une C5G est efficace. SASM: *S. aureus* sensible à la méticilline; C1/2/3/4/5G: céphalosporines de 1^{re}/2^e/3^e/4^e/5^e génération.

	C1G	C2G	C3G		C4G	C5G
			Ceftriaxone	Ceftazidime		
<i>S. pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+
<i>H. influenzae</i>	-	-	+	+	+	+
<i>N. meningitidis</i>	-	-	+	+	+	-
<i>E. coli</i>	±	+	+	+	+	+
<i>K. pneumoniae</i>	±	+	+	+	+	+
<i>P. mirabilis</i>	±	+	+	+	+	+
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	+	+	±
<i>S. aureus</i> (SASM)*	+	+	±	±	+	+

(Adapté de réf. 23, Guide d'antibiotique de l'Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais).

FIG 5

Spectre d'activité des céphalosporines

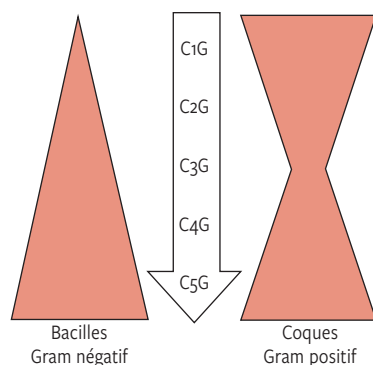
C1/2/3/4/5G: céphalosporines de 1^{re}/2^e/3^e/4^e/5^e génération.

TABLEAU 4

Principales indications empiriques
des céphalosporines

VAP: pneumonie secondaire à la ventilation mécanique; VRSA: Vancomycin-Resistant *Staphylococcus aureus*; C1/2/3/4/5G: céphalosporines de 1^{re}/2^e/3^e/4^e/5^e génération.

C1G (céfazoline)	<ul style="list-style-type: none"> Antibioprophylaxie chirurgicale Alternative à la flucloxacilline pour <i>S. aureus</i>
C2G (céfuroxime)	<ul style="list-style-type: none"> Sphère ORL Exacerbation BPCO Pneumonie communautaire Dermohypodermite
C3G (ceftriaxone)	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonie communautaire (hospitalisée), 2^e choix Pyélonéphrite Méningite (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>) Maladies sexuellement transmissibles (<i>Neisseria gonorrhoeae</i> en l'absence de suspicion de résistance)
C3G (ceftazidime)	<ul style="list-style-type: none"> Monoarthrite septique avec prothèse (+ vancomycine) Infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
C3G + inhibiteur des bêta-lactamases	<ul style="list-style-type: none"> Infection abdominale compliquée Infection des voies urinaires compliquées Pneumonie nosocomiale (ou VAP)
C4G (céfépime)	<ul style="list-style-type: none"> Neutropénies fébriles Pneumonie nosocomiale (ou VAP)
C5G (ceftaroline)	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonie communautaire ou nosocomiale (sauf VAP) Infection de la peau/tissus mous Infections sévères à VRSA

(Adapté du Guide d'antibiotique de l'Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais).

- La ceftazidime est moins active que les autres C3G sur les bacilles Gram négatif et les coques Gram positif. Elle a cependant une excellente action sur *Pseudomonas aeruginosa*.
- La ceftriaxone possède une longue demi-vie en comparaison aux autres céphalosporines, facilitant son administration en une ou deux doses par jour (tableau 2).

Certaines céphalosporines de 3^e génération comme la ceftazidime ou le ceftolozane, associées respectivement à l'avibactam ou au tazobactam, permettent de regagner une activité antibactérienne en présence de bêta-lactamase (par exemple *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*).

Quatrième génération (céfépime)

Le céfépime (C4G) a une bonne pénétration dans la plupart des tissus, à l'exception de la prostate. Les C4G couvrent un large spectre bactérien, incluant les coques Gram positif (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline) et les bacilles Gram négatif (*Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*). Les C4G ont en outre une bonne activité contre *Pseudomonas aeruginosa*.⁷ La céfépime est utilisée, entre autres, lors d'agranulocytose fébrile ou de pneumonie associée à la ventilation mécanique.

Cinquième génération (ceftaroline et ceftobiprole)

La ceftaroline et le ceftobiprole (C5G) sont administrés sous forme de prodrogue inactive (ceftaroline fosamil et sodium de ceftobiprole médocaril respectivement) puis transformées en métabolites actifs par des estérases plasmatiques. Les C5G présentent un large spectre d'activité, notamment une action

sur les coques Gram positif (*Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistant à la méticilline ou même à la vancomycine, *Streptococcus spp.*, *S. pneumoniae*) et les bactéries Gram négatif (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*). Elles sont inactives sur les bactéries produisant des bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). La ceftaroline est inactive contre *Pseudomonas aeruginosa* contrairement au ceftobiprole qui démontre une certaine activité contre cette bactérie.

Céphalosporines sidérophores

Le céfidérol (Fetroja) est une céphalosporine sidérophore. Son mécanisme d'action est basé sur la destruction de la paroi bactérienne, qu'il atteint en utilisant les canaux de transport du fer, grâce au complexe formé avec l'ion ferrique. Il est actif sur l'ensemble des bacilles Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, *Stenotrophomonas maltophilia* et *Acinetobacter baumannii*.⁸ Aux États-Unis, les céphalosporines sidérophores sont indiquées pour le traitement des infections urinaires compliquées à Gram négatif et les pneumonies acquises secondaires à une ventilation mécanique. La mortalité serait toutefois augmentée chez les patients traités par céfidérol, sans qu'une explication n'ait pu être rapportée. Les céphalosporines sidérophores approuvées par l'Union européenne en avril 2020 ne sont pas disponibles en Suisse à ce jour.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les céphalosporines, en comparaison à d'autres classes d'antibiotiques, sont généralement bien tolérées et génèrent relativement peu d'effets indésirables. Les différents profils d'effets secondaires sont essentiellement liés aux différences structurelles et pharmacocinétiques; les principaux sont listés dans le tableau 5. Des effets secondaires légers peuvent survenir suivant le mode d'administration.

- Les formes orales peuvent provoquer des effets gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhées.
- Les formes intraveineuses occasionnent des thrombophlébites dans 2% des cas, principalement liées au cathéter plutôt qu'à l'effet thrombogène potentiel des céphalosporines.⁹
- Les injections intramusculaires sont douloureuses.
- Quelques céphalosporines administrées par voie parentérale (céfazoline, ceftriaxone) peuvent entraîner un effet « antabuse » en cas de consommation éthylique concomitante en raison de leur ressemblance structurelle avec le disulfirame (Antabus).¹⁰
- Les colites à *Clostridium difficile*, qui peuvent survenir en moyenne dans le premier mois suivant la prise de céphalosporines (à l'extrême, 90 jours après l'exposition), sont 6 fois plus fréquentes (1,9%) lors de l'administration parentérale, surtout avec les céphalosporines de 3^e génération et plus.^{11,12}

CONTRE-INDICATION/PRÉCAUTION D'UTILISATION

Il est suggéré de ne pas administrer de manière concomitante du gluconate de calcium avec de la ceftriaxone. Des cas de

TABLEAU 5 Résumé des principaux effets secondaires selon les générationsC1/2/3/4/5G: céphalosporines de 1^{re}/2^e/3^e/4^e/5^e génération; SNC: système nerveux central, IR: insuffisance rénale; ↑: augmentation.

Systèmes	Types	Génération de céphalosporines	Fréquence	Remarques
Hypersensibilité	Anaphylaxie, angioedème	Toutes	< 1%	
Général	Fièvre	Surtout C5G	3%	
	Palpitation	Toutes	1%	
Peau	Prurit	Toutes	1-3%	
	Rash, exanthème, urticaire	C5G>C4G>C3G-C2G-C1G	3-7%	
Rein	Néphrolithiase	C3G	< 1%	Seulement ceftriaxone
SNC	Myoclonies, tremor, convulsions, coma	C5G	< 2%	↑ avec l'âge, la durée de traitement et en cas d'insuffisance rénale ¹⁸
Hématologique	Éosinophilie	Surtout C2G et C3G	6-7%	
	Thrombocytopénie	C3G	5%	
	Leucopénie	Toutes	1-2%	
	Anémie hémolytique	Toutes	< 1%	
Abdominal	Diarrhées	C2G>C5G>C1G>C3G-C4G	3-8%	Dépend de la durée du traitement
	Nausées/vomissements	C2G>C5G>C1G>C4G-C3G	3-4%	
	Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Toutes	< 1%	
Hépatique	Élévation des transaminases	Toutes	3%	
	Cholélithiase	C3G	1%	Seulement ceftriaxone
Autres	Vaginite	C2G	5%	
	Hyper ou hypokaliémie	C5G	< 2%	

(Adapté de réf. 1, Lexicomp).

réactions mortelles dues à des précipités de calcium-ceftriaxone dans les poumons et les reins ont été suspectés chez l'adulte et l'enfant, notamment en cas d'administration sur le même accès vasculaire. Le mécanisme physicochimique n'est pas encore totalement compris.¹³

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'utilisation concomitante de céphalosporines avec des antagonistes de la vitamine K (acénocoumarol, warfarine) nécessite une surveillance rapprochée de l'effet anticoagulant. En effet, une augmentation de l'INR (de plus de 50%) a été observée.

Les céphalosporines de 2^e, 3^e et 4^e générations peuvent aussi potentialiser l'effet néphrotoxique des aminoglycosides. Enfin, certains vaccins vivants atténués (vaccin bilié de Calmette et Guérin (BCG), typhoïde) ont une efficacité diminuée lorsqu'ils sont administrés simultanément avec la plupart des céphalosporines. Il convient ainsi de préférer une vaccination 24 heures après la dernière dose d'antibiotique.

RÉACTIONS CROISÉES ALLERGIQUES

Chez les patients véritablement allergiques à une pénicilline, l'allergie croisée avec une céphalosporine est rare. Ce sujet a déjà été traité à deux reprises dans cette revue.^{14,15} Le mécanisme de réaction croisée est expliqué par une similitude de chaîne latérale entre pénicillines et certaines céphalosporines

de 1^{re} et 2^e générations. Au début de l'utilisation des céphalosporines, ce type de réaction était relativement important (environ 10%), les premières générations de céphalosporines contenant, en outre, des traces de pénicilline. Les réactions croisées sont très faibles pour les céphalosporines de 3^e génération ayant des chaînes latérales différentes. Selon une étude publiée en 2019, le risque de développer une réaction croisée entre une céphalosporine de 2^e et 3^e générations chez un patient avec une allergie prouvée à la pénicilline est inférieur à 1%.¹⁶ Les céphalosporines peuvent donc être raisonnablement envisagées chez la plupart des patients avec des antécédents d'allergie légère ou modérée aux pénicillines et devraient toutefois être évitées en cas d'allergie sévère documentée à la pénicilline.

Une réaction croisée entre deux générations de céphalosporines est rare. Elle ne doit pas contre-indiquer la prescription d'une autre génération car les allergies sont essentiellement liées aux similarités des chaînes R1 ou R2 et non au noyau céphème.¹⁷ En cas de réaction sévère, des tests cutanés peuvent être effectués pour une utilisation ultérieure.

CONCLUSION

Les céphalosporines sont une classe d'antibiotiques sûrs, largement prescrites en Suisse et permettant une large couverture antibactérienne. Cinq générations de céphalosporines sont utilisables en Suisse, avec des différences notables au niveau du spectre d'activité, des effets secondaires et de la

voie d'administration. L'utilisation de nouvelles céphalosporines dites «sidérophores» pourrait permettre de renforcer l'arsenal contre les bactéries multirésistantes. L'allergie croisée entre la pénicilline et les céphalosporines est rare, permettant très souvent au patient, présentant une réaction faible ou modérée à la pénicilline, de bénéficier d'un traitement par céphalosporines. Il convient enfin d'être prudent lors de l'administration concomitante de céphalosporines et d'antagonistes de la vitamine K (augmentation de l'INR).

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

Remerciements: Les auteurs remercient M. Marquis Maxime (Service de pharmacie de l'Institut central des hôpitaux valaisans) pour sa précieuse collaboration, notamment pour le recueil des données d'utilisation des céphalosporines à l'Hôpital du Valais.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il existe 5 générations de céphalosporines avec des différences notables (spectre d'activité, effets secondaires et voie d'administration)
- Les céphalosporines sidérophores pourraient permettre de lutter contre l'émergence de bactéries multirésistantes
- Concernant les 3 premières générations, le spectre d'action s'élargit vers les bacilles Gram négatif pour les dernières générations tout en se rétrécissant pour les coques Gram positif. Les 4^e et 5^e générations regagnent en activité contre les coques Gram positif
- Les posologies doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale, sauf pour la ceftriaxone (qui doit être adaptée en cas d'insuffisance hépatocellulaire)
- La biodisponibilité des formes orales varie avec la prise concomitante de nourriture ou d'antiacide
- Les céphalosporines peuvent raisonnablement être envisagées chez la plupart des patients avec des antécédents d'allergie faible ou modérée aux pénicillines

- *Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987;34:105-20.
- Woloch C. Pharmacologie des anti-infectieux. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2018:13-29.
- Stoeckel K, Hayton WL, Edwards DJ. Clinical pharmacokinetics of oral cephalosporins. *Antibiot Chemother* (1971) 1995;47:34-71.
- *European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018. Stockholm: ECDC; 2019. Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018.
- **ANRESIS, Centre suisse pour le contrôle de l'antibiorésistance. Resistance data human medicine. Disponible sur : www.anresis.ch/antibiotic-resistance/resistance-data-human-medicine, consulté le 03.08.2020.
- Page JM. Bacterial porin and antibiotic susceptibility. *Médecine sciences : M/S* 2004;20:346-51.
- Garau J, Wilson W, Wood M, Carlet J.

- Fourth-generation cephalosporins: a review of in vitro activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical utility. *Clinical Microbiology and Infection* 1997;3:S87-101.
- Zhanell GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 2019;79:271-89.
- **Thompson JW, Jacobs RF. Adverse effects of newer cephalosporins. *An update. Drug Saf* 1993;9:132-42.
- Kitson TM. The effect of cephalosporin antibiotics on alcohol metabolism: a review. *Alcohol* 1987;4:143-8.
- Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:745-52. e5.
- Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in Clostridium difficile infection: a systematic review. *PLoS One* 2014;9:e98400.
- Steadman E, Raisch DW, Bennett CL, et al. Evaluation of a potential clinical interaction between ceftriaxone and calcium. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1534-40.
- *Iten A, Plojoux J, Tamarcaz P. Allergie aux pénicillines et aux céphalosporines: faut-il craindre les réactions croisées ?. *Rev Med Suisse* 2007;3:2339-44.
- *Comte D, Petitpierre S, Spertini F, Bart PA. Allergie aux β-lactamines. *Rev Med Suisse* 2012;8:836-42.
- **Chiron A, Gaouar H, Autegarden JE, et al. Réactivité croisée aux céphalosporines de 2^e et 3^e génération chez des patients allergiques vrais à la pénicilline. *Rev Fr Allergol* 2019;59:273.
- Zagursky RJ, Pichichero ME. Cross-reactivity in β-Lactam Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:72-81. e1.
- Payne LE, Gagnon DJ, Riker RR, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: a systematic review. *Critical Care* 2017;21:276.
- Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and β-Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy (Basel)* 2019;7:103.
- Romano A, Guéant-Rodriguez RM, Viola M, et al. Diagnosing immediate reactions to cephalosporins. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1234-42.
- Baldo BA, Pham NH. Allergenic significance of cephalosporin side chains. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1426-8.
- Laudano JB. Ceftriaxone fosamil: a new broad-spectrum cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(Suppl.3):iii11-8.
- Kalman D, Barriere SL. Review of the pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use of cephalosporins. *Tex Heart Inst J* 1990;17:203-15.

* à lire

** à lire absolument

Microbiologie rapide et programmes d'épargne des antibiotiques pour combattre l'antibiorésistance

Dr DANIEL REBOREDO^a et Dr STÉPHANE EMONET^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1912-5

L'extraordinaire développement de la médecine, avec l'avènement des greffes d'organes, des chimiothérapies et immunothérapies, ainsi que l'explosion des gestes invasifs (matériel étranger) ont rendu notre médecine dépendante des antibiotiques. La surutilisation «empirique» des antibiotiques dans l'élevage et la médecine a favorisé l'émergence et la dissémination rapide de bactéries multirésistantes (BMR). Cela a conduit les cliniciens d'aujourd'hui à une situation difficile. Ils doivent limiter leur utilisation d'«antibiotiques à large spectre» bien qu'ils soient confrontés à un risque plus élevé de BMR. Des programmes d'*antimicrobial stewardship* ont été mis en place pour les soutenir, prônant l'utilisation d'«antibiogrammes hospitaliers» et d'un diagnostic microbiologique rapide et fiable.

Rapid microbiology and antimicrobial stewardship to combat antibiotic resistance

The extraordinary development of medicine with the advent of solid organ and bone marrow transplants, chemotherapy and immunotherapy, as well as the explosion of invasive procedures («foreign material») has made our medicine dependant to the use of antibiotics. The overuse of «empirical» antibiotics in breeding and medicine has favored the emergence and rapid dissemination of multidrug resistant pathogens (MDRs). This led clinicians today in a difficult situation. They should limit their empirical use of «broad-spectrum antibiotics», although they face a higher risk of MDRs. To help them in this task, anti-microbial stewardship programs have been put in place, emphasizing the use of «hospital antibiograms» and rapid and reliable microbiological diagnosis.

INTRODUCTION

Pendant longtemps, nous avons pu traiter les infections sévères avec des antibiotiques à large spectre sans risquer de «manquer la cible», et adapter notre traitement aux résultats de l'analyse microbiologique quand ils étaient enfin disponibles. Cette approche est révolue. Inventer de nouveaux antimicrobiens efficaces aussi rapidement que les bactéries développent une résistance est irréaliste, même avec des mesures incitatives des gouvernements envers les sociétés pharmaceutiques.¹

Limiter la prescription incontrôlée d'antibiotiques à large spectre est donc crucial, mais il est difficile de convaincre un médecin de prendre un risque pour son propre patient pour le bien de la communauté. Cependant, si ce traitement empirique devient préemptif, guidé par les résultats préliminaires d'une microbiologie rapide, il est beaucoup plus acceptable.

La microbiologie clinique est un partenaire majeur des programmes de gestion des antimicrobiens (AMS), en particulier pour:

- Identifier les porteurs de bactéries multirésistantes (BMR), ce qui favorisera leur isolement.
- Déterminer précisément l'agent étiologique et sa sensibilité aux antimicrobiens pour permettre un traitement ciblé.

Les milieux à ressources limitées sont particulièrement vulnérables aux agents pathogènes résistants en raison du manque de réglementation sur la distribution des antibiotiques et du manque de moyens diagnostiques. Dans ce type de contexte, la surutilisation empirique d'antibiotiques est la règle. Chloroquine, quinolones et céphalosporines de 3^e génération ont été surutilisées, ce qui a conduit à la résistance mondiale de *Plasmodium falciparum* à la chloroquine² et à l'expansion rapide des bactéries porteuses d'une bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE).³

Le contexte étant inchangé, les cliniciens confrontés à un taux élevé de BLSE se sont logiquement tournés vers des antibiotiques à spectre plus large tels que les carbapénèmes, et les mêmes phénomènes se sont produits, avec l'expansion de pathogènes résistants aux carbapénèmes (*carbapenem resistant enterobacteriaceae* (CRE)).⁴

Cependant, des épidémies de BMR surviennent également dans les pays à revenu élevé,⁵ malgré des résultats de laboratoire précis. Il y a plusieurs explications possibles à cela:

- La règle du «risque zéro»: même lorsque la probabilité d'une infection bactérienne est faible, les médecins prendront difficilement le risque de surseoir aux antibiotiques, ceci d'autant plus que les patients les veulent.
- Le résultat microbiologique n'est pas utilisé immédiatement ou de manière adéquate pour restreindre le spectre des antimicrobiens.

DU «MÉDICAMENT MIRACLE» À LA FIN POTENTIELLE DE «L'ÈRE DES ANTIBIOTIQUES»?

Alexander Fleming, en 1929, a fait la découverte inattendue d'un champignon nommé *Penicillium* qui avait contaminé ses

^aService des urgences, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1951 Sion, ^bService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1951 Sion
dany-reboredo@hotmail.com | stephane.emonet@hopitalvs.ch

**PREMIER ET SEUL ANALOGUE
DU GLP-1 ORAL AU MONDE**

Pour en savoir plus sur les
avantages de RYBELSUS®,
consultez le site www.rybelsus.ch

DÉPART VERS DE NOUVEAUX HORIZONS

**Pour les patients adultes
souffrant de diabète de type 2**



**Réduction du taux d'HbA_{1c} et
réduction du poids significativement
supérieures par rapport à Januvia®,
Jardiance® et Victoza®[§]**



**Avec RYBELSUS® jusqu'à 7 patients sur 10
ont obtenu un taux cible d'HbA_{1c} < 7 %¹**

RYBELSUS®
semaglutide tablets

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

Référence: 1. RYBELSUS® Information professionnelle. www.swissmedinfo.ch

Information professionnelle abrégée Rybelsus® C: Sémaglutide 3 mg, 7 mg, 14 mg par comprimé. **I:** Rybelsus® est utilisé chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique: – en monothérapie, lors de contre-indication ou d'intolérance à la metformine; – en association avec d'autres médicaments hypoglycémisants. Voir la rubrique «Efficacité clinique» concernant les résultats des associations étudiées dans les essais cliniques et la sécurité cardiovasculaire. **PO:** La dose initiale de Rybelsus® est de 3 mg une fois par jour. Après un mois de traitement, la dose devra être augmentée à une dose d'entretien de 7 mg une fois par jour. Si après au moins un mois de traitement l'effet hypoglycémiant est insuffisant avec 7 mg (dose d'entretien), la dose peut être augmentée à une dose d'entretien maximale de 14 mg une fois par jour. Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez des patients âgés, ni lors d'insuffisance hépatique ou rénale. Rybelsus® est un comprimé pour administration par voie orale une fois par jour. Rybelsus® doit être pris à jeun et être avalé entier avec de l'eau (jusqu'à un demi-verre d'eau équivalent à 120 ml). Les patients doivent attendre au moins 30 minutes avant de manger, de boire ou de prendre d'autres médicaments. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la «Composition». **PR:** Rybelsus® ne doit pas être utilisé chez les patients diabétiques de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. En cas de suspicion de pancréatite, Rybelsus® doit être arrêté. Les patients traités par Rybelsus® en association à une sulfonylurée ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Les patients présentant des antécédents de rétinopathie diabétique doivent faire l'objet d'un suivi attentif. **IA:** Le sémaglutide retarde la vidange gastrique ce qui est susceptible d'influencer le taux d'absorption des médicaments administrés par voie orale de façon concomitante. **EI:** Très fréquents: hypoglycémie en cas d'utilisation avec insuline ou sulfonylurée, nausées, diarrhée. Fréquents: hypoglycémie en cas d'utilisation avec d'autres ADO, diminution de l'appétit, complications de la rétinopathie diabétique, vomissements, douleurs abdominales, distension abdominale, constipation, dyspepsie, gastrite, reflux gastro-œsophagien, flatulences, lipase augmentée, amylase augmentée, fatigue. Occasionnels: augmentation de la fréquence cardiaque, éructations, lithiase biliaire, perte de poids. Rares: réactions anaphylactiques. **P:** 3 mg: emballages de 30 comprimés. 7 mg: emballages de 30 et 90 comprimés, 14 mg: emballages de 30 et 90 comprimés (B). Version 1.0. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. Pour plus d'informations, voir l'Information professionnelle Rybelsus® sur www.swissmedinfo.ch.

§ RYBELSUS® n'est pas indiqué pour la réduction du poids.

CH20RYB00026



Novo Nordisk Pharma AG
Thurgauerstrasse 36/38
8050 Zurich

Téléphone: 044 914 11 11
Téléfax: 044 914 11 00
www.novonordisk.ch

RYBELSUS®
semaglutide tablets

cultures de *Staphylococcus* spp. (plaques d'agar) en limitant la croissance des bactéries dans son environnement.⁶ Dès lors, la pénicilline est devenue le médicament qui a probablement sauvé le plus grand nombre de vies humaines ainsi qu'animales.⁷

Cependant, des bactéries résistantes à la pénicilline ont rapidement été identifiées, ce qui a établi un dogme pour chaque nouvelle classe d'antibiotiques introduite en médecine clinique: l'usage excessif favorise la sélection de la résistance et la perte d'efficacité⁸ (BLSE, CRE, *vancomycin-resistant enterococci* (VRE), etc.). Cela n'est pas surprenant, car nous savons que les microbes ont appris à résister aux antimicrobiens bien avant leur utilisation par l'homme, probablement par confrontation à des antimicrobiens produits naturellement.⁹

MANQUE D'INTÉRÊT COMMERCIAL AU DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ANTIBIOTIQUES?

La simple logique économique qui sous-tend le développement des antibiotiques risque de nous en priver à moyen terme. En effet, une sous-utilisation les premières années, suivie par une perte de la patente et parallèlement un développement rapide de résistances rendent le retour sur investissement défavorable pour les antibiotiques. Les règles du marché stimulent le développement de médicaments qui préservent leur efficacité et doivent être pris quotidiennement à vie par une proportion conséquente de la population, plutôt que des antimicrobiens administrés pendant une brève période (5-7 jours en général). Au cours de ces 3 dernières décennies, le nombre de nouveaux antibiotiques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) s'est réduit de manière drastique.¹⁰

Cette coévolution de résistance accrue et d'assèchement du «pipeline d'antibiotiques» ne signifie pas seulement que nous, en tant que cliniciens, ne serons pas en mesure de traiter avec succès des patients septiques infectés par des agents pathogènes multirésistants. Il a une signification beaucoup plus grande: potentiellement la fin de l'«ère des antibiotiques».¹⁰ Cela signifierait que l'on aurait plus de prophylaxie efficace pour protéger les patients subissant une intervention chirurgicale et aucun traitement pour guérir la septicémie chez nos patients immunosupprimés. Globalement, cela représente une énorme limitation de la médecine telle que nous la pratiquons aujourd'hui.

PROTECTION ABSOLUE DE NOS ANTIMICROBIENS

«We must perceive antimicrobials as they are: a non-renewable and endangered resource.» Huttner, et al.¹¹

Afin de protéger cette ressource, des programmes AMS, fondés sur une série d'interventions visant à optimiser leur prescription, ont été intensivement développés au cours de la dernière décennie dans les hôpitaux.¹² Ces interventions incluent la sélection, le dosage, la voie d'administration et la durée de la thérapie antimicrobienne pour optimiser l'efficacité clinique et réduire les événements indésirables qui y sont liés, sans compromettre la sécurité des patients. Ils favorisent l'utilisation de recommandations (guide d'antibiothérapie), d'algorithmes informatiques et de tests rapides de laboratoire,

ainsi que l'enseignement au patient à propos de l'absence de bénéfice d'un traitement antibiotique dans une situation donnée (prescription retardée et facilitation de la décision partagée).

De nombreuses actions dans les programmes AMS ont maintenant été évaluées dans des essais cliniques formels et peuvent être considérées comme «fondées sur des preuves». Le nombre de publications dans le domaine a littéralement explosé ces dix dernières années.¹² Ces programmes AMS sont très larges, s'étendant des politiques nationales aux politiques hospitalières et aux «aides à la prescription». Ils renforcent la place prépondérante que doivent avoir les services de prévention et de contrôle des infections pour éviter la propagation de BMR.

LA MICROBIOLOGIE CLINIQUE: PRIMORDIALE DANS LE COMBAT CONTRE L'ANTIBIORÉSISTANCE

La microbiologie est l'étude des organismes microscopiques vivants. Pendant de nombreuses années, la seule façon d'identifier une bactérie était de la faire pousser sur un milieu sélectif et d'observer quel type d'enzyme elle exprimait et quel type de sucre elle consommait. Une fois identifié, le microbe devait être mis en culture à nouveau en présence de concentrations spécifiques d'antimicrobiens pour effectuer des tests de sensibilité. Dans l'ensemble, il n'était donc pas inhabituel d'attendre entre 4 et 6 jours entre le prélèvement et l'obtention d'un résultat utile en clinique. Avec les systèmes automatisés d'incubation des hémocultures et d'identification biochimique avec le test de sensibilité aux antimicrobiens (par exemple Vitek 2 bioMérieux), cette durée a été raccourcie à 3-4 jours.¹³ Un délai toutefois encore inacceptable pour les programmes AMS, puisque cela nous contraint à effectuer un traitement «à l'aveugle», souvent par une antibiothérapie à large spectre, avec pour conséquence une pression de sélection des bactéries résistantes.¹⁴

Nous savons que chez environ 20% des patients en choc septique, le traitement «empirique» initial est inapproprié, menant à une survie de 10% au lieu de 50%.¹⁵ Cela conduit les cliniciens à utiliser des antibiotiques «à large spectre» pendant plusieurs jours avant de pouvoir cibler sur le pathogène retrouvé en culture.¹⁶ Aux soins intensifs, cette pression écologique conduit parfois à des épidémies de BMR¹⁷ nécessitant la fermeture de ces unités.

Dans une publication de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) en 2011, le développement du diagnostic microbien rapide était l'une des huit actions majeures à entreprendre pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens.¹⁰ Un autre article publié récemment¹⁸ fournit les lignes directrices nécessaires pour une AMS efficace et recommande également la mise au point de tests de diagnostic rapide (TDR) pour raccourcir le délai d'identification des agents pathogènes et les tests de sensibilité aux antimicrobiens.

Le diagnostic microbiologique a subi une véritable révolution moléculaire durant cette dernière décennie avec l'arrivée de la spectrométrie de masse (MALDI-TOF/MS),¹⁹ qui permet d'identifier une bactérie présente en culture en 1 à 2 minutes

au lieu de 24 à 48 heures. La simplification des outils de détection de l'ADN bactérien et viral par PCR directement sur le prélèvement natif évite le temps de culture initial avec un diagnostic microbiologique en 1 à 2 heures. Certains de ces outils peuvent être utilisés au lit du patient (*point of care test* (POCT)), ce qui permet d'éviter le temps de transport vers le laboratoire ainsi que les horaires de fermeture de ce dernier.

L'AUTOMATISATION EN BACTÉRIOLOGIE DES RÉSULTATS DE CULTURE PLUS RAPIDE

Jusqu'à récemment, l'automatisation était «réservée» à la chimie, l'hématologie et l'immunologie (sérologies), domaines dans lesquels le type de spécimen reçu varie peu (sang, urine, liquides corporels). En bactériologie, il est question de prélèvements de toutes sortes et de croissance d'organismes vivants nécessitant des milieux et des conditions de culture différents selon le type de germe recherché. Il faut une expertise humaine très spécifique pour choisir les colonies à identifier par MALDI-TOF/MS parmi la flore commensale souvent présente en plus sur les plaques de Petri. On comprend dès lors la difficulté d'automatiser la bactériologie.

Malgré cela, l'automatisation de l'ensemencement des prélèvements est devenue une réalité grâce au transfert des prélèvements plus «compliqués» vers des tubes adaptés après la prise en charge initiale (sonication pour les prothèses, homogénéisation des biopsies...). Depuis 2019, le transfert des plaques ensemencées dans des incubateurs «intelligents», capables de prendre des photos à des temps d'incubation déterminés, complète cette offre. On peut donc maintenant surveiller en continu la croissance, et un prélèvement ensemencé le matin, identifié comme positif par l'incubateur «intelligent» dans l'après-midi, pourra être pris en charge (MALDI-TOF/MS pour l'identification et démarrage de l'anti-

biogramme) le jour même. Grâce à l'automatisation, il est donc possible, pour les germes classiques (entérobactéries, staphylocoques, streptocoques), d'obtenir l'identification le jour même et le résultat de l'antibiogramme le lendemain.²⁰ On parle donc d'un délai entre le prélèvement et le résultat final de 24 à 48 heures au lieu de 3 à 6 jours il y a à peine une décennie. Ce gain de temps dans le diagnostic bactériologique a un impact non seulement sur le traitement d'une infection chez nos patients en favorisant l'AMS,²¹ mais également sur le contrôle de l'infection.

CONCLUSION

Avec la simplification des outils de PCR et l'automatisation de la culture, la microbiologie est l'un des domaines diagnostiques qui a évolué le plus rapidement ces dix dernières années. Ceci, en soutien aux programmes AMS et aux actions de contrôle de l'infection, devrait permettre d'éviter la fin de l'«ère des antibiotiques», dont les conséquences sur notre pratique de la médecine seraient désastreuses.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Appliquer une grande retenue dans l'utilisation d'antibiotiques est capital pour les préserver
- Un diagnostic microbiologique rapide est indispensable pour pouvoir «cibler» nos traitements
- Les programmes d'*antimicrobial stewardship* (AMS) et les mesures de contrôle de l'infection doivent être développés dans nos hôpitaux

1 Ardal C, Rottingen JA, Opalska A, et al. Pull Incentives for Antibacterial Drug Development: An Analysis by the Transatlantic Task Force on Antimicrob Res. Clin Infect Dis 2017;65:1378-82.
2 Packard RM. The origins of antimicrobial-drug resistance. N Engl J Med 2014;371:397-9.
3 Musicha P, Cornick JE, Bar-Zeev N, et al. Trends in antimicrobial resistance in bloodstream infection isolates at a large urban hospital in Malawi (1998-2016): a surveillance study. Lancet Infect Dis 2017;17:1042-52.
4 Potter RF, D'Souza AW, Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. Drug Res Updat 2016;29:30-46.
5 Rojas LJ, Weinstock GM, De La Cadena E, et al. An analysis of the epidemic of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Convergence of two evolutionary mechanisms creates the « perfect storm ». J Infect Dis 2017;217:82-92.
6 Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special

reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. Bull World Health Org 2001;79:780-90.
7 Alharbi SA, Wainwright M, Alahmadi TA, et al. What if Fleming had not discovered penicillin? Saudi J Biol Sc 2014;21:289-93.
8 Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of beta-lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. Adv Drug Deliv Rev 2014;78:3-13.
9 Sengupta S, Chattopadhyay MK, Grossart HP. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Front Microbiol 2013;4:47.
10 Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. Clin Infect Dis 2011;52(Suppl.5):S397-428.
11 Huttner A, Harbarth S, Carlet J, et al. Antimicrobial resistance: a global view from the 2013 World Healthcare-Associated Infections Forum. Antimicrob Res Infect Control 2013;2:31.

12 *Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, et al. What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect 2017;23:793-8.
13 Goff DA, Jankowski C, Tenover FC. Using rapid diagnostic tests to optimize antimicrobial selection in antimicrobial stewardship programs. Pharmacother 2012;32:677-87.
14 **Karam G, Chastre J, Wilcox MH, et al. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. Crit Care 2016;20:136.
15 Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. Chest 2009;136:1237-48.
16 *Emonet S, Schrenzel J. How could rapid bacterial identification improve the management of septic patients? Expert Rev Anti Infect Ther 2011;9:707-9.
17 Consales G, Gramigni E, Zamidei L, et al. Multidrug-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in intensive care unit: antimicrobial and organizational strategies. J Crit Care 2011;26:453-9.
18 Rennert-May E, Chew DS, Conly J,

et al. Clinical practice guidelines for creating an acute care hospital-based antimicrobial stewardship program: A systematic review. Am J Infect Control 2019;47:979-93.
19 *Emonet S, Shah HN, Cherkaoui A, Schrenzel J. Application and use of various mass spectrometry methods in clinical microbiology. Clin Microbiol Infect 2010;16:1604-13.
20 Cherkaoui A, Renzi G, Vuilleumier N, et al. WASPLab automation significantly reduces incubation times and allows earlier culture readings. Clin Microbiol Infect 2019;25:1430.e5-12.
21 Emonet S, Charles PG, Harbarth S, et al. Rapid molecular determination of methicillin resistance in staphylococcal bacteraemia improves early targeted antibiotic prescribing: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 2016;22:946.e9-15.

* à lire

** à lire absolutement

Probiotiques: bienfaits et méfaits

Dre ELISAVET STAVROPOULOU^a et Dr STÉPHANE EMONET^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1916-9

Les probiotiques constituent de nos jours une grande industrie alimentaire et pharmaceutique. Les plus utilisés sont des *Lactobacillus* spp, les *Bifidobacterium* spp., des souches d'*Enterococcus* spp., de *Streptococcus* spp. et des levures comme les *Saccharomyces* spp. La colite à *Clostridioides difficile* et les diarrhées dues aux antibiotiques sont des indications reconnues, mais les probiotiques sont aussi proposés comme adjuvants pour des syndromes atopiques, des maladies autoimmunes, la prévention et le traitement de l'obésité, du diabète et de la mucoviscidose, où la dysbiose joue un rôle important. Néanmoins, leur utilisation reste débattue en raison du manque de données puissantes prouvant leur efficacité et d'effets indésirables sous-estimés et mal étudiés.

Probiotics: benefits and harms

Probiotics are a big food and pharmaceutical industry today. The most widely used probiotics are Lactobacillus spp, Bifidobacterium spp, strains of Enterococcus spp, Streptococcus spp and yeasts such as Saccharomyces spp. Among the best-known indications are Clostridioides difficile colitis and diarrhea due to antibiotics, but probiotics are also proposed as adjuvants for atopic syndromes, autoimmune diseases, prevention and treatment of obesity, diabetes and cystic fibrosis, where dysbiosis play an important role. However, their use remains debated due to a lack of powerful data proving their effectiveness and their often-overlooked side effects.

INTRODUCTION

En 1908, Elie Metchnikoff recevait le prix Nobel pour ses travaux sur la phagocytose. Ce visionnaire pensait déjà que le microbiome intestinal avait un rôle dans la pathogenèse des maladies rhumatismales et du «vieillessement». ¹ Un siècle plus tard, cela reste un sujet brûlant et l'étude du microbiome devient une réalité grâce au séquençage à haut débit. ²

La colonisation bactérienne intestinale chez les nouveau-nés commence dès la naissance et diffère selon que l'accouchement se fasse par voie basse ou césarienne, dans de grandes villes ou des cliniques de plus petite taille. ³ Bien évidemment, l'allaitement joue aussi un rôle important, car il favorise l'établissement de *Bifidobacterium* spp., alors que la nourriture artificielle avantage une flore prédominante de *Clostridium perfringens* et *Enterobacteriaceae*. Par la suite, les habitudes personnelles, la vaccination, les infections, le stress, le profil hormonal et finalement l'âge vont «formater» notre «microbiome». Ce dernier a un rôle éducatif pour la maturation de notre système immunitaire, nous aide à digérer certains aliments et nous protège d'éventuels pathogènes. ⁴

Selon l'OMS, les probiotiques sont des «microorganismes vivants, qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte». L'idée est de moduler notre microbiome pour impacter sur notre santé. Il est généralement admis que la dose nécessaire pour cela est de 100 millions à 10 milliards de microorganismes probiotiques, mais le dosage optimal n'est pas connu.

De nos jours, de multiples aliments sont complétés par des probiotiques, notamment des produits laitiers tels que le yogourt, le fromage, des barres nutritionnelles, en général pour «améliorer la digestion» et le «bien-être»: un vrai «marketing» industriel. Les probiotiques sont également commercialisés sous forme de comprimés lyophilisés utilisés en clinique. ⁵

Cet article passe en revue les aspects principaux de l'utilisation des probiotiques, notamment leur impact en clinique, leurs effets bénéfiques ainsi que leurs effets indésirables qui sont souvent négligés.

MÉCANISMES D'ACTION DES PROBIOTIQUES

Les probiotiques semblent exercer leur effet par les mécanismes suivants:

- Une action directe sur le microbiome commensal, par concurrence pour les nutriments et/ou sécrétion de bactériocines, agents antimicrobiens stimulant la production des mucines intestinales qui vont empêcher l'implantation des pathogènes. ⁵
- Une action sur le système immunitaire intestinal en stimulant les *Toll-like receptors* (TLR), induisant l'activation des lymphocytes T et la sécrétion des immunoglobulines A (IgA). Certains probiotiques suppriment la réponse inflammatoire Th1 ainsi que la production de cytokines inflammatoires IL-12, TNF α . Par conséquent, ils semblent avoir un double rôle à la fois comme adjuvants de l'immunité et comme supprimeurs des réponses inflammatoires. ⁶

APPLICATIONS CLINIQUES DES PROBIOTIQUES

Diarrhées associées aux antibiotiques et infections à *Clostridioides difficile*

Clostridioides difficile (CDI) est une bactérie qui peut résister à l'environnement et à l'acidité gastrique grâce à sa capacité de sporuler. L'acquisition, le plus souvent en milieu hospitalier ou lors de voyage, d'une souche toxigénique peut se solder par une colite plus ou moins sévère selon le sérotype. Aux États-Unis et au Royaume-Uni, une souche hypervirulente (ribotype 027) épidémique a été à l'origine d'infections sévères avec mégacolon toxique, perforation intestinale et choc septique. La pathogenèse est avant tout liée à la perturbation du microbiome, raison pour laquelle les récidives sont fré-

^aService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1951 Sion
elisavet.stavropoulou@hopitalvs.ch | stephane.emonet@hopitalvs.ch

quentes et nécessitent parfois une transplantation fécale. L'utilisation de probiotiques est logique dans ce contexte.⁷

Afin d'utiliser correctement les probiotiques dans le contexte des diarrhées (diarrhées associées aux antibiotiques (AAD) ou CDI), il nous faut savoir quel probiotique s'est révélé efficace et dans quelle indication (prévention AAD ou CDI, traitement AAD ou CDI). Malheureusement, la littérature ne fait pas systématiquement ces distinctions, ce qui rend difficile sa traduction vers des recommandations pratiques.

En 2013, une grande étude prospective randomisée (PLACIDE)⁸ n'a pas pu montrer d'effet bénéfique significatif des probiotiques en *prévention* des AAD ou CDI chez des patients hospitalisés de plus de 65 ans. Cependant, cette étude utilisait un mélange de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* administré jusqu'à une semaine après le début de l'antibiothérapie, alors que l'efficacité des probiotiques en *prévention* est maximale lorsqu'ils sont pris dans les 48 heures du début de l'antibiothérapie.⁹ La revue de l'évidence disponible maintenant conclut que les probiotiques sont efficaces dans la *prévention d'un premier épisode de CDI* lors de prises d'antibiotiques, chez les patients (enfants et adultes) dont le risque de base de CDI est supérieur à 5% (number needed to treat (NNT) = 12 vs 42).¹⁰

Pour la *prévention des récurrences de CDI*, la transplantation fécale reste le traitement de choix. Plusieurs études ont montré un rôle des probiotiques dans cette indication également, les plus efficaces étant *Saccharomyces boulardii* et un *C. difficile* non toxigénique (souche M3).¹¹

L'utilisation de probiotiques en concentration élevée permettrait également de *prévenir* les AAD chez les enfants, avec un NNT de 6.¹² Chez l'adulte, *S. boulardii* plus spécifiquement montre un effet significatif pour la *prévention* des AAD¹³ et des diarrhées du voyageur.¹⁴ En ce qui concerne le *traitement* des CDI et des AAD, l'évidence reste très faible. Une étude randomisée pilote montre une diminution notable du nombre de jours de diarrhées (3,5 vs 12) dans les CDI légères à modérés.¹⁵

Les guidelines des sociétés savantes (IDSA, ESCMID et Société suisse d'infectiologie) n'ont pas encore été modifiées pour tenir compte de ces publications récentes. Une mise à jour de la Mayo Clinic revoit le traitement des CDI, y compris l'utilisation des probiotiques.¹⁶

Maladies inflammatoires de l'intestin (RCUH et maladie de Crohn)

Les probiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur les maladies inflammatoires intestinales. Toutefois, malgré quelques études prometteuses,¹⁷ la revue récente de l'évidence ne montre pas d'effet significatif des probiotiques sur l'induction¹⁸ ou le maintien¹⁹ de la rémission dans la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et encore moins pour la maladie de Crohn. Compte tenu du fait que les modifications du microbiome intestinal induisent des maladies hépatiques, un intérêt croissant pour sa régulation via les probiotiques est noté. Par exemple, selon une méta-analyse de 21 études, les probiotiques pourraient être bénéfiques dans le traitement de

l'encéphalopathie hépatique.²⁰ Il y a cependant de multiples biais possibles dans ces études et l'évidence est donc ici de faible qualité.

Allergies et autoimmunité

L'hypothèse hygiéniste (*hygiene hypothesis*), formulée pour la première fois par Strachan en 1989, est une théorie selon laquelle une réduction de l'exposition en bas âge aux infections et aux composantes microbiennes dans les pays industrialisés entraînerait une diminution de la maturation du système immunitaire et, en conséquence, une augmentation de la prévalence des maladies allergiques et inflammatoires.²¹

Dans ce contexte, l'utilisation des probiotiques a été proposée en *prévention* des allergies. L'effet de *Bifidobacterium lactis* NCC2818 (Nestlé) ainsi que de *Lactobacillus paracasei* LP-33 semble atténuer la sévérité de la rhinite allergique. L'administration de *Lactobacillus casei* chez des enfants développant des allergies aux acariens semble diminuer la fréquence et la gravité des symptômes. *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius* LSO1 et *Lactobacillus fermentum* sont utilisés aussi comme antiallergiques pour le traitement des dermatites atopiques, particulièrement chez les enfants. Cependant, des méta-analyses récentes ne soutiennent pas l'utilisation de probiotiques dans ce contexte.²²

Des modèles animaux pour l'étude du développement de l'asthme ont montré une dysbiose microbienne intestinale avec l'absence de certains genres bactériens chez les nourrissons (souris) à risque d'asthme. L'administration de ces bactéries manquantes à des souris a conduit à une diminution de l'inflammation des voies respiratoires, suggérant donc leur rôle protecteur. Cependant, malgré une tendance à une réduction du nombre d'épisodes, la revue de l'évidence ne retrouve pas de différence significative en faveur de l'administration de probiotiques pour le contrôle de l'asthme.²³

La dysbiose semble également jouer un rôle dans la pathogenèse du syndrome de Sjögren et d'autres maladies autoimmunes. Une approche prometteuse est l'administration de probiotiques comme suppléments au traitement immunosuppresseur de ces maladies. Des essais randomisés se sont révélés prometteurs dans la modulation du microbiome humain pour les maladies autoimmunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique et la sclérose en plaques.

Autres utilisations potentielles des probiotiques

Le microbiome intestinal joue possiblement un rôle dans le développement du diabète. Des études chez des animaux ont montré que des espèces de *Lactobacillus* spp. et *Bifidobacterium* spp. pourraient prévenir le diabète de type 2. Les sujets diabétiques sont caractérisés par une inflammation systémique constante avec des cytokines pro-inflammatoires qui exercent un effet négatif sur l'insuline. Les bactéries lactiques contenues dans les probiotiques permettraient de moduler cette inflammation. Une méta-analyse récente conclut à un bénéfice des probiotiques dans le diabète de type 2.²⁴ Pour le traitement du diabète gestationnel, l'évidence est insuffisante.²⁵

L'obésité est liée à un excès des médiateurs de l'inflammation, et une modification de la flore intestinale est observée chez les personnes obèses avec excès de bactéries du phylum des *Firmicutes* par rapport à celui des *Bacteroidetes*.²⁶ Pour l'instant, malgré de nombreuses études randomisées, il n'y a pas d'évidence que l'on puisse influencer durablement l'indice de masse corporelle par l'administration de probiotiques.²⁷

Les probiotiques sont également étudiés dans la prévention de maladies respiratoires – axe intestin-poumon (*gut-lung axis*) – et semblent ainsi diminuer la fréquence des exacerbations dans la mucoviscidose²⁸ ou le risque de faire une otite moyenne chez l'enfant.²⁹

Enfin, de plus en plus d'études mettent en évidence un lien entre microbiome et cancer. Là encore, l'utilisation de probiotiques pourrait être utile pour potentialiser l'effet des traitements et diminuer leurs effets indésirables (diarrhées). Une excellente revue sur ce sujet en pleine expansion a été publiée récemment.³⁰

ET LES MÉFAITS...

Prouvés ou supposés bénéfiques dans plusieurs indications, les probiotiques sont également associés à un risque d'effets indésirables parfois sévères. Ils sont ainsi contre-indiqués chez les porteurs de valves cardiaques prothétiques ou d'accès veineux central.

Il existe en effet de nombreux rapports de cas de fongémie à *S. boulardii*, de bactériémie à *Lactobacillus*, de sepsis ou même d'endocardites à *Lactobacillus* et autres espèces de probiotiques. Bien qu'il existe quelques études sur l'utilisation des probiotiques chez des sujets immunosupprimés, leur utilisation dans cette population reste fortement déconseillée.³¹

Parmi les autres effets indésirables possibles des probiotiques ont été également évoqués les problèmes digestifs³² et les interactions avec de multiples médicaments,³³ cela surtout en raison du fait que de nombreuses souches bactériennes intestinales possèdent des enzymes CYP (P450).³⁴ Globalement, il faut retenir que les études sur les probiotiques ne sont en général pas conçues pour identifier correctement leurs effets indésirables, dont certains, sur la prise de poids ou le cancer, ne pourraient se révéler que tardivement.

CONCLUSION

La controverse autour de l'efficacité et de la dangerosité des probiotiques montre que ce domaine en pleine expansion

nécessite une grande rigueur scientifique. Des études randomisées et contrôlées en double aveugle de grande taille sont indispensables pour obtenir des résultats fiables quant à leur efficacité et leur sécurité d'emploi. Cela est d'autant plus important qu'il existe un marketing agressif de l'industrie alimentaire pour nous convaincre de l'efficacité et de l'innocuité de ces substances. Dans ce contexte, leur utilisation clinique devrait être limitée aux études cliniques ou aux indications approuvées bien documentées, en s'assurant de l'absence de facteur de risque d'effets indésirables sévères chez nos patients.

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

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

■ Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche de Medline et Cochrane Database of Systematic Reviews des articles publiés en anglais ou en français depuis 1989. Les articles qui ont été consultés ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient une approche originale. Les principaux mots-clés utilisés étaient: «probiotics», «microbiome», «Clostridium difficile», «diarrhea», «atopic», «auto-immune», «fungemia», «*Saccharomyces boulardii*», «adverse effects», «safety», «*Bifidobacterium*», «*Lactobacillus*». Les références importantes mentionnées dans les articles sélectionnés ont également été prises en compte.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'utilisation de certains probiotiques dès le début d'une antibiothérapie est bénéfique dans la prévention de la colite à *Clostridioides difficile* et de ses récurrences, en particulier lorsqu'il y a d'autres facteurs de risque
- Les probiotiques sont également bénéfiques dans la prévention des diarrhées du voyageur et des diarrhées associées aux antibiotiques
- Les probiotiques sont étudiés dans de nombreuses autres indications (rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn, diabète, obésité, affections respiratoires, cancer...), sans qu'il n'y ait pour l'instant de données suffisamment puissantes pour permettre leur utilisation en clinique
- Les probiotiques sont fortement déconseillés chez les sujets immunodéficients et contre-indiqués chez les porteurs de cathéters veineux centraux ou de valves cardiaques prothétiques

1 Gordon S. Elie Metchnikoff, the Man and the Myth. *J Innate Immun* 2016;8:223-7.

2 Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486:207-14.

3 Bezirtzoglou E, Stavropoulou E. Immunology and probiotic impact of the newborn and young children intestinal

microflora. *Anaerobe* 2011;17:369-74.

4 Canny GO, McCormick BA. Bacteria in the intestine, helpful residents or enemies from within? *Infect Immun* 2008;76:3360-73.

5 **Suez J, Zmora N, Segal E, et al. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Med* 2019;25:716-29.

6 Thomas CM, Versalovic J. Probiotics-host communication: Modulation of

signaling pathways in the intestine. *Gut Microbes* 2010;1:148-63.

7 Cantero C, Schrenzel J, Darbellay Farhoumand P. Place des probiotiques dans la prévention d'un épisode inaugural d'infection à *Clostridium difficile*. *Rev Med Suisse* 2018;14:1834-7.

8 Allen SJ, Wareham K, Wang D, et al. *Lactobacilli* and *bifidobacteria* in the prevention of antibiotic-associated

diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2013;382:1249-57.

9 Shen NT, Maw A, Tmanova LL, et al. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents *Clostridium difficile* infection: a systematic review with meta-regression analysis. *Gastroente-*

- rol 2017;152:1889-900.
- 10 Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD006095.
- 11 *Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, et al. Prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe* 2020;61:102098.
- 12 Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, et al. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;4:CD004827.
- 13 McFarland LV. Systematic review and meta-analysis of *Saccharomyces boulardii* in adult patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:2202-22.
- 14 McFarland LV, Goh S. Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2019;27:11-9.
- 15 Barker AK, Duster M, Valentine S, et al. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO). *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3177-80.
- 16 *Cho JM, Pardi DS, Khanna S. Update on treatment of *Clostridioides difficile* Infection. *Mayo Clin Proc* 2020;95:758-69.
- 17 Andresen V, Gschossmann J, Layer P. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:658-66.
- 18 Kaur L, Gordon M, Baines PA, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD005573.
- 19 Iheozor-Ejiofor Z, Kaur L, Gordon M, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD007443.
- 20 Dalal R, McGee RG, Riordan SM, et al. Probiotics for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD008716.
- 21 *Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nature Rev Immunol* 2018;18:105-20.
- 22 Makrgeorgou A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall FJ, et al. Probiotics for treating eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD006135.
- 23 Lin J, Zhang Y, He C, et al. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health* 2018;54:953-61.
- 24 Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutrition Rev* 2016;74:774-84.
- 25 Okesene-Gafa KA, Moore AE, Jordan V, et al. Probiotic treatment for women with gestational diabetes to improve maternal and infant health and well-being. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;6:CD012970.
- 26 Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444:1022-3.
- 27 Suzumura EA, Bersch-Ferreira AC, Torreglosa CR, et al. Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrition Rev* 2019;77:430-50.
- 28 Coffey MJ, Garg M, Homaira N, et al. Probiotics for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:CD012949.
- 29 Scott AM, Clark J, Julien B, et al. Probiotics for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD012941.
- 30 McQuade JL, Daniel CR, Helmink BA, et al. Modulating the microbiome to improve therapeutic response in cancer. *Lancet Oncol* 2019;20:e77-e91.
- 31 Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis* 2015;60(Suppl.2):S129-34.
- 32 Dore MP, Bibbo S, Fresi G, et al. Side effects associated with probiotic use in adult patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2019;11:2913.
- 33 Stavropoulou E, Bezirtzoglou E. Human microbiota in aging and infection: A review. *Crit Rev Food Sci Nutrition* 2019;59:537-45.
- 34 Stavropoulou E, Pircalabioru GG, Bezirtzoglou E. The Role of cytochromes P450 in infection. *Frontiers Immunol* 2018;9:89.

* à lire

** à lire absolument

«BCGite» secondaire à l'instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin

Dre ANDREIA RODUIT^a, Dre ROMAIN POUGET^a, Dr NICOLAS DEFABIANI^b et Pr NICOLAS TROILLET^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 1920-3

L'immunothérapie par instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin est le traitement le plus efficace, à l'heure actuelle, pour des tumeurs de la vessie non infiltrantes. La «BCGite», localisée ou disséminée, bien que rare, est une grave complication de ce traitement. Son diagnostic est fastidieux et souvent posé tardivement, mais l'atteinte évolue parfois en défaillance multisystémique et peut être fatale. Les prélèvements microbiologiques sont fréquemment négatifs et les biopsies quelquefois peu contributives. Le traitement repose sur une thérapie antimycobactérienne en association avec des corticostéroïdes en cas de présentation grave.

BCGitis following intravesical administration of bacillus Calmette-Guérin

Intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy is currently the most effective treatment for non-infiltrating bladder tumors. Although rare, «BCGitis», local or disseminated, is a serious complication of this therapy. The diagnosis is difficult and often delayed but the infection may progress to multi-systemic failure and can be fatal. The microbiological samples are often negative, and biopsies sometimes do not help. Treatment consists of antimycobacterial agents in combination with corticosteroids in case of severe presentation.

VACCINATION PAR LE BACILLE DE CALMETTE-GUÉRIN

La première expérience de vaccination chez l'humain par la forme atténuée de *Mycobacterium bovis* dénommée bacille de Calmette-Guérin (BCG), un membre des mycobactéries du complexe tuberculeux, date de 1921. La vaccination diminue le risque d'évolution grave (méningite et atteinte miliaire) chez les enfants, mais son efficacité chez l'adulte et pour d'autres formes de la maladie est controversée.¹ Les effets secondaires de la vaccination par BCG sont essentiellement locaux (induration ou rougeur au site d'injection; cicatrice dans la quasi-totalité des cas, voire chéloïde; lymphadénite ou abcès).² Toutefois, bien que rares, des effets systémiques (ma-

die disséminée, ostéomyélite/ostéite) sont décrits notamment chez les enfants atteints d'immunodéficience primaire et les patients VIH.

En Suisse, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire. Selon les données de l'Office fédéral de la santé publique, son incidence a diminué durant tout le 20^e siècle mais ne régresse que peu depuis 15 ans. Elle reste néanmoins relativement faible avec 1 cas/100 000 habitants/an. La vaccination est recommandée seulement dans certains cas: nouveau-nés ou nourrissons de moins de 12 mois dont les parents viennent d'une zone d'incidence tuberculeuse élevée (soit 50 cas/100 000 habitants/an selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS)) et susceptibles d'y retourner avant l'âge de 2 ans (les séjours de courte durée n'étant pas inclus).³

QUID DE L'IMMUNOTHÉRAPIE PAR LE BACILLE DE CALMETTE-GUÉRIN?

Le cancer de la vessie est le 6^e cancer le plus fréquent, notamment dans sa forme non invasive qui concerne 80% des patients. Les hommes sont plus touchés que les femmes bien que l'incidence tende à augmenter chez ces dernières en raison de la hausse du tabagisme qui constitue le facteur de risque principal.⁴

L'instillation intravésicale de BCG est considérée comme une immunothérapie. Elle doit toutefois être distinguée des immunothérapies actuellement courantes en oncologie telles que celles recourant aux inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Une première étude parue en 1976 démontre un bénéfice dans le traitement des cancers vésicaux n'infiltrant pas la musculature (stades Ta, Tis et T1 selon la classification TNM).⁵ Des instillations répétées comprenant d'abord une phase d'induction (c'est-à-dire des instillations hebdomadaires durant 6 semaines) suivie d'une phase de consolidation (c'est-à-dire trois instillations hebdomadaires à 3, 6, 12, 18, 24, 30 et 36 mois) permettent en effet de diminuer d'environ 27% le risque de progression et récidive après un an par rapport à des résections transurétrales de la vessie (TURV) répétées. L'immunothérapie a aussi prouvé sa supériorité face aux injections intravésicales de mitomycine C ou de gemcitabine.⁵

Il n'y a pas de schéma de traitement standard, ni même de dose universelle efficace; toutefois des doses moindres et/ou des temps d'instillation réduits ont montré une diminution des effets secondaires immédiats, ressentis par les patients

^aService de médecine interne, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1920 Martigny, ^bService d'urologie, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1951 Sion, ^cService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1951 Sion
andreia.roduit@hopitalvs.ch | romaine.pouget@hopitalvs.ch
nicolas.defabiani@bluwin.ch | nicolas.troillet@hopitalvs.ch

tels que pollakiurie ou algurie.⁶ Il existe par ailleurs plusieurs sous-souches de BCG, sans différence significative d'efficacité entre les souches.⁴

Le mécanisme d'action exact du BCG dans le cancer de la vessie est peu élucidé. La présence de BCG dans les cellules tumorales de la vessie engendrerait une cascade immunitaire permettant une production de chimiokines et cytokines qui recruterait des lymphocytes T CD4+ et CD8+ chargés de détruire les cellules malignes.⁶ Un possible mécanisme additionnel d'autodestruction des cellules tumorales pourrait être impliqué suite à des modifications génétiques induites par le BCG, de même qu'une réaction d'hypersensibilité surajoutée.⁵ Ces effets seraient transitoires, c'est pourquoi il est nécessaire de répéter les instillations.

VIGNETTE CLINIQUE

Il s'agit d'un patient de 87 ans, connu pour une HTA, une insuffisance rénale chronique ainsi qu'une maladie de Paget, ayant comme antécédent un carcinome transitionnel de la vessie diagnostiqué en 2010 pour lequel il a bénéficié de deux TURV en 2010 et 2011 puis d'instillations intravésicales de BCG depuis 2012. Le patient est initialement hospitalisé afin de subir une résection transurétrale de la prostate (TURP) électorale en raison d'une symptomatologie du bas appareil urinaire invalidante. L'intervention est reportée suite à une infection urinaire et un état fébrile ne répondant pas au traitement empirique par un antibiotique à large spectre. Une urétrocystoscopie révèle des lésions de la muqueuse vésicale étendues d'allure nécrotique qui sont alors biopsiées. L'histopathologie n'indique pas de cellules néoplasiques et l'examen direct ne montre pas de bacilles acido-alcoolo-résistant à la coloration de Ziehl-Neelsen, mais la PCR est positive pour une mycobactérie du complexe tuberculeux. Le diagnostic de BCGite est retenu et un traitement antituberculeux par isoniazide, rifampicine, éthambutol est initié. Ce diagnostic sera maintenu malgré des cultures qui resteront négatives, mais une réaction allergique sévère, attribuée à la rifampicine motivera une adaptation du traitement en remplaçant cette substance par la moxifloxacine. Douze semaines plus tard, notre patient est malheureusement décédé d'une complication digestive sans relation avec la BCGite ou son traitement.

«BCGITE», UNE COMPLICATION À PLUSIEURS FACETTES

Le cas clinique décrit ci-dessus correspond à une «BCGite», soit une complication de l'immunothérapie par BCG dont le diagnostic est souvent posé tardivement. Afin d'en limiter les effets indésirables, certaines précautions sont nécessaires avant le début de l'instillation intravésicale de BCG: elle doit être débutée au plus tôt 3 semaines après la dernière TURV et/ou à distance d'un cathétérisme traumatique, d'une hématurie ou d'une infection urinaire symptomatique.⁵⁻⁷

De manière générale, il est fréquent qu'après l'instillation, le patient ressent des symptômes tels que fièvre modérée (moins de 3 jours), pollakiurie et hématurie qui traduiraient par ailleurs l'efficacité du traitement. Ces symptômes ne contre-indiquent pas la poursuite de celui-ci.⁵ Une BCGite

doit toutefois être suspectée en cas de fièvre de plus de 72 heures et/ou d'autres manifestations localisées ou systémiques en l'absence d'autre diagnostic alternatif.⁷

La physiopathologie exacte de la BCGite est mal connue. Il existe trois hypothèses: une dissémination hémotogène du BCG, une réaction immuno-allergique liée à une hypersensibilité ou un phénomène auto-immun.⁸

Les complications de l'immunothérapie par BCG peuvent être divisées en deux catégories (**tableau 1**):⁹

1. Les manifestations dites «réactionnelles».
2. Les complications infectieuses qui sont à considérer lors de fièvre durant > 72 heures et se répartissent comme suit:
 - Infections urogénitales localisées (23,4%).
 - Infections à distance (40,8%).
 - Infection disséminée (34,4%).
 - Fièvre persistante isolée (1,4%).

De manière générale, les infections localisées apparaissent plus tardivement que la forme disséminée (en moyenne > 1 an vs ≤ 3 mois) et sont plus rares (fréquence < 1% vs jusqu'à 4,7% selon les études).⁵

	TABLEAU 1	Complications dues à l'immunothérapie par bacille de Calmette-Guérin et leur traitement	
--	-----------	---	--

BCG: bacille de Calmette-Guérin.

Types de réaction	Atteintes	Traitements
Manifestations réactionnelles	<ul style="list-style-type: none"> • Arthrites réactionnelles • Uvéites 	AINS, corticostéroïdes
Infections par le BCG	<p>Infections urogénitales localisées (23,4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vésicale (5,9%) • Lésion pénienne (5,9%) • Prostatite (3,5%) • Orchiépididymite (3,5%) • Atteinte rénale (3,5%) • Sténose pyélo-urétérale (0,3%) • Autres (0,8%) <p>Infections à distance (40,8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ostéomusculaire (19,9%) (arthrite, spondylodiscite, infection de prothèse, abcès musculaire) • Vasculaire (6,7%) (anévrisme mycotique avec ou sans fistule, fistule aorto-entérique, infection de prothèse) • Oculaire isolée (3,2%) (uvéite, endophtalmie, rétinopathie) • Hépatite isolée (5,7%) • Cutanée (1,4%) • Pulmonaire (non miliaire) (0,7%) • Méningite (0,4%) • Autres (2,8%) <p>Infection disséminée (y compris fièvre persistante) (35,8%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miliaire (25,2%) • Fièvre avec infiltration médullaire ou hépatique (6,7%) • Sepsis avec défaillance multiorganique (2,5%) • Fièvre persistante avec réponse aux antituberculeux (1,4%) 	Antituberculeux ± chirurgie ± corticostéroïdes

(Adapté des réf. 5 et 9).

Manifestations réactionnelles

Les manifestations réactionnelles se présentent sous forme de symptômes du bas appareil urinaire accompagnés d'une arthrite ou d'une uvéite/conjonctivite. La positivité pour le HLA-B27 augmente la susceptibilité à de telles réactions. Elles ne sont pas à considérer comme une infection et cèdent à un traitement anti-inflammatoire.⁵

Infections urogénitales localisées

Une BCGite localisée doit être suspectée lors de la visualisation d'ulcère vésical sans évidence de malignité,¹⁰ de leucocyturie stérile, de prostatite,¹¹ d'orchépididymite,¹² de cystite, de lésion pénienne avec ou sans adénopathie localisée ou encore d'atteinte rénale.⁵

Infections à distance

Il s'agit notamment d'atteinte ostéoarticulaire sous forme de mono-, oligo- ou polyarthrite, de spondylodiscite, d'arthrite septique sur matériel prothétique,¹³ de bursite, ou d'abcès musculaire et d'atteintes vasculaires (anévrismes et pseudo-anévrismes mycotiques,¹⁴ fistule aorto-entérique, infection de pontage), oculaire, cutanée, méningée ou cérébrale et hémalogique.

Infection disséminée

La clinique d'une BCGite disséminée est plus bruyante et se manifeste le plus souvent par une atteinte respiratoire.¹⁵ Bien que ce diagnostic soit rarement posé en première intention, il convient de le soupçonner en cas d'évolution clinique défavorable sous traitement empirique ou d'image radiologique suspecte. À noter que la sarcoïdose fait partie du diagnostic différentiel. Par ailleurs, l'examen de choix est le scanner thoracique qui révèle une atteinte miliaire dans la majorité des cas. Certains auteurs décrivent aussi des hépatites ou des infiltrations de la moelle osseuse sans cytopénie.⁵

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de lésions suspectes et la présence de BCG dans l'urine ou une biopsie.

Classés selon l'ordre de performance, les examens microbiologiques permettant de détecter les mycobactéries sont la coloration de Ziehl-Neelsen (25,3%), la culture (40,9%) et la PCR (41,8%).⁹ Bien qu'améliorée par la PCR, la mise en évidence du micro-organisme reste souvent difficile et peut être négative dans plus de 50% des cas.⁹ Ainsi, le diagnostic repose essentiellement sur la clinique, l'aspect histopathologique des lésions (par exemple, présence de granulomes) et la réponse au traitement empirique.

TRAITEMENT

Il convient de débiter le traitement dès la suspicion clinique sans attendre la confirmation microbiologique.¹⁶ Le BCG

étant naturellement résistant au pyrazinamide, tout comme *Mycobacterium bovis* dont il est dérivé, le traitement standard est l'association de rifampicine, isoniazide et éthambutol durant 2 mois, suivie d'une bithérapie par rifampicine et isoniazide à poursuivre pour 4 mois. Certains auteurs recommandent une bithérapie préemptive (par exemple de rifampicine et isoniazide) en présence d'une fièvre prolongée et en l'attente d'une confirmation.¹⁷ Selon les situations, la durée du traitement est adaptée notamment en fonction de la présence ou non de symptômes après la fin des six premiers mois de traitement.

Les fluoroquinolones se seraient aussi avérées efficaces dans certains cas en remplacement de l'une ou l'autre substance, toutefois sans supériorité par rapport au traitement classique. L'adjonction de corticostéroïdes n'est pas recommandée de façon générale mais s'est montrée favorable dans les infections sévères.¹⁷ La chirurgie peut être indiquée dans certaines situations, notamment en cas d'abcès à drainer ou d'infection de prothèse.

Le pronostic est globalement plutôt favorable, la mortalité étant plus importante dans les formes disséminées de la maladie, particulièrement chez les personnes âgées et polymorbides.³ À noter qu'une prophylaxie antituberculeuse avant l'immunothérapie est inefficace pour prévenir ses effets indésirables.

La majorité des antituberculeux est excrétée par voie rénale; l'isoniazide et la rifampicine sont aussi métabolisés par le foie. Avant le début du traitement, il convient d'effectuer une formule sanguine complète, un dosage de la créatinine ainsi qu'un contrôle des tests hépatiques. Afin de limiter l'apparition d'une polyneuropathie périphérique due à l'isoniazide chez les patients à risque ou souffrant déjà d'une polyneuropathie, une prophylaxie par vitamine B6 devrait être proposée. Pendant le traitement, il est conseillé de surveiller la formule sanguine et les tests hépatiques toutes les 2 semaines initialement, puis une fois par mois jusqu'à la fin du traitement.

CONCLUSION

La BCGite secondaire à l'instillation intravésicale de BCG pour le traitement du cancer de la vessie est une complication relativement rare. Sa présentation variable, sa potentielle gravité et les difficultés à établir un diagnostic microbiologique de certitude constituent des défis pour une prise en charge adéquate. Celle-ci peut être améliorée par la reconnaissance de facteurs de risque (en particulier un cathétérisme vésical traumatique, une muqueuse vésicale encore lésée après résection ou une infection urinaire symptomatique) ainsi qu'un diagnostic et un traitement précoce.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La BCGite après immunothérapie par bacille de Calmette-Guérin (BCG) du cancer de la vessie est rare mais pas exceptionnelle
- Sa présentation clinique peut être hétérogène
- Ce diagnostic devrait être évoqué relativement facilement chez les patients avec des antécédents d'immunothérapie par BCG
- Le traitement antimycobactérien s'avère efficace, un traitement de corticostéroïdes peut être discuté

1 World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Disponible sur : apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf?ua=1

2 Venkataraman A, Yusuff M, Liebeschuetz S, et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions. *Vaccine* 2015;33:5470-4.

3 *Office fédéral de la santé publique et Ligue pulmonaire suisse. Tuberculose en Suisse. Guide à l'usage des professionnels de la santé. Mars 2019. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/krankheiten-im-ueberblick/tuberkulose.html

4 Julita L, Jichlinski P, Lucca I.

Carcinome urothélial de la vessie et des voies urinaires hautes. *Forum Med Suisse* 2017;17:744-9.

5 *Levi L, Groh M, De Castro N, et al. BCGites après immunothérapie pour cancer de vessie, une pathologie hétérogène : physiopathologie, description clinique, prise en charge diagnostique et thérapeutique. *Rev Mal Respir* 2018;35:416-29.

6 **Neuzillet Y, Rouprêt M, Wallerand H, et al. Diagnostic et prise en charge des événements indésirables survenant au décours des instillations endovésicales de BCG pour le traitement des tumeurs de vessie n'infiltrant pas le muscle (TVNIM) : revue du comité de cancérologie de

l'Association française d'urologie. *Prog Urol* 2012;22:989-98.

7 Pommier J, Ben Lasfar N, Van Grunderbeeck N, et al. Complications following intravesical bacillus Calmette-Guerin treatment for bladder cancer: a case series of 22 patients. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:725-31.

8 Seegobin K, Maharaj S, Baldeo C, et al. Mycobacteria bovis osteomyelitis following intravesical BCG for bladder cancer. *IDCases* 2017;10:75-8.

9 *Perez-Jacoiste Asin MA, Fernandez-Ruiz M, Lopez-Medrano F, et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:236-54.

10 Ströck V, Dotevall L, Sandberg T, et al. Late bacille Calmette-Guérin infection with a large focal urinary bladder ulceration as a complication of bladder cancer treatment. *BJU Int* 2010;107:1592-7.

11 Eom J, Yoon J, Lee S, et al. Tuberculous prostatic abscess with prostatic fistula after intravesical bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *Clin Endosc* 2016;49:488-91.

12 Rezvani S, Collins G. Tuberculosis epididymo-orchitis following intravesi-

cal bacillus Calmette-Guérin immunotherapy. *J Surg Case Rep* 2019;7:1-2.

13 Aitchison L, Jayanetti V, Lindstrom S, et al. Mycobacterium bovis peri-prosthetic hip infection with successful prosthesis retention following intravesical BCG therapy for bladder carcinoma. *Australas Med J* 2015;8:307-14.

14 Duvnjak P, Laguna M. Left anterior descending coronary artery and multiple peripheral mycotic aneurysms due to Mycobacterium bovis following intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy: A case report. *J Radiol Case Rep* 2016;10:12-27.

15 Marques M, Vazquez D, Sousa S, et al. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin infection with pulmonary and renal involvement: A rare complication of BCG immunotherapy. A case report and narrative review. *Pulmonology* 2019;S2531-0437(19)30181-3.

16 Sfaki M, Langar H, Ouni A, et al. Réactions systémiques après traitement endovésical par le BCG : à propos de 4 cas. *Thérapie* 2008;63:43-7.

17 Decaestecker K, Oosterlinck W.

Managing the adverse events of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy. *Res Rep Urol* 2015;7:157-63.

* à lire

** à lire absolument



A CHANCE TO BREAK FREE

La seule association thérapeutique sans chimiothérapie avec
une durée de traitement limitée et une efficacité supérieure*¹⁻³



L'association VENCLYXTO® + rituximab permet
une durée de traitement limitée de 2 ans¹⁻³

- Prolongement significatif de la survie sans progression (PFS) par rapport à BR^{2,3}
- Réponse profonde (uMRD) associée à une PFS prolongée après l'arrêt du traitement^{2,3}
- Profil de tolérance sans chimiothérapie^{2,3}



* par rapport à BR

BR: bendamustine + rituximab; LLC: leucémie lymphoïde chronique; PFS: progression-free survival (survie sans progression); uMRD: undetectable minimal residual disease (maladie résiduelle minime indétectable)

1. Information professionnelle de VENCLYXTO® (vététoclax), www.swissmedicinfo.ch. 2. Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120. 3. Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 2018;37:1-9.

Version abrégée de l'information professionnelle de Venclxyto® (vététoclax)

I : En association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. En monothérapie pour le traitement de la LLC en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients adultes en échec de traitement par un inhibiteur de la voie de signalisation du récepteur des cellules B. PM : Une prise par jour en entier avec de l'eau au cours d'un repas à peu près à la même heure. La dose initiale est de 20 mg une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg. En association, administration du rituximab après titrage du Venclxyto. Administration du Venclxyto pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab. Venclxyto peut provoquer une réduction tumorale rapide. Un risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) existe donc pendant la phase de titration initiale de 5 semaines. Appliquer les instructions afin de prévenir un SLT et ajuster la dose en cas de SLT et d'autres toxicités ainsi que d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A. CI : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition, administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose ainsi que l'administration concomitante avec des préparations à base de millepertuis. IA : Précaution en cas d'utilisation des inhibiteurs du CYP3A, de la P-gp, de la BCRP, des inducteurs du CYP3A, des chélateurs des acides biliaires, des statines, warfarine et des substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite ; des adaptations de dose peuvent être nécessaires. EI : Les effets indésirables graves les plus fréquents : pneumonie, neutropénie fébrile, SLT. Les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) : anémie, diarrhée, vomissements, fatigue, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, infection des voies respiratoires supérieures, neutropénie, pneumonie, nausées, constipation. P : Venclxyto comprimé pelliculé, 10 mg (10 ou 14 comprimés), 50 mg (5 ou 7 comprimés) ou 100 mg (7, 14 ou 112 comprimés) dans des plaquettes thermoformées. Liste A ; admis aux caisses avec limitatio. T : AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00. (V4)

Pour informations détaillées, voir l'information professionnelle du médicament : www.swissmedicinfo.ch

Traitement de la LLC le plus innovant de l'année 2020

Le vénétoclax remporte le Prix Galien Suisse dans la catégorie « Cancer »

Le vénétoclax (Venclyxto®) est le premier inhibiteur autorisé de la protéine BCL-2 (B-cell lymphoma 2) à déployer une grande efficacité en cas de leucémie lymphoïde chronique récidivante/réfractaire (LLC R/R).¹ En inhibant de manière sélective la protéine anti-apoptotique BCL-2, qui est en général surexprimée dans les cellules de la LLC, ce qui leur donne un avantage en matière de prolifération, le vénétoclax initie l'apoptose de manière ciblée dans les cellules tumorales.²⁻⁴ Le vénétoclax vient de remporter le prestigieux Prix Galien Suisse, en qualité de médicament le plus innovant de 2020 dans la catégorie « Cancer ».⁵

La majorité des cas de LLC sont encore et toujours incurables et les récurrences ne sont pas rares après un traitement initial.^{6,7} Ces dernières années, les médicaments innovants et ciblés, qui sont capables d'améliorer le pronostic de manière déterminante par rapport aux chimiothérapies conventionnelles, s'imposent comme l'option thérapeutique privilégiée.⁸

Le vénétoclax fait partie de ces médicaments ciblés; autorisé en Suisse depuis novembre 2019, il est utilisé non seulement en monothérapie chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, mais aussi en association avec le rituximab comme traitement de deuxième ligne de la LLC R/R.¹ Il a reçu cette année le Prix Galien Suisse dans la catégorie « Cancer » et se distingue ainsi en qualité de médicament oncologique le plus innovant.⁵

Avantage en matière de SSP et de SG pour l'association inhibiteur de BCL-2 vénétoclax + rituximab

La BCL-2 est en général surexprimée dans la LLC et sa fonction anti-apoptotique garantit la survie des cellules tumorales.^{2,4} En sa qualité de puissant inhibiteur sélectif de BCL-2, le vénétoclax rétablit l'équilibre entre les facteurs pro- et anti-apoptotiques et conduit ainsi à la mort des cellules tumorales.^{3,9} Dans l'étude de phase III ouverte et randomisée MURANO, conduite chez 389 patients atteints de LLC R/R et ayant suivi entre un et trois traitements antérieurs dont au moins une chimiothérapie, l'association thérapeutique nouvellement autorisée à base de vénétoclax et de l'anticorps monoclonal CD20 rituximab (VenR) a prolongé la survie sans progression (SSP) de manière significative par rapport à la chimio-immunothérapie standard comprenant de la bendamustine et du rituximab (BR).^{4,10,11} Sous VenR, la SSP estimée à 4 ans était de 57,7 %, donc douze fois plus élevée que celle enregistrée sous BR (4,6 %) (HR 0,19; p < 0,0001). S'agissant de la survie globale (SG), l'analyse de suivi à 48 semaines a mis en évidence un avantage significatif pour VenR par rapport à BR (SG estimée à 4 ans: VenR 85,3 % vs BR 66,8 %; HR 0,41; p < 0,0001).¹⁰

Vénétoclax + rituximab : une option de traitement sans chimiothérapie et pour une période de temps limitée

La thérapie combinée VenR comprend une phase de 6 mois au cours de laquelle les patients reçoivent du vénétoclax et du rituximab, puis une phase de 18 mois sous vénétoclax en monothérapie, ce qui offre les avantages d'un traitement

limité dans le temps.¹ De plus, au terme de la phase combinée avec rituximab, le traitement est administré par voie orale.¹

Les principaux effets secondaires de grades 3/4 sous VenR étaient : neutropénie (58,8 %), anémie (11,3 %), thrombopénie (5,7 %) et pneumonie (5,2 %). Même après une période de suivi de 48 mois, aucun nouvel effet secondaire grave n'a été observé en lien avec le traitement étudié.¹⁰

Conclusion

Globalement, avec l'association VenR, les patients atteints de LLC R/R bénéficient d'un traitement ciblé, durablement efficace, exempt d'agents chimiothérapeutiques, dont la durée est déterminée et la tolérance connue et qui, de plus, est remboursé par les caisses-maladie.^{1,10,12} La remise du Prix Galien Suisse au vénétoclax souligne son importance en tant qu'option thérapeutique innovante.⁵



Prof. Dr. med. Christoph Renner,
Centre d'oncologie Hirslanden :

« Le mécanisme d'action du vénétoclax est novateur : en inhibant la BCL-2, il « allume le récepteur de mort » des cellules tumorales, ce qui conduit à l'apoptose. Le vénétoclax est le premier médicament produit sur le marché (*first-in-class*) parmi les différents inhibiteurs de BCL-2 oraux. Il s'est avéré hautement efficace et bien toléré lors de son emploi dans le cas de maladies telles que la LLC. Autre aspect intéressant, des synergies sont possibles avec une immunothérapie. »

Cet article a bénéficié du soutien financier d'AbbVie AG Suisse.

L'information professionnelle abrégée de Venclyxto® figure à la page 1924.

Références

- 1 Information professionnelle de Venclyxto®. www.swissmedinfo.ch.
- 2 Mihalova, J., et al., Venetoclax: A new wave in hematocology. *Exp Hematol*, 2018. 61 : p. 10–25.
- 3 Roberts, A.W., et al., Venetoclax in Patients with Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res*, 2017. 23(16) : p. 4527–4533.
- 4 Seymour, J.F., et al., Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2018. 378(12) : p. 1107–1120.
- 5 <https://medical-tribune.ch/prix-galien/>.
- 6 Nastoupil, L.J. and C.R. Flowers, Management of relapsed chronic lymphocytic leukemia : applying guidelines to practice. *Community Oncol*, 2012. 9(12) : p. S85–S92.
- 7 Shustik, C., et al., Advances in the treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol*, 2017. 96(7) : p. 1185–1196.
- 8 Iovino, L. and M. Shadman, Novel Therapies in Chronic Lymphocytic Leukemia : A Rapidly Changing Landscape. *Curr Treat Options Oncol*, 2020. 21(4) : p. 24.
- 9 Souers, A.J., et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*, 2013. 19(2) : p. 202–8.
- 10 Seymour, J.F., et al., Four-year analysis of MURANO study confirms sustained benefit of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*, 2019. 134(Supplement_1) : p. 355.
- 11 Kater, A.P., et al., Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*, 2019. 37(4) : p. 269–277.
- 12 Liste des spécialités Venclyxto®. Office fédéral de la santé publique. www.listedesspecialites.ch. Mise à jour de l'information : 1^{er} janvier 2020.

Le Prix Galien Suisse

Attribué chaque année depuis 2002, le prestigieux Prix Galien Suisse distingue dans trois catégories différentes des médicaments ou des outils de diagnostic remarquables, innovants et récemment autorisés. Le jury chargé de sélectionner les candidats les plus novateurs se compose de huit experts suisses reconnus, parmi lesquels le professeur Christoph Renner, président du jury.



Flambée de listérioses en Valais au printemps 2020: revue des sources de contamination alimentaire

Dr RENAUD CHRÉTIEU^a, Dre CATHY VOIDE^b et Dr FRANK BALLY^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 1926-31

La listériose humaine est due à *Listeria monocytogenes*, bactérie Gram positif. C'est aujourd'hui la plus mortelle des maladies transmises par les aliments. Elle est principalement responsable d'infections chez le sujet âgé ou immunodéprimé et la femme enceinte. Malgré des mesures d'hygiène et de surveillance, elle est toujours présente dans les pays développés, notamment en Valais où une série exceptionnelle de 6 cas hospitalisés, dont 1 décès, a été constatée entre fin mars et début mai 2020. Le typage des souches a permis d'établir le lien avec une flambée de listériose en Suisse associée à du Brie contaminé. L'épidémie a pris fin une fois l'alerte donnée et le produit retiré des circuits de distribution. Cet article décrit la flambée avec une revue des sources de contamination et un rappel des mesures de prévention.

Outbreak of listeriosis in Valais, 2020: review of causes of food contamination.

Listeria monocytogenes, a gram-positive bacterium, is the cause of listeriosis. Its mortality is currently the highest for food borne diseases. Affected are mainly elderly or immunocompromised patients, as well as pregnant women. Despite food hygiene measures and surveillance, outbreaks are possible in developed countries. In the canton of Valais, six hospitalized cases including one death occurred between end of March and the beginning of May 2020. The typing of these strains of *L. monocytogenes* showed a link to a larger Swiss outbreak associated with contaminated soft cheese (Brie). The outbreak ended once the producer recalled the incriminated cheese. This article describes the outbreak with a review of other outbreaks' sources and a reminder of preventive measures.

INTRODUCTION

Entre le 30 mars et le 2 mai 2020, 5 cas de bactériémie à *Listeria monocytogenes* ont été détectés au laboratoire de microbiologie de l'Institut central des hôpitaux (versus 1 à 6 infections par année entre 2010 et 2019). Quatre de ces patients étaient hospitalisés depuis plus de 48 heures. L'Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires (OSAV) a émis une mise en garde le 3 mai 2020 suite à la mise en évidence de *Listeria* lors de contrôles de qualité dans une fromagerie en

Suisse centrale. Plus de 20 produits distribués dans toute la Suisse, notamment différentes variétés de Brie, étaient concernés et seraient à l'origine de 34 cas de listériose dont 10 décès.

DESCRIPTION DES CAS

Une patiente de 63 ans suivie pour une néoplasie métastatique sous corticothérapie au long cours était hospitalisée pour une pneumonie à SARS-CoV-2. Durant son hospitalisation, elle a présenté un état fébrile à 39,3 °C avec état confusionnel et majoration de l'oxygénodépendance. Le bilan biologique retrouvait une hyperleucocytose à 11 G/l à prédominance neutrophile (10 G/l) ainsi qu'une augmentation de la CRP à 294 mg/l et une procalcitonine à 3,3 ng/l. Le bilan microbiologique a mis en évidence une bactériémie à *L. monocytogenes*, et une bi-antibiothérapie par amoxicilline-gentamycine a été introduite. L'évolution a cependant été rapidement défavorable sur le plan respiratoire et la patiente est décédée suite à un retrait thérapeutique compte tenu du contexte néoplasique avancé.

Au total, 6 listérioses ont été diagnostiquées en Valais entre fin mars et mi-mai 2020 (tableau 1). Tous ces patients étaient hospitalisés, avaient plus de 50 ans et présentaient des comorbidités altérant l'immunité. Cinq d'entre eux ont eu de la fièvre avec bactériémie, sans atteinte neuroméningée, et 5 patients sur 6 ont présenté initialement une exacerbation de leurs pathologies chroniques. Chez le 6^e patient, hospitalisé en raison d'une exacerbation de maladie de Crohn, la listériose a été recherchée en raison de diarrhées fébriles au 3^e jour d'hospitalisation et du contexte épidémique, et a été détectée dans les selles par PCR, sans bactériémie associée. Le typage par séquençage des 5 souches à disposition au Centre national des bactéries entéropathogènes et *Listeria* (NENT – UZH, Dr Roger Stephan) a mis en évidence le sérotype épidémique 4b ST6, associé à la flambée, chez 4 patients et le sérotype 4b ST1 chez 1 patient. L'enquête interne a révélé que le Brie incriminé a été servi à l'hôpital (sous la forme de plateau de fromages) et tous les patients ont signalé avoir consommé du fromage durant leur séjour. Dans les 3 mois suivant la flambée, 1 seul nouveau cas de listériose a été détecté en Valais.

LISTÉRIOSE

L. monocytogenes est un bacille Gram positif, non sporulé, non encapsulé, aéroanaérobie, qui peut infecter humains et animaux. Parmi les 17 espèces de *Listeria* découvertes à ce jour, la listériose humaine est quasi exclusivement due à *L. monocytogenes*. Il s'agit d'une bactérie intracellulaire facultative ca-

^aService de médecine interne, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1951 Sion

^bService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1951 Sion
renaud.chretien@hopitalvs.ch | cathy.voide@hopitalvs.ch
frank.bally@hopitalvs.ch

TABLEAU 1 Cas de listériose invasive au cours de l'épidémie d'avril-mai 2020 au CHVR

MICI : maladie inflammatoire de l'intestin ; CHVR : Centre hospitalier du Valais romand (sites de Sierre, Sion, Martigny, St. Amé et Malévoz) ; n.d. : non disponible.

	Date du diagnostic	Âge	Sexe	Facteur de risque	Forme clinique	Typisation	Décès
Patient n° 1	30.03.2020	74 ans	M	Âge, myasthénie sous azathioprine et prednisone	Bactériémie, décompensation de la myasthénie	4b ST6	Non
Patient n° 2	07.04.2020	85 ans	M	Âge, dénutrition	Bactériémie, exacerbation de la BPCO	4b ST6	Non
Patient n° 3	11.04.2020	96 ans	F	Âge, dénutrition Néoplasie	Bactériémie	4b ST1	Non
Patient n° 4	26.04.2020	63 ans	F	Âge, néoplasie avancée	Bactériémie, insuffisance respiratoire aiguë	4b ST6	Oui
Patient n° 5	02.05.2020	79 ans	F	Âge, corticothérapie Contexte de chirurgie cardiaque	Bactériémie, décompensation cardiaque	4b ST6	Non
Patient n° 6	08.05.2020	62 ans	M	Âge, éthylisme chronique, maladie de Crohn (non traitée)	Gastroentérite fébrile, exacerbation de la MICI	n. d.	Non

pable de se développer dans de nombreux types de cellules, aussi bien les cellules épithéliales que les phagocytes tels que les monocytes et les macrophages.^{1,2}

Les bactéries du genre *Listeria* sont ubiquitaires, avec un réservoir principalement environnemental (végétaux, produits d'ensilage, eaux, matières fécales). Après ingestion, *L. monocytogenes* franchit la barrière digestive par invasion des entérocytes pour se disséminer par voies sanguine et lymphatique dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Elle peut franchir les barrières hématoencéphalique et placentaire, et être responsable d'atteintes neuroméningées et de formes fœtoplacentaires.³

La listériose non invasive se manifeste aussi chez le patient immunocompétent, par une gastro-entérite dans les 24 heures suivant l'ingestion d'un aliment contaminé. La période d'incubation des formes invasives est plus longue: 1 semaine à 2 mois après consommation de l'aliment contaminé. La forme invasive se manifeste essentiellement par une bactériémie (55% des cas) avec une mortalité de 40 à 50% à 3 mois. La neurolistériose (30% des formes invasives), avec un tableau de méningoencéphalite, de rhombencéphalite ou, rarement, d'abcès cérébraux, a une mortalité estimée à 30% et plus de la moitié des survivants présentent des séquelles neurologiques. Chez la femme enceinte, les listérioses maternofoetales se manifestent par un syndrome pseudo-grippal avec des signes obstétricaux (60%), notamment des contractions utérines, un travail précoce et un rythme cardiaque fœtal anormal. D'excellent pronostic pour la mère, le risque est élevé pour le fœtus (perte fœtale à 20%, accouchements prématurés dans 40 à 50% des cas).⁴ *L. monocytogenes* est mise en évidence par culture en 24 à 48 heures (hémocultures, liquide céphalo-rachidien (LCR), placenta et autres prélèvements), par PCR spécifique (gène de la listériolysine O)⁵ ou par PCR avec des amorces universelles (ADNr 16S ou hsp60). Le traitement des formes invasives se base sur l'amoxicilline à haute dose avec ou sans adjonction d'un aminoglycoside, le cotrimoxazole étant une alternative. Sa durée est de 2 à 6 semaines.⁴

ÉPIDÉMIOLOGIE

Découverte dans les années 1920 par l'étude de rongeurs contaminés,⁶ la transmission alimentaire a été démontrée

seulement dans les années 1980, suite à une épidémie à *L. monocytogenes* au Canada par consommation de choux contaminés.⁷ Les cas de transmissions humaines par exposition directe à des animaux ou à des végétaux contaminés sont peu rapportés, et c'est la consommation de produits d'origine animale crus ou insuffisamment cuits, de denrées réfrigérées durant de longues périodes et de produits frais contaminés qui est le principal vecteur de transmission humaine.⁸ Contrairement à de nombreux pathogènes alimentaires, les conditions de conservation, telles que la forte concentration en sel, la réfrigération, ou le maintien d'un taux d'humidité faible, ne permettent pas de limiter significativement le développement de *L. monocytogenes*, ce qui lui confère un avantage sélectif sur les autres pathogènes.

La muqueuse gastro-intestinale et les fonctions immunitaires, innée et adaptative, jouent un rôle majeur quant au risque de dissémination et d'évolution vers une forme invasive. Elles sont notamment altérées par l'âge (plus de 60 ans), une pathologie néoplasique, la chimiothérapie et la radiothérapie, les traitements immunosuppresseurs (par exemple, les corticostéroïdes ou la ciclosporine A), les immunomodulateurs tels que les anti-TNF α , les maladies chroniques du foie (hépatite chronique, cirrhose, éthylisme chronique), le diabète sucré, ou l'infection VIH non contrôlée.⁴ Chez la femme enceinte, la modification de la réponse immunitaire à médiation cellulaire induite par la grossesse, associée à la diminution de la motilité gastro-intestinale, pourrait expliquer le risque plus important.⁹

SOURCES ALIMENTAIRES D'INFECTION

La contamination de nourriture par *Listeria* peut être catégorisée en deux groupes: la contamination primaire d'un ingrédient cru non transformé, et la contamination secondaire durant la phase de transformation ou de conditionnement. Appartiennent notamment à la première catégorie le lait cru contaminé et ses produits dérivés sans pasteurisation, comme les fromages à pâte molle (Vacherin Mont-d'Or, Tomme, Camembert, Brie, Époisses, fromage bleu (à moisissure interne), Pont-l'Évêque, et autres).⁸ Nous n'avons pas trouvé de rapport de contamination de fromages à pâte dure. De nombreuses denrées (fromages, pâtés, rillettes, crevettes,

TABLEAU 2 Sources de flambées de listérioses (liste non exhaustive)

Remarque: la relative prédominance de flambées aux États-Unis (USA) n'indique pas un risque plus élevé de listériose, mais un répertoire systématique, accessible au public (www.cdc.gov/listeria/outbreaks/).
UK: Royaume-Uni.

Année	Nb de cas	Décès	Pays	Source	Réf.
Produits laitiers					
1983	39	14	USA	Lait pasteurisé, contaminé secondairement	16
1985	142	48	USA	Fromage à pâte molle mexicain	17
1989	36	Non mentionné	France	Camembert	18
1983-1987	122	33	Suisse	Vacherin Mont-d'Or	10
1990	1	0	UK	Fromage de chèvre (contamination secondaire)	19
1997	25	6	Finlande	Beurre	20
2005	10	Non mentionné	Suisse	Tomme	21
2012	22	4	USA	Ricotta importée d'Italie	22
2014	2	1	USA	Lait cru	23
Préparation de viande					
1993	38	Non mentionné	France	Rillettes (viande de porc cuite dans sa graisse)	24
1998	118	18 (dont 4 fausses couches)	USA	Démontage d'une unité de réfrigération dans un local d'emballage de saucissons et de viande	25
2000	30	7 (dont 3 fausses couches)	New York (USA)	Viande: préparation de dinde	26
2006-2008	11	5	Allemagne	Saucisson	27
2008	57	24 (42%)	Canada	Viande: préparation de délicatesses	28
2009	7	2	Danemark	Viande de bœuf contaminée	29
2017	937	Données manquantes	Afrique du Sud	Viande: repas préfabriqués	15
2019	4	0	USA	Préparation de viande de porc	30
Gélatine					
1992	279	Non mentionné	France	Pâté de langue de porc en gélatine	31
2008	12	0	Autriche	Pâté de porc en gélatine	32
2010	14	Non mentionné	UK	Pâté de porc en gélatine	33
2010	14	Non mentionné	USA	Pâté de porc (tête, pied) en gélatine	34
Légumes frais (cf. aussi réf. 35)					
1980-1981	Pas mentionné		Canada	Salade de choux (coleslaw)	7
2008-2009	20	0	USA	Différents types de pousses	35
2009	1	0	Scandinavie	Champignons salés faits maison (<i>Lactarius rufus</i>)	36
2010	10	5	Texas (USA)	Machine à couper du céleri	37
2011	147	34 (dont 1 fausse couche)	USA	Lavage de melon entier	38
2013-2016	9	3	USA	Légumes congelés	39
2014	2	1	USA	Nectarines, pêches	40
2014	5	2	USA	Pousses de haricots mungo	41
2014	35	7	USA	Pommes caramélisées	42
2015-2016	9	1	USA	Emballages de salades fraîches	43
Produits divers					
1998-2001	(Surveillance des produits finis)		Scandinavie	Crevettes	44
2003	5	Non mentionné	UK	Sandwichs	45
2011	3	Non mentionné	UK	Préparation de sandwichs	46
2020	8	1	USA	Œufs durs	47

fruits et légumes) peuvent être secondairement contaminées à partir de l'environnement, notamment des surfaces de travail, la ventilation, les machines, ou un produit contaminé entreposé à proximité (**tableau 2**). La source de cas sporadiques reste souvent évasive.

PRÉVENTION DES INFECTIONS À LISTERIA

Le développement de l'industrie agroalimentaire nécessitant la conservation associé à l'augmentation de la population à risque (thérapies immunosuppressives, allongement de l'espérance de vie) peuvent expliquer l'augmentation de la fréquence des cas depuis le milieu du 20^e siècle.⁸ Lors de l'importante épidémie des années 1980 en Suisse romande, un échantillonnage de fromages à pâte molle montrait que 8 à 10% étaient contaminés, démontrant ainsi l'importance du problème de ces denrées «produites de manière artisanale, mais en quantité industrielle».¹⁰

Les mesures réglementaires associées à l'amélioration de l'hygiène alimentaire ont entraîné une diminution significative du nombre d'épidémies, et par conséquent de l'incidence nationale de la listériose humaine. Les formes sporadiques sont aujourd'hui majoritaires.¹¹ Aux États-Unis et en Europe, où des programmes de surveillance épidémiologique sont développés, l'incidence de la listériose est de 2 à 5 cas par an et par million d'habitants.^{12,13} En Suisse, la listériose humaine est une maladie à déclaration obligatoire. L'incidence annuelle est similaire avec 4 à 6 nouveaux cas par million d'habitants selon les données de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) (**figure 1**). La déclaration d'animaux contaminés est également obligatoire, avec 6 à 15 cas déclarés par année (2019: 10 animaux), principalement des bovins, des moutons et des chèvres.¹⁴ Dans les pays émergents, dans lesquels l'industrie agroalimentaire se développe sans contrôle strict des mesures d'hygiène des chaînes de production et de conservation des denrées alimentaires, et où la forte prévalence du VIH est responsable d'un nombre important de patients immuno-déprimés, la listériose apparaît comme une cause majeure de mortalité par infection transmise par l'alimentation.¹⁵

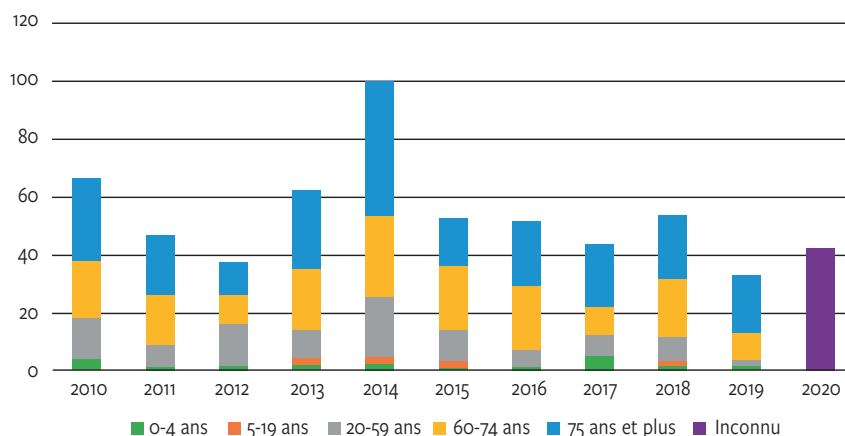
En Suisse, la production de fromages avec du lait cru (non pasteurisé) est autorisée pour autant que *L. monocytogenes* ne soit pas décelable dans le lait et les produits laitiers prêts à la consommation, de même que dans les préparations pour nourrissons (échantillon de 25 g). Pour les denrées alimentaires prêtes à la consommation, le seuil est fixé à 100 unités formant des colonies par gramme (ordonnance sur l'hygiène du 23 novembre 2005: RS 817.051), permettant de formuler des recommandations pour la prévention (**tableau 3**). Au cours de la période 2007-2019, sur les 1280 à 5200 échantillons de denrées alimentaires et de leur environnement prélevés chaque année dans le cadre des programmes de surveillance, moins de 1% étaient contaminés, et *L. monocytogenes* était détectée principalement dans l'environnement de travail. Concernant les fromages, *L. monocytogenes* était généralement décelée uniquement à leur surface, suggérant également une contamination secondaire à partir de l'environnement de travail plutôt que du lait non pasteurisé. En 2019, 1078 échantillons de fromage et 202 échantillons prélevés dans l'environnement ont été analysés, sans que *L. monocytogenes* n'ait été mise en évidence.¹⁴

TABLEAU 3 Recommandations pour la prévention de listériose alimentaire

Recommandations issues de plusieurs sources.

- Mesures dans l'élevage des vaches
 - Fourrage propre et acidifié
 - Destruction de lait provenant de vaches atteintes de mastite à listeria
 - Destruction de carcasses contaminées par listeria
- Règles d'hygiène sur les lieux de production, y compris nettoyage adéquat des surfaces de travail ou des outils utilisés pour différents types de produits, étapes ou lots consécutifs de production
- Refroidissement des produits finis
- Destruction des restes d'ingrédients pour éviter la transmission d'un lot de production au suivant
- Contrôles microbiologiques de routine (par échantillonnage)
 - Ingrédients susceptibles de contamination
 - Environnement
 - Produit fini
- Typage de routine des souches cliniques, permettant d'identifier des cas liés et des flambées

FIG 1 Nombre de cas de listériose déclarés selon la classe d'âge entre 2010 et 2020



(Source: Office fédéral de la santé publique, chiffres au mois d'août 2020, la répartition par catégorie d'âge n'est pas disponible pour l'année 2020).

CONCLUSION

Responsable de nombreuses épidémies rapportées dans le monde, l'amélioration des mesures d'hygiène alimentaire et la mise en place de réseaux de surveillance ont permis de diminuer significativement l'incidence de la listériose dans les pays développés. L'épidémie récente en Valais met également en lumière l'importance du sérotypage systématique pour permettre de lever rapidement la suspicion d'une épidémie. Cependant, ces mesures ne peuvent être pleinement efficaces tant que les produits pourront être distribués aux consommateurs avant obtention des résultats des contrôles de qualité.

La listériose reste la plus mortelle des maladies transmises par les aliments dans les pays développés. Sa forme invasive, bien que rare, se caractérise par un taux de mortalité élevé. Elle concerne principalement les femmes enceintes, les patients âgés, atteints de pathologies néoplasiques, sous corticothé-

rapie ou immunosuppresseurs, ou présentant des comorbidités altérant la fonction immunitaire. Il est alors important de penser à ce diagnostic devant un état fébrile sans point d'appel spécifique, ou une méningoencéphalite dans cette population à risque, ainsi que chez la femme enceinte fébrile avec un état pseudo-grippal, des symptômes gastro-intestinaux ou sans foyer clair.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La source d'infections humaines est majoritairement alimentaire, la porte d'entrée digestive, et les mesures de prévention permettent de limiter mais pas d'éliminer le risque de mise en vente de produits contaminés
- La population à risque comprend les adultes de plus de 60 ans, les patients immunodéprimés ou atteints de pathologies néoplasiques, ainsi que les femmes enceintes
- Les listérioses non invasives (gastro-entérites fébriles) sont d'évolution spontanément favorable mais probablement sous-diagnostiquées
- Bien que rares, les listérioses invasives grèvent le pronostic vital des patients en cas de bactériémie et d'atteinte neuroméningée. Au cours des infections materno-fœtales, le pronostic est excellent pour la mère, alors qu'il est sévère pour le fœtus
- Le diagnostic repose sur l'isolement de la bactérie, surtout dans les hémocultures, le liquide céphalo-rachidien et le placenta, et leur typage systématique est essentiel pour l'enquête épidémiologique. La PCR améliore la sensibilité en cas d'antibiothérapie préalable

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS MEDLINE

Les données utilisées pour cet article ont été identifiées par une recherche PubMed en utilisant comme requêtes *Medical Subject Headings* (MeSH) «listeriosis/epidemiology» (MH), «listeriosis/diagnosis» (MH), «listeriosis/microbiology» (MH), «listeriosis/physiopathology» (MH) et «listeriosis/therapy» (MH). Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils couvraient de manière détaillée et pertinente au moins l'un des sujets abordés. Les références de ces articles ont également été consultées et incluses dans les références si elles apportaient des informations supplémentaires importantes. En outre, le site de l'OFSP et le site des CDC américains (www.cdc.gov/listeria/outbreaks/) ont été consultés.

- 1 Radoshevic L, Cossart P. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2018;16:32-46.
- 2 Hain T, Chatterjee SS, Ghai R, Kuenne CT, et al. Pathogenomics of *Listeria* spp. *Int J Med Microbiol* 2007;297:541-57.
- 3 Join-Lambert OF, Ezine S, Le Monnier A, Jaubert F, et al. *Listeria monocytogenes*-infected bone marrow myeloid cells promote bacterial invasion of the central nervous system. *Cell Microbiol* 2005;7: 167-180.
- 4 **Pasquier L, Chuard C. Infections à *Listeria monocytogenes*. *RMS* 2017;13: 1737-40.
- 5 Monnier AL, Abachin E, Beretti J-L, Berche P, et al. Diagnosis of *Listeria monocytogenes* Meningoencephalitis by Real-Time PCR for the *hly* Gene. *J Clin Microbiol* 2011;49:3917-23.
- 6 Murray EGD, Webb RA, Swann MBR. A disease of rabbits characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.). *J Pathol Bacteriol* 1926;29:407-39.
- 7 Schlech WF, Lavigne PM, Bortolussi RA, Allen AC, et al. Epidemic Listeriosis – Evidence for Transmission by Food. *N Engl J Med* 1983;308:203-6.
- 8 *Lopez-Valladares G, Danielsson-Tham M-L, Tham W. Implicated Food Products for Listeriosis and Changes in Serovars of *Listeria monocytogenes* Affecting Humans in Recent Decades. *Foodborne Pathog Dis* 2018;15:387-97.
- 9 Wald A, Van Thiel DH, Hoechstetter L, Gaveler JS, et al. Effect of pregnancy on gastrointestinal transit. *Dig Dis Sci* 1982;27:1015-8.
- 10 Bille J, Glauser M. Listériose en Suisse. *Bull OFSP* 1988;28-9.
- 11 Goulet V, Marjolaine H, Hedberg C, Laurent E, et al. Incidence of Listeriosis and Related Mortality Among Groups at Risk of Acquiring Listeriosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:652-60.
- 12 Listeriosis – Annual Epidemiological Report for 2017. *Eur Cent Dis Prev Control* 2020 [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/listeriosis-annual-epidemiological-report-2017
- 13 Pohl AM, Pouillot R, Bazaco MC, Wolpert BJ, et al. Differences Among Incidence Rates of Invasive Listeriosis in the U.S. FoodNet Population by Age, Sex, Race/Ethnicity, and Pregnancy Status, 2008–2016. *Foodborne Pathog Dis* 2019;16:290-7.
- 14 Rapport concernant la surveillance des zoonoses et des foyers de toxoinfection alimentaire. Données 2019. [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/infektionskrankheiten/zoonosen/Zoonosenbericht%202016%20BAG%20BVL.pdf.download.pdf/Zoonosenbericht_2019_FR.pdf. Consulté le 30.08.2020
- 15 Thomas J, Govender N, McCarthy KM, Erasmus LK, et al. Outbreak of Listeriosis in South Africa Associated with Processed Meat. *N Engl J Med* 2020;382:632-43.
- 16 Fleming DW, Cochi SL, MacDonald KL, Brondum J, et al. Pasteurized Milk as a Vehicle of Infection in an Outbreak of Listeriosis. *N Engl J Med* 1985;312: 404-7.
- 17 Linnan MJ, Mascola L, Lou XD, Goulet V, et al. Epidemic listeriosis associated with Mexican-style cheese. *N Engl J Med* 1988;319:823-8.
- 18 Riedo FX, Pinner RW, Tosca ML, Cartter ML, et al. A point-source foodborne listeriosis outbreak: documented incubation period and possible mild illness. *J Infect Dis* 1994;170:693-6.
- 19 McLauchlin J, Greenwood MH, Pini PN. The occurrence of *Listeria monocytogenes* in cheese from a manufacturer associated with a case of listeriosis. *Int J Food Microbiol* 1990;10:255-62.
- 20 Lyytikäinen O, Autio T, Majjala R, Ruutu P, et al. An outbreak of *Listeria monocytogenes* serotype 3a infections from butter in Finland. *J Infect Dis* 2000;181:1838-41.
- 21 Bille J, Blanc DS, Schmid H, Boubaker K, et al. Outbreak of human listeriosis associated with tomme cheese in northwest Switzerland, 2005. *Euro Surveill* 2006;11:91-3.
- 22 CDC. Listeriosis Infections linked to Marte Brand Frescolina Ricotta Salata Cheese [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/cheese-09-12/index.html
- 23 CDC. Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Raw Milk Produced by Miller's Organic Farm in Pennsylvania [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/raw-milk-03-16/index.html
- 24 Goulet V, Rocourt J, Rebierre I, Jacquet C, et al. Listeriosis outbreak associated with the consumption of rillettes in France in 1993. *J Infect Dis* 1998;177:155-60.
- 25 Mead PS, Dunne EF, Graves L, Wiedmann M, et al. Nationwide outbreak of listeriosis due to contaminated meat. *Epidemiol Infect* 2006;134:744-51.
- 26 Olsen SJ, Patrick M, Hunter SB, Reddy V, et al. Multistate outbreak of *Listeria monocytogenes* infection linked to delicatessen turkey meat. *Clin Infect Dis* 2005;40:962-7.
- 27 Winter CH, Brockmann SO, Sonnentag SR, Schaupp T, et al. Prolonged hospital and community-based listeriosis outbreak caused by ready-to-eat scalded sausages. *J Hosp Infect* 2009;73:121-8.
- 28 Currie A, Farber JM, Nadon C, Sharma D, et al. Multi-Province Listeriosis Outbreak Linked to Contaminated Deli Meat Consumed Primarily in Institutional

- Settings, Canada, 2008. Foodborne Pathog Dis 2015;12:645-52.
- 29 Smith B, Larsson JT, Lisby M, Müller L, et al. Outbreak of listeriosis caused by infected beef meat from a meals-on-wheels delivery in Denmark 2009. Clin Microbiol Infect 2011;17: 50-2.
- 30 CDC. Outbreak of Listeria Infections Linked to Pork Products. [En ligne]. 2019. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/porkproducts-11-18/index.html
- 31 Jacquet C, Catimel B, Brosch R, Buchrieser C, et al. Investigations related to the epidemic strain involved in the French listeriosis outbreak in 1992. Appl Environ Microbiol 1995;61:2242-6.
- 32 Pichler J, Much P, Kasper S, Fretz R, et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with jellied pork contaminated with Listeria monocytogenes. Wien Klin Wochenschr 2009;21:149-56.
- 33 Awofisayo-Okuyelu A, Arunachalam N, Dallman T, Grant KA, et al. An Outbreak of Human Listeriosis in England between 2010 and 2012 Associated with the Consumption of Pork Pies. J Food Prot 2016;79:732-40.
- 34 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of invasive listeriosis associated with the consumption of hog head cheese--Louisiana, 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60:401-5.
- 35 Garner D, Kathariou S. Fresh Produce-Associated Listeriosis Outbreaks, Sources of Concern, Teachable Moments, and Insights. J Food Prot 2016;79:337-44.
- 36 Junttila J, Brander M. Listeria monocytogenes septicemia associated with consumption of salted mushrooms. Scand J Infect Dis 1989;21:339-42.
- 37 Gaul LK, Farag NH, Shim T, Kingsley MA, et al. Hospital-acquired listeriosis outbreak caused by contaminated diced celery--Texas, 2010. Clin Infect Dis 2013;56: 20-6.
- 38 McCollum JT, Cronquist AB, Silk BJ, Jackson KA, et al. Multistate outbreak of listeriosis associated with cantaloupe. N Engl J Med 2013;369:944-53.
- 39 CDC. Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Frozen Vegetables [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/frozen-vegetables-05-16/index.html
- 40 Jackson BR, Salter M, Tarr C, Conrad A, et al. Listeriosis Associated with Stone Fruit - United States, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64: 282-3.
- 41 CDC. Wholesome Soy Products, Inc. Sprouts and Investigation of Human Listeriosis Cases [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/bean-sprouts-11-14/index.html
- 42 CDC. Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Commercially Produced, Prepackaged Caramel Apples Made from Bidart Bros. Apples [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/caramel-apples-12-14/index.html
- 43 CDC. Multistate Outbreak of Listeriosis Linked to Packaged Salads Produced at Springfield, Ohio Dole Processing Facility [En ligne]. 2018. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/bagged-salads-01-16/index.html
- 44 Gudmundsdóttir S, Gudbjörnsdóttir B, Einarsson H, Kristinsson KG, et al. Contamination of cooked peeled shrimp (*Pandalus borealis*) by *Listeria monocytogenes* during processing at two processing plants. J Food Prot 2006;69:1304-11.
- 45 Dawson SJ, Evans MRW, Willby D, Bardwell J, et al. Listeria outbreak associated with sandwich consumption from a hospital retail shop, United Kingdom. Euro Surveill 2006;11:89-91.
- 46 Coetzee N, Laza-Stanca V, Orendi JM, Harvey S, et al. A cluster of Listeria monocytogenes infections in hospitalised adults, Midlands, England, February 2011. Euro Surveill 2011;16:19869.
- 47 CDC. Outbreak of Listeria Infections Linked to Hard-boiled Eggs [En ligne]. 2020. Disponible sur : www.cdc.gov/listeria/outbreaks/eggs-12-19/index.html

* à lire

** à lire absolument

Myiases d'ici et d'ailleurs: pseudo-furonculose et bactériémie à *Ignatzschineria larvae*

Dre DELPHINE BERTHOD^{a,*}, Dr FRANÇOIS-RÉGIS DUSS^{b,*}, Dr MICHELE PALAZZUOLO^c, Dre MYRIAM EYER^a, Dre OPOTA ONYA^d,
Dr STEVE AELLEN^e, Dr VINCENT BETTSCHART^f, Dr TIMO SCHMID^c, Pr GILBERT GREUB^d et Pr NICOLAS TROILLET^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1932-6

La myiase est une infestation par des larves de mouches. Chez l'homme, elle prédomine dans les régions à faible niveau socio-économique. Nous rapportons ici deux cas de myiase, l'un acquis lors d'un voyage sous les tropiques et l'autre autochtone: une myiase furunculose due à la pénétration d'une larve de diptère dans la peau, en l'occurrence *Cordylobia* sp.; et une myiase de plaie survenue par ponte de mouches dans des tissus nécrotiques, avec une exceptionnelle bactériémie secondaire, due à une bactérie commensale du tractus digestif de ces larves, *Ignatzschineria larvae*. Dans les deux situations, la chirurgie a été nécessaire, pour une indication surtout d'ordre psychologique dans la première. Dans les deux cas, l'apport de l'entomologiste et de la biologie moléculaire a été déterminant dans la décision thérapeutique.

Myases from here and elsewhere: pseudo-furunculosis and *Ignatzschineria larvae* bacteremia

Myiasis is an infestation by maggots. In humans, it predominates in regions with low socio-economic development. We report on two cases of myiasis acquired during a tropical travel and in Switzerland, respectively. The first one presented as a furunculose-like disease due to the invasion of subcutaneous tissues by Cordylobia sp. larvae. The second corresponded to a chronic wound infestation that resulted in a rarely reported bacteremia due to Ignatzschineria larvae, a commensal bacteria of maggots' digestive tract. Surgery was necessary in both cases, mainly for psychological reasons in the first case. Both the entomologist and molecular biology were instrumental for treatment decisions.

INTRODUCTION

Les arthropodes hématophages tels que les moustiques et les tiques sont bien connus pour transmettre des microorganismes lors de leur piqure ou morsure. Il peut s'agir de bactéries, par

exemple *Borrelia burgdorferi* et *Rickettsia* spp.; de parasites, par exemple *Plasmodium* spp. et *Babesia* spp.; de virus, par exemple les virus de la dengue, du chikungunya ou du Zika. Les mouches, quant à elles, sont surtout connues pour transmettre l'agent du trachome (*Chlamydia trachomatis*), première cause de cécité d'origine infectieuse en Afrique subsaharienne. Il est plus rare d'être confronté en Suisse à des pathologies dues à une colonisation par des larves d'insectes, notamment de mouches, que ce soit dû à des espèces locales ou tropicales.

Étymologiquement, le terme myiase dérive du grec (*mya*, ou «mouche») et a d'abord été proposé par Hope pour définir les maladies humaines causées par les larves de diptères. Les mouches responsables de la myiase font encore partie des insectes les plus dévastateurs, responsables de graves pertes économiques pour l'élevage. La distribution de la myiase humaine est mondiale, avec le plus grand nombre d'espèces et la plus grande abondance dans les régions socio-économiquement pauvres des pays tropicaux et subtropicaux.¹

Dans les pays où elle n'est pas endémique, la myiase peut représenter la quatrième maladie dermatologique liée aux voyages.² Les facteurs de risque pour une myiase, souvent considérée par les patients et les professionnels de santé comme embarrassante et répugnante, sont une mauvaise hygiène et un statut socio-économique précaire, la présence de lésions suppuratives préexistantes exposées (elles attirent les insectes femelles), des habitudes comportementales spécifiques, comme s'asseoir ou se coucher sur le sol, et des facteurs climatiques.¹

Nous rapportons ici deux cas de myiase, l'un acquis lors d'un voyage sous les tropiques et l'autre autochtone.

CAS 1: UNE FURONCULOSE QUI N'EN EST PAS UNE

Une Suissesse de 47 ans, en bonne santé habituelle, se présente aux urgences de l'hôpital 3 jours après être rentrée d'un voyage de 2 semaines au Sénégal, incluant l'île de Gorée. Elle se plaint de lésions cutanées douloureuses et prurigineuses sur lesquelles l'amoxicilline/acide clavulanique prescrit par son médecin de famille n'a pas d'effet. Trois jours avant son retour, elle s'était reposée toute la matinée sur une plage sur une natte mise à disposition par ses hôtes. Elle avait senti que le matériau de la natte la piquait légèrement. Vingt-quatre heures plus tard, elle remarque des «boutons» sur son dos qui deviennent plus gros, rouges, douloureux et très prurigineux. Elle consulte aux urgences

^aService des maladies infectieuses, Institut central des hôpitaux, Hôpital du Valais, 1950 Sion, ^bService de médecine interne, Hôpital Riviera-Chablais Vaud-Valais, 1847 Rennaz, ^cService d'orthopédie, Centre hospitalier du Valais romand, Hôpital du Valais, 1920 Martigny, ^dInstitut universitaire de microbiologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^eSantéchablais, Chemin du Verger 3, 1868 Collombey, ^fLéman chirurgie SA, avenue Vinet 28, 1004 Lausanne
delphine.berthod@hopitalvs.ch | francoisregis.duss@hopitalrivierachablais.ch
michele.palazzuolo@hopitalvs.ch | myriam.eyer@hopitalvs.ch
opota.onya@chuv.ch | steve.aellen@santechablais.ch
bettschart@leman-chirurgie.ch | timo.schmid@hopitalvs.ch
gilbert.greub@chuv.ch | nicolas.troillet@hopitalvs.ch

*Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à la rédaction de cet article.

POWER REIMAGINED

UN NOUVEAU TRAITEMENT INNOVANT POUR VOS PATIENTS VIH



**PUISSANTE, DURABLE
EFFICACITÉ^{2,3}**



**BARRIÈRE ÉLEVÉE
CONTRE LES RÉSISTANCES^{2,3}**



**SANS TDF, TAF
ET ABC¹**

DOVATO est indiqué pour le traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI.¹

Profil de tolérance:

Dans les études GEMINI, les profils de tolérance à la semaine 96 étaient comparables dans les deux bras d'étude et montraient un taux d'EI médicamenteux significativement plus bas pour DTG + 3TC que pour DTG + TDF/FTC. L'EI médicamenteux survenu le plus fréquemment était des maux de tête (1% dans les deux bras d'étude), les interruptions de l'étude en raison d'EI liés aux médicaments étaient de 2% dans les deux bras.² Dans l'étude TANGO, les EI médicamenteux et interruptions de l'étude en raison d'EI à la semaine 48 dans le bras DTG/3TC ont été plus fréquents par rapport à la poursuite d'un régime contenant du TAF (12.2% vs 1.3% et 3.5% vs 0.5%). L'EI médicamenteux le plus fréquent dans le bras d'étude DTG/3TC était l'insomnie (1.1% vs 0% pour la poursuite d'un régime contenant du TAF).³

Références:

1. Dovato Swiss Prescribing Information, www.swissmedinfo.ch. 2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310-318. 3. Van Wyk J, Ajana F, Bishopp F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciz1243.

Information professionnelle abrégée

Dovato comprimés pelliculés

PA: Dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg. **I:** Traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI. Dovato est un comprimé à doses fixes et ne doit donc pas être prescrit aux patients nécessitant des ajustements posologiques (p.ex. dans le cas d'une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). **CI:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante de dofétilide ou de pilsacinaide. Dovato ne doit pas être administré simultanément à de fortes doses de co-trimoxazole. **M/P:** Réactions d'hypersensibilité: L'administration de Dovato respectivement d'autres principes actifs susceptibles doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. L'état clinique ainsi que les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être surveillés. Éventuellement, un traitement adéquat doit être instauré. Il faut envisager des ajustements de la dose de metformine au début et à la fin d'une co-administration de Dovato. **IA:** Dovato ne doit être pris avec aucun autre médicament contenant du dolutegravir, de la lamivudine ou de l'émtricitabine, à moins qu'une dose supplémentaire de 50 mg de dolutegravir soit nécessaire en raison d'interactions médicamenteuses. La dose recommandée de dolutegravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec de la rifampicine, de la carbamazépine, de l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), de l'éfavirenz, de la névirapine ou du tipranavir/ritonavir. Éviter l'utilisation concomitante de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital ou du millepertuis. Le dolutegravir doit être administré 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides contenant des cations polyvalents ou de suppléments contenant du fer ou du calcium. Éviter l'utilisation concomitante de médicaments contenant du sorbitol. **G/A:** Ne pas utiliser chez les femmes qui prévoient une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Dovato et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Dovato, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée. Dovato ne doit être administré pendant le reste de la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus. Éviter l'allaitement. **EI:** Très fréquent: céphalée, nausées, diarrhées. Fréquent: idées suicidaires, dépression, anxiété, insomnie, rêves anormaux, sensation de vertige, somnolence, vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, gêne abdominale, éruption cutanée, prurit, fatigue, malaise, fièvre. Occasionnel: neutropénie, anémie, thrombopénie, hypersensibilité, syndrome de reconstitution immunitaire, tentative de suicide, troubles de l'attention, hypoesthésie, reflux gastro-œsophagien, hépatite, augmentation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. Expérience post-commercialisation: Fréquent: hyperlactatémie, alopecie, arthralgies, myalgies. Occasionnel: prise de poids. Rare: Acidose lactique, pancréatite, défaillance hépatique aiguë, rhabdomyolyse. Très rare: paresthésie, neuropathie périphérique, anémie aplasique isolée. **Catégorie de remise:** A. **Mise à jour de l'information:** Avril 2020. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

après avoir remarqué une structure blanche mobile de 2 mm de long sur le sol noir de sa salle de bains. Elle est en bon état général et afebrile. De multiples nodules inflammatoires, centrés par des pustules, sont visibles sur son dos, ses fesses et ses jambes (figure 1). Des larves sont extraites manuellement de quelques lésions et identifiées comme *Cordylobia* sp. En raison du nombre important de lésions et d'une détresse psychologique, les larves restantes sont retirées chirurgicalement (figure 2). Une couverture d'amoxicilline/acide clavulanique est maintenue pour une semaine et l'évolution est favorable avec amélioration rapide des lésions, mais persistance du prurit durant quelques semaines. Malgré sa mésaventure, la patiente retourne au Sénégal quelques mois plus tard.

CAS 2: UNE BACTÉRIÉMIE INHABITUELLE ET CARACTÉRISTIQUE

Un homme de 88 ans, connu pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge et un diabète de type 2, se présente à l'hôpital en raison d'un pied gauche rouge, tuméfié et douloureux depuis 2 semaines. Il vit seul et est isolé socialement. L'examen clinique ne révèle pas de fièvre, mais une cellulite du pied gauche et une plaie sous-unguéale de l'hallux infestée par plusieurs asticots (figure 3). Le test *probe to bone* est positif, confirmant une ostéite. Les leucocytes sont à 11,5 G/l, la glycémie à 8,2 mmol/l et la CRP à 94,1 mg/l. Les hémocultures sont positives pour *Proteus mirabilis*, *Providencia stuartii* et un bâtonnet Gram négatif et oxydase positive d'abord faussement identifiés par technique phénotypique comme un probable *Acinetobacter* sp., mais sans aucune correspondance retrouvée dans la base de données de la méthode Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight (MALDI-TOF, bioMérieux). Une PCR à large spectre ciblant le gène de l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal 16S permet alors de l'identifier comme *Ignatzschineria larvae*, une bactérie commensale du tube digestif des larves de mouches. Un débridement est effectué et un traitement intraveineux empirique d'amoxicilline/acide clavulanique est initié, relayé par pipéracilline/tazobactam pour 3 semaines une fois connue la sensibilité aux antibiotiques des deux entérobactéries. Trois semaines de triméthoprime/sulfaméthoxazole par voie orale complètent le traitement jusqu'à la guérison de la plaie.

MYIASES TROPICALES

La myiase furonculaire (gazouillis), forme présentée dans le premier cas, survient après la pénétration de la larve de diptère dans une peau saine, avec le développement d'un nodule en forme de furoncle contenant généralement un seul asticot. Le plus souvent, le nombre de lésions est limité et rarement aussi important que dans la situation de cette patiente. *Dermatobia hominis* et *Cordylobia anthropophaga* sont les diptères les plus fréquemment responsables.

Cycle de vie

Cordylobia anthropophaga (dont le ver de Cayor est la larve) vit en Afrique subsaharienne mais a été récemment mise en

FIG 1 Lésions cutanées furonculaires dues à une myiase au retour du Sénégal



FIG 2 Larves de *Cordylobia* sp. retirées des lésions



évidence au Portugal.³ elle est active à l'aube et au crépuscule et pond, à l'ombre, jusqu'à 300 œufs, en général sur une surface sableuse, ou dans le cas décrit une étoffe, contaminée par de l'urine ou des matières fécales animales ou humaines. Au soleil, les larves éclosent et se dressent. Elles peuvent rester en vie sans se nourrir jusqu'à 9 jours ou pénétrer (le plus souvent de manière asymptomatique) dans la peau intacte d'un hôte en environ 1 minute. Elles s'y nourrissent dans une cavité sous-cutanée, respirant par un pertuis vers l'extérieur. Une sensation de «chaleur picotante» est souvent ressentie, parfois accompagnée d'agitation et d'insomnie.¹ Typiquement, les patients ressentent une sensation de mouvement dans les lésions.⁴ En 6 jours, une inflammation locale importante se développe, mimant souvent une infection bactérienne des tissus mous. La lésion initiale est papulaire, puis nodulaire avec

FIG 3

Larves (asticots) colonisant une
plaie sous-unguéale

un pore central à travers lequel peut suinter un écoulement odorant, séro sanguinolent ou purulent. Les lésions peuvent converger en plaques. Les larves atteignent leur maturité en 8 à 12 jours, puis quittent spontanément leur hôte, généralement la nuit et tôt le matin.

Dermatobia hominis (ver macaque) est l'agent le plus couramment identifié lors de myiases diagnostiquées chez des voyageurs au retour des Amériques tropicales. Le mécanisme d'infestation est différent de celui du genre *Cordylobia*. Il survient suite au transport actif de l'œuf par un moustique hématophage qui joue le rôle d'hôte intermédiaire (*phoresis*). Lorsque l'insecte s'approche d'un animal à sang chaud, la larve éclot. Elle pénètre ensuite, sans douleur (ou avec prurit), dans la peau où elle séjourne 5 à 10 semaines. La lésion furonculaire résultante est généralement unique et sur un site corporel exposé (cuir chevelu, visage ou extrémités). La douleur nocturne est caractéristique. L'histoire d'une piqûre d'insecte peut précéder la lésion.¹

Diagnostic

Le diagnostic de myiase furonculaire se fait généralement sans difficulté. Il repose sur l'anamnèse et le status clinique. Une éosinophilie sanguine peut survenir en cas d'infestation multiple.¹ En cas de doute, la dermoscopie ou l'échographie peuvent être utiles. L'extraction de la larve et son identification par un entomologiste qualifié confirment le diagnostic.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel principal est la furonculose, le plus souvent due à *Staphylococcus aureus*, mais l'anamnèse et l'examen soigneux des lésions permettent normalement d'écarter cette hypothèse. La myiase est souvent associée à la tungiase, une autre infestation sous-cutanée ectoparasitaire causée par la puce des sables femelle *Tunga penetrans*. Il s'agit d'une condition répandue dans les communautés pauvres d'Amérique latine, des Caraïbes, d'Afrique et d'Asie, où elle est associée à une morbidité importante (mutilation des pieds). La lésion cutanée est un nodule blanc qui se développe sous la peau, de 3 à 10 mm de diamètre avec un centre sombre de 1 à 2 mm, qui correspond à l'arrière-train de la puce et à son ouverture génitale. Des œufs (jusqu'à 200) peuvent être vus sortant de l'ouverture génitale lorsque la lésion est manipulée. Bien que l'infestation se produise principalement sur les pieds, une localisation au niveau des mains, du tronc et du visage peut également se produire.⁵

Traitement

La larve entière doit être ôtée pour prévenir une infection bactérienne secondaire et un antibiotique peut être prescrit quelques jours comme prophylaxie. L'extraction de la larve peut se faire en produisant son hypoxie par obturation du pertuis respiratoire (utilisation de vaseline, par exemple), ce qui la force à émerger, ou par son ablation mécanique ou chirurgicale. Il est déconseillé de laisser le parasite effectuer son cycle naturel afin d'éviter l'établissement d'espèces pathogènes dans des régions où elles ne sont pas endémiques.¹ L'ivermectine par voie orale peut tuer la larve à l'intérieur de la lésion, mais ce traitement provoque une réaction inflammatoire et n'est pas recommandé.

Prévention

Dans les régions à faible niveau socio-économique, la prévention comprend l'amélioration de l'hygiène de base et de la gestion des déchets. Les actions individuelles proposées sont l'inspection visuelle de la nourriture, le séchage des vêtements en plein soleil et leur repassage, le port de vêtements à manches longues et la couverture des plaies.¹

MYIASSES DE PLAIES ET BACTÉRIÉMIES

En l'absence d'espèces de mouches tropicales responsables de myiases furonculaires, ce sont les myiases de plaies telles que celle décrite chez le deuxième patient qui représentent en Suisse et dans l'hémisphère nord une forme autochtone de cette infestation qui touche principalement des personnes en situation socio-économique précaire.⁶ La mouche responsable pond ses œufs dans des plaies ouvertes, comprenant des tissus nécrotiques, où les larves peuvent se développer.

Une bactériémie secondaire peut survenir. Celle-ci peut être due à des bactéries commensales du tractus digestif de ces larves, comme cela a rarement été décrit. Moins d'une dizaine de cas ont été publiés jusqu'ici,⁶⁻⁸ mais la difficulté à identifier ces microorganismes sans recourir à la biologie moléculaire entraîne peut-être une sous-estimation de leur fréquence. Les genres bactériens *Ignatzschineria* et *Wohlfahrtiimonas* ont été rapportés. Ils sont connus pour coloniser diverses espèces de mouches, sans qu'une distribution claire de ces bactéries parmi elles soit établie.⁷ Alors qu'*Ignatzschineria* sp. semble responsable d'infections qui répondent bien aux antibiotiques associés au débridement, *Wohlfahrtiimonas* paraît provoquer des infections plus sévères et être associé à une mortalité plus élevée.^{6,8}

MYIASSES INDUITES À BUT THÉRAPEUTIQUE

De manière intéressante et paradoxale, des asticots peuvent servir au traitement de plaies chroniques dans le cadre d'une myiase induite dans un environnement contrôlé par des médecins expérimentés. Une mouche relativement commune, *Lucilia sericata*, espèce qui se nourrit presque exclusivement de tissu nécrotique, est alors utilisée. Des études ont montré les effets bénéfiques des sécrétions larvaires de *L. sericata*, notamment l'élimination des tissus nécrotiques, la réduction

de la charge bactérienne et la promotion de la régénération tissulaire.⁹ Néanmoins, bien que des bactériémies secondaires n'aient pas été rapportées à ce jour dans ce contexte,⁷ des études supplémentaires sur cette méthode prometteuse doivent encore être menées afin de trouver le bon équilibre entre le traitement par la myiase et les risques d'infestation.

CONCLUSION

Rarement observée en Suisse, une myiase doit être suspectée lors de lésions cutanées ressemblant à des furoncles au retour de pays tropicaux ou lors de plaies chroniques évoluant chez des patients vivant dans des conditions précaires.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La myiase est une maladie dermatologique relativement fréquente liée aux voyages, mais les cas autochtones restent rares
- Elle est associée à une mauvaise hygiène et un statut socio-économique précaire qui n'ont de loin pas disparu en Suisse, surtout via l'isolement social
- L'identification de l'espèce par un entomologiste expérimenté permet de connaître le cycle de vie et de prévoir la meilleure attitude thérapeutique
- La chirurgie permet d'accélérer la guérison et de soulager psychologiquement la personne infestée
- La documentation d'une bactériémie ou d'une infection de plaie nécrotique due à *Ignatzschineria* ou *Wohlfahrtiimonas* doit suggérer une myiase

1 **Francesconi F, Lupi O. Myiasis. Clin Microbiol Rev 2012;25:79-105.

2 Caumes E, Carrière J, Guernonprez G, et al. Dermatoses associated with travel to tropical countries: a prospective study of the diagnosis and management of 269 patients presenting to a tropical disease unit. Clin Infect Dis 1995;20:542-8.

3 Curtis SJ, Edwards C, Athulathmuda C. Case of the month: Cutaneous myiasis in a returning traveller from the Algarve: first report of tumbu maggots, *Cordylobia anthropophaga*, acquired in Portugal.

Emerg Med J 2006;23:236-7.

4 *Monsel G, Caumes E. Dermatoses au retour de voyages : étiologie en fonction de la présentation clinique. Rev Med Suisse 2010;6:960-4.

5 Jackson A, Stevenson L, Whitman TJ. A patient returning from Africa finds a mass imbedded in the skin of her right foot. Tungiasis. Clin Infect Dis 2012;55:1273-4.

6 *Deslandes V, Haney C, Bernard K, Desjardins M. *Ignatzschineria indica* bacteremia in a patient with a maggot-infested heel ulcer: a case report and

literature review. Access Microbiol 2020;2. DOI 10.1099/acmi.0.000078.

7 Barker HS, Snyder JW, Hicks AB, et al. First case reports of *Ignatzschineria* (*Schineria*) *indica* associated with myiasis. J Clin Microbiol 2014;52:4432-4.

8 Lysaght TB, Wooster ME, Jenkins PC, Koniaris LG. Myiasis-induced sepsis: a rare case report of *Wohlfahrtiimonas chitiniclastica* and *Ignatzschineria indica* bacteremia in the continental United States. Medicine (Baltimore) 2018;97:(e13627).

9 Cazander G, Pritchard DI, Nigam Y, Jung W, Nibbering PH. Multiple actions of *Lucilia sericata* larvae in hard-to-heal wounds: Larval secretions contain molecules that accelerate wound healing, reduce chronic inflammation and inhibit bacterial infection. Bioessays 2013;35:1083-92.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

«BCGite» secondaire à l'instillation intravésicale de bacille de Calmette-Guérin

(voir article p. 1920)

1. Laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes au sujet de la BCGite, complication de l'immunothérapie par BCG, est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Il s'agit d'une complication fréquente
 - ☐ B. Les réactions secondaires à l'instillation vésicale de BCG résultent d'une dissémination du bacille
 - ☐ C. Les BCGites systémiques se manifestent surtout par une atteinte respiratoire
 - ☐ D. Les corticostéroïdes constituent un composant essentiel du traitement

Flambée de listérioses en Valais au printemps 2020: revue des sources de contamination alimentaire

(voir article p. 1926)

4. Parmi les propositions suivantes concernant la listériose, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. L'incubation des formes invasives de listériose est plus longue que celle des atteintes non invasives (gastro-intestinales)
 - ☐ B. En cas de méningoencéphalite chez un patient à risque, l'amoxicilline fait partie de l'antibiothérapie probabiliste en l'absence de contre-indication
 - ☐ C. La mise en évidence de bacilles Gram positif dans le LCR est compatible avec une neurolistériose
 - ☐ D. Les céphalosporines (par exemple, ceftriaxone) sont efficaces contre *Listeria*

Microbiologie rapide et programmes d'épargne des antibiotiques pour combattre l'antibiorésistance

(voir article p. 1912)

2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. La microbiologie clinique aide à éviter la propagation des bactéries multirésistantes
 - ☐ B. L'utilisation d'antibiotiques dans l'élevage n'a pas d'impact sur la médecine humaine
 - ☐ C. Les programmes *antibiotic stewardship* servent avant tout à préserver les antibiotiques
 - ☐ D. Grâce à l'automatisation, l'agent pathogène peut déjà être identifié dans les 24 heures après le prélèvement

Myiases d'ici et d'ailleurs: pseudo-furonculose et bactériémie à *Ignatzschineria larvae*

(voir article p. 1932)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Le séchage de vêtements en plein soleil diminue le risque de myiase
 - ☐ B. Il existe également une forme de myiase luminale infestant les orifices ainsi qu'une myiase migrante
 - ☐ C. La myiase, ou «puce chique», provoque une mutilation des pieds caractéristique dans les communautés pauvres d'Amérique latine, des Caraïbes, d'Afrique et d'Asie
 - ☐ D. *Cordylobia anthropophaga* vit en Afrique subsaharienne

Céphalosporines: quelques considérations en pratique clinique

(voir article p. 1906)

3. Quelle(s) affirmation(s) est (sont) correcte(s) concernant les céphalosporines?
- ☐ A. Les patients avec un antécédent d'allergie faible ou modérée aux pénicillines ne devraient pas utiliser de céphalosporines
 - ☐ B. Les antiacides n'ont pas d'impact sur l'efficacité des céphalosporines administrées par voie orale
 - ☐ C. Le spectre d'activité des céphalosporines augmente contre les bacilles Gram négatif au fil des générations
 - ☐ D. Les posologies des céphalosporines ne doivent en général pas être adaptées à la fonction rénale

Probiotiques: bienfaits et méfaits

(voir article p. 1916)

6. Laquelle (lesquelles) des affirmations suivantes au sujet des probiotiques est (sont) correcte(s)?
- ☐ A. Ils peuvent causer des infections invasives: fongémies, bactériémies et endocardites
 - ☐ B. Ils peuvent être bénéfiques dans le traitement et la prévention secondaire de l'encéphalopathie hépatique
 - ☐ C. Ils sont utiles en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques ainsi qu'en prévention de la colite à *C. difficile*
 - ☐ D. Ils n'interagissent pas avec les médicaments «classiques»

Réponses correctes: 1C, 2ACD, 3C, 4ABC, 5ABDE, 6ABC

Vaccination ROR à l'UNIL et à l'EPFL: les étudiant·e·s en médecine de Lausanne se mobilisent

RAPHAËL PORRET^a, ALESSANDRO ISHII^a, Dre CHRISTIANE PETIGNAT^b et Dr PIERRE ALEX CRISINEL^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 1938-40

Durant ces dernières années, plusieurs cas de rougeole sont apparus sur les campus de l'Université de Lausanne (UNIL) et de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL). En réponse à cela, plusieurs étudiant·e·s en médecine se sont mobilisé·e·s en collaboration avec diverses instances cantonales afin de mettre en place en 2019 une campagne de vaccination gratuite contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sur les campus UNIL/EPFL. Cette première édition a été un succès et sera reconduite dans le futur. Une telle approche ayant montré sa faisabilité, elle pourrait être appliquée à d'autres enjeux de santé publique. L'implication des étudiant·e·s en médecine pourrait ainsi être extrêmement précieuse si une vaccination généralisée contre le virus SARS-CoV-2 devait avoir lieu.

MMR vaccination at UNIL and EPFL: Lausanne medical students get involved

In recent years, several cases of measles have appeared on the campuses of the University of Lausanne (UNIL) and the Swiss Federal Institute of Technology in Lausanne (EPFL). In response to this, several medical students have mobilized in collaboration with various cantonal authorities in order to set up a free measles, mumps and rubella vaccination campaign on the UNIL/EPFL campuses, in 2019. This first edition was a success and will be repeated in the future. Such an approach having shown its feasibility, it could be applied to other public health issues. The involvement of medical students could thus be extremely valuable if a generalized vaccination against SARS-CoV-2 were to take place.

INTRODUCTION

Durant l'automne 2018, l'Université de Lausanne (UNIL) a subi quelques cas de rougeole, 14 au total sur une période de 4 semaines depuis la déclaration du premier cas. Ce n'était pas la première fois que cette université accueillait une épidémie de rougeole: en 2010, plus de 40 étudiant·e·s ont contracté le virus dans les locaux de l'UNIL et de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), ce qui avait justifié une vaste campagne de vaccination avec plus de 4000 personnes vaccinées.¹

Cet épisode est le reflet d'un problème important de santé publique. La rougeole étant une maladie très contagieuse, une couverture vaccinale pour 2 doses d'au moins 95% est requise pour espérer l'éliminer. Même si on est proche d'atteindre cet objectif chez les enfants et les adolescents (couverture vaccinale 2017-2019 pour 2 doses de 90, 94 et 94% aux âges de 2, 8 et 16 ans, respectivement), cet objectif est encore lointain chez les adultes, même si grâce à la stratégie d'élimination de la rougeole mise en œuvre entre 2011 et 2015, une augmentation de couverture vaccinale significative a pu être obtenue chez les jeunes adultes (de 77% en 2012 à 87% en 2015).² Cela n'est pas suffisant pour empêcher la circulation du virus. En effet, de début janvier au 24 septembre 2019, 211 cas de rougeole avaient été enregistrés en Suisse, soit presque 7 fois plus que pour l'année précédente.³ La très grande majorité des personnes infectées dont le statut vaccinal était connu n'était pas ou n'était que partiellement vaccinée. De plus, 2 décès ont été signalés en lien avec ces cas.⁴

En réponse au contexte épidémiologique local, nous nous sommes sentis concernés à agir dans une perspective de santé publique, en tant qu'étudiant·e·s en médecine de niveau master. Nous avons ainsi organisé une conférence sur la thématique de la vaccination pour offrir la possibilité à nos pairs, mais aussi à l'ensemble de la communauté UNIL/EPFL, d'avoir accès à des informations basées sur les données probantes. Cette conférence a pu être organisée grâce au soutien de l'école de médecine de l'UNIL, et à la supervision du Dr Crisinel, infectiologue pédiatre et vaccinologue, membre de la plateforme suisse d'information sur les vaccinations (INFOVAC). Puis, au vu de l'enthousiasme suscité par cette idée, et suite à la discussion avec la Dre Petignat, médecin adjointe à l'Office du médecin cantonal (OMC), nous avons eu l'idée de mettre sur pied une campagne de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR).

Nous avons ainsi mis en œuvre une campagne vaccinale sur les campus de l'UNIL et de l'EPFL, durant le semestre d'automne universitaire 2019, en collaboration avec le Service de pédiatrie du CHUV, Unisanté, la Direction générale de la santé (DGS) du canton de Vaud, l'UNIL, l'EPFL, la Société vaudoise de pharmacie, ainsi que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP). Nous pensions que les étudiant·e·s qui ne sont pas à jour dans leurs vaccinations n'en sont pas conscient·e·s et que la majorité d'entre eux·elles accepteraient facilement une proposition pour rattraper leur retard en matière de vaccination. Nous avons donc pris l'initiative d'offrir aux étudiant·e·s la possibilité, dans un premier temps, de vérifier

^aUniversité de Lausanne, 1015 Lausanne, ^bOffice du médecin cantonal, Direction générale de la santé Vaud, Avenue des Casernes 2, 1014 Lausanne, ^cUnité d'infectiologie pédiatrique et vaccinologie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne
raphael.porret@unil.ch | alessandro.ishii@unil.ch
christiane.petignat@chuv.ch | pierre-alex.crisinel@chuv.ch

leur statut vaccinal, puis de bénéficier gratuitement d'une vaccination ROR sur le campus universitaire.

Les objectifs du projet étaient les suivants:

1. Informer la communauté universitaire sur la thématique de la vaccination.
2. Promouvoir le vaccin ROR.
3. Promouvoir le carnet de vaccination électronique.
4. Augmenter la couverture vaccinale ROR dans la population.

Ce projet a été soutenu financièrement par l'OFSP, la DGS du canton de Vaud, l'EPFL et l'UNIL. Nous avons l'objectif de le pérenniser dans les années à venir.

MÉTHODOLOGIE DU PROJET

Population cible

La possibilité de vérifier son statut vaccinal et de rattraper sa vaccination ROR a été offerte aux étudiant-e-s de l'UNIL et de l'EPFL ainsi qu'aux collaborateurs et collaboratrices de ces deux universités. La stratégie de promotion du projet auprès de la population cible a été basée sur l'utilisation des canaux de diffusion traditionnels (affiches) et modernes (réseaux sociaux, e-mails), tant institutionnels qu'individuels. Toutes les personnes de la communauté UNIL/EPFL pouvaient se rendre, sans rendez-vous, aux différentes permanences, soit pour se faire vacciner pour le ROR, soit pour faire évaluer son statut vaccinal, le tout gratuitement.

Vérification du statut vaccinal

Les 2 octobre, 23 octobre et 10 décembre 2019, la vérification du statut vaccinal (rougeole et autres vaccins) a été offerte grâce à l'utilisation du carnet électronique suisse de vaccination (www.mesvaccins.ch), qui comprend un système expert validé permettant d'identifier rapidement les vaccins manquants. Cette plateforme, officiellement soutenue par l'OFSP, avait déjà permis de sécuriser en Suisse plus de 5 millions de vaccinations dans 250 000 carnets électroniques de vaccination.

Le contrôle du statut vaccinal, ainsi que les éventuelles doses vaccinales manquantes, étaient consultables par les étudiant-e-s ayant ouvert leur carnet électronique déjà quelques jours après l'enregistrement online.

Campagne de vaccination

Quatre demi-journées ont été organisées durant lesquelles il était possible de se faire vacciner gratuitement, par huit étudiant-e-s en master de la Faculté de médecine de l'UNIL, contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (vaccin ROR), sous la supervision d'un-e médecin responsable. Ces étudiant-e-s ont été formé-e-s durant leurs études à la vaccination, et ont reçu une formation supplémentaire ciblée sur la vaccination ROR avant le début de la campagne. Les étudiant-e-s sont vacciné-e- sous mandat de l'OMC vaudois, les 29 octobre, 30 octobre, 26 novembre et 27 novembre 2019.

L'offre d'un espace temporel de 4 semaines entre les deux premières demi-journées et les deux dernières a permis aux

personnes qui n'avaient jamais reçu de doses de bénéficier d'une vaccination complète en comprenant deux.

RÉSULTATS ET BILAN DU PROJET

Deux cents sept doses vaccinales ROR ont été administrées à 159 personnes et 210 carnets de vaccination électronique ont été ouverts. Parmi les 159 personnes vaccinées, 98 l'ont été sur le site de l'UNIL et 61 à l'EPFL. Les **figures 1 et 2** montrent la répartition des doses administrées selon les facultés. La majorité des personnes vaccinées (65%) était d'origine étrangère. Cette proportion était plus grande à l'EPFL (79%) qu'à l'UNIL (54%).

Pour une première édition, 207 doses vaccinales injectées en seulement 4 demi-journées de vaccination représentent un réel succès. Le message de prévention communiqué dans le cadre de la promotion de ce projet a été très bien accueilli par la communauté des 2 campus. Nous pensons ainsi que notre projet a une grande marge de progression. En intensifiant la campagne de promotion et en augmentant le nombre de jours de permanence vaccinale, il apparaît tout à fait envisageable d'augmenter le nombre de doses de vaccination administrées.

Nous pensons avoir ainsi rempli nos trois premiers objectifs qui étaient d'informer la communauté universitaire sur la thématique de la vaccination et de promouvoir le vaccin ROR ainsi que le carnet de vaccination électronique. Notre quatrième objectif, qui était d'augmenter la couverture vaccinale ROR est certainement atteint mais, en l'absence de chiffre de couverture vaccinale globale, il nous est impossible de l'apprécier quantitativement.

FIG 1 Distribution par faculté à l'Université de Lausanne

FBM: Faculté de biologie et médecine; FDCA: Faculté de droit, des sciences criminelles et d'administration publique; FGSE: Faculté géosciences et environnement; HEC: École des hautes études commerciales; Lettres: Faculté des lettres; PAT: personnel administratif et technique; SSP: Sciences sociales et politiques.

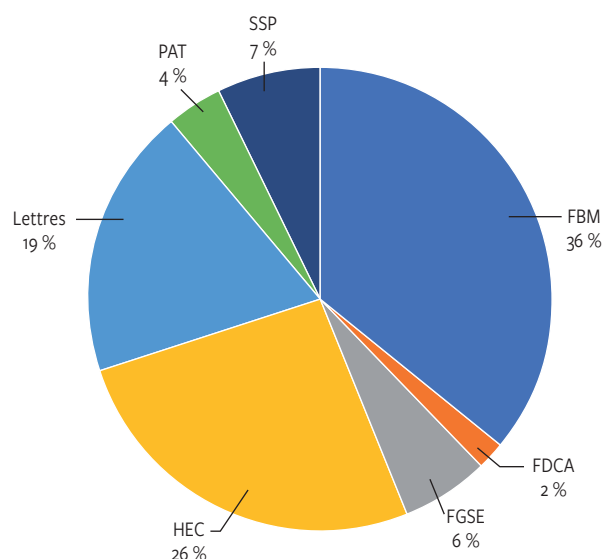
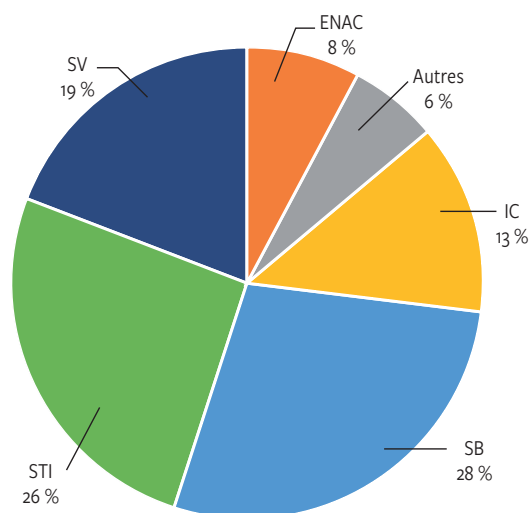


FIG 2

Distribution par faculté à l'École polytechnique fédérale de Lausanne

ENAC: Faculté de l'environnement naturel, architectural et construit; IC: Faculté informatique communications; SB: Faculté des sciences de base; STI: Faculté des sciences et techniques de l'ingénieur; SV: Faculté des sciences de la vie.



PERSPECTIVES D'AVENIR

Grâce au soutien de nos différents partenaires, nous avons d'ores et déjà la garantie de pouvoir poursuivre ce projet pour l'année académique 2020-2021, si la situation de la pandémie Covid-19 le permet.

Outre l'augmentation du nombre de doses de vaccinations ROR, une perspective d'avenir que nous entrevoyons pour notre projet est l'élargissement de l'offre vaccinale. Ainsi d'autres vaccins pourraient être proposés, mais l'offre de vaccination pourrait être également proposée dans d'autres universités ou autres centres de formation dans le canton de Vaud, mais également dans d'autres cantons.

Plus spécifiquement, dans la situation épidémiologique actuelle, la mobilisation des étudiant-e-s en médecine pour l'administration des futurs vaccins Covid-19 pourrait augmenter grandement la capacité des autorités de santé à organiser rapidement l'administration de vaccins sur les campus universitaires, entre autres. Le nombre impressionnant de vaccins en développement et la rapidité de réalisation des essais cliniques rendent tout à fait envisageable la mise à disposition des premiers vaccins au début de l'année 2021.

CONCLUSION

La première campagne de vaccination contre la rougeole effectuée par des étudiant-e-s en médecine de Lausanne a montré l'efficacité et l'intérêt d'une telle approche pour affronter des enjeux de santé publique. Les étudiant-e-s en médecine sont une source précieuse de renfort et de main-d'œuvre, rapidement mobilisables, à coûts contenus, pour répondre à des situations d'urgence sanitaire. Leur implication pourrait être ainsi extrêmement précieuse si une vaccination de masse devait avoir lieu pour la vaccination SARS-CoV-2. La plus-value de ce projet par rapport aux campagnes de vaccination traditionnelles est l'implication des étudiant-e-s en médecine dans la conception et la réalisation du projet. Effectivement, le concept de vaccination par les étudiant-e-s de médecine et leurs pairs des autres facultés pourrait être un facteur pour vaincre la résistance à la vaccination que l'on rencontre encore aujourd'hui dans un milieu de formation tertiaire. De plus, de nombreux étudiant-e-s en médecine se sont déjà montré-e-s prêt-e-s à s'engager en réponse à la pandémie SARS-Cov-2, et leur contribution s'est montrée particulièrement bénéfique lorsqu'un encadrement adéquat est offert.⁵ Ainsi, le modèle utilisé pour la vaccination du ROR serait adéquat et transposable à une éventuelle future vaccination Covid-19.

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

Remerciements: Les auteurs remercient l'ensemble des partenaires qui les ont soutenus et ont permis de concrétiser ce projet. Il s'agit en particulier du Dr Yves Fougère, chef de clinique en infectiologie pédiatrique au CHUV, M. Eric Du Pasquier, délégué à la sécurité, prévention et santé de l'EPFL, M. Patrick Michaux, ingénieur sécurité de l'UNIL, Mme Coralie Marteau, cadre soignant Unisanté, M. Yann L'Hostis, ancien cadre soignant Unisanté, M. Christophe Berger, président de la Société vaudoise de pharmacie, Pr. Claire-Anne Siegrist, pédiatre et vaccinologue de l'Université de Genève, ainsi que Mme Claudine Leuthold, PharmaSuisse. Les auteurs remercient encore tout le personnel des points de santé de l'UNIL et EPFL pour leur chaleureux accueil, ainsi que M. Jean-Christophe Devaud, pharmacien responsable du CHUV. Finalement, les auteurs souhaitent remercier l'OFSP, la DGS, l'UNIL et l'EPFL pour leur soutien financier sans lequel ce projet n'aurait pas pu être réalisé.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les étudiant-e-s en médecine constituent des ressources précieuses afin de faire face aux enjeux de santé publique
- Leur mobilisation peut se faire rapidement, efficacement et à coûts contenus
- Cette approche est ainsi prometteuse et transposable pour répondre à une éventuelle future vaccination Covid-19

1 Communiqué du médecin cantonal. Succès de l'action de vaccination contre la rougeole à l'EPFL et à l'UNIL : plus de 4000 personnes vaccinées. Canton de Vaud. 2009. Disponible sur : www.vd.ch/toutes-les-actualites/communiqués-de-presse/détail/communiqué/succès-de-laction-de-vaccination-contre-la-rougeole-a-epfl-et-a-unil-plus-de-4000-personnes-

va.pdf.

2 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Stratégie nationale d'élimination de la rougeole [cité 2020 Sep 6]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/nationale-strategie-masernelimination.html.

3 OFSP. Bulletin 20/2019. Disponible

sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/publikationen/periodika/bag-bulletin.html.

4 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Rougeole : point de la situation en Suisse [cité 2020 Sep 6]. Disponible sur : www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/

masern-lagebericht-schweiz.html.

5 Aebischer DO, Porret R, Pawlowska V, et al. Étudiant-e-s en médecine engagé-e-s au chevet des patient-e-s hospitalisé-e-s pour Covid-19. Motivations et enjeux. Rev Med Suisse 2020;16:958-61.

* à lire

** à lire absolument

Syndrome des ovaires polykystiques chez l'adolescente diabétique ou obèse

Dre THÉRÈSE BOUTHORS^a, Dre ÉGLANTINE ELOWE-GRUAU^a, Dre MARIA-CHRISTINA ANTONIOU^a, Dre JULIE HRYCIUK^d,
Dre SOPHIE STOPPA-VAUCHER^{a,d}, Dre INGE LORE RUIZ ARANA^a, Dre CÉCILE DISERENS^c, Dre KANETEE BUSIAH^{a,*} et Dr MICHAEL HAUSCHILD^{a,*}

Rev Med Suisse 2020; 16: 1941-4

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est fréquent à l'adolescence (prévalence ≈ 6%), et la prévalence augmente en cas d'obésité ou de diabète de type 1 (DT1). À l'adolescence, le diagnostic du SOPK est difficile en raison de signes communs avec la puberté physiologique. Le consortium international de 2017 propose deux critères diagnostiques indispensables: les troubles du cycle menstruel et l'hyperandrogénie. La physiopathologie du SOPK, partiellement élucidée, est complexe, impliquant l'interaction entre des facteurs génétiques et épigénétiques, des anomalies ovariennes, des altérations neuroendocrines, des facteurs hormonaux et métaboliques. L'insuline semble avoir un rôle central chez l'adolescente obèse ou avec DT1. Le traitement fait encore l'objet de discussion et doit être adapté selon les signes prédominants.

Polycystic ovary syndrome in obese or type 1 diabetic (T1D) adolescent girls

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is frequent during adolescence (prevalence ≈ 6%), and the prevalence increases in obese or type 1 diabetic (T1D) adolescent girls. During puberty, PCOS diagnosis is difficult because of the overlap with some pubertal physiologic signs. The 2017 international consortium suggests two required diagnostic criteria: persistent menstrual disturbances and hyperandrogenism. PCOS physiopathology is complex, including interactions between genetic, epigenetic factors, primary ovarian abnormalities, neuroendocrine alterations, hormonal and metabolic factors. Insulin seems to have a central place in obese or T1D adolescent girls. The treatment is still debated and should be monitored according to the main symptoms.

INTRODUCTION

Prévalence

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une pathologie endocrinienne très fréquente chez les femmes en âge de procréer (prévalence chez l'adulte: 5-20%),¹ chez l'adolescente la prévalence est d'environ 6%.²

Diagnostic

Critères diagnostiques chez l'adulte

Différents critères diagnostiques ont été définis sur le plan international.³ Ils associent une hyperandrogénie (HA) (clinique ou biologique), une oligo- ou anovulation et/ou des ovaires de morphologie polykystique (OMPK).

Critères diagnostiques chez l'adolescente

Chez l'adolescente, les critères diagnostiques du SOPK de l'adulte se confondent avec les signes physiologiques de la puberté. En effet, la spanioménorrhée est fréquente durant les deux premières années suivant la ménarche (cycles anovulatoires fréquents). Les cycles deviennent réguliers (21-45 jours) à partir de la 3^e année chez environ 95% des filles. Le nombre et la taille des follicules et le volume des ovaires augmentent physiologiquement au cours de la puberté, avec un volume moyen maximum à 7,7 ml à 20 ans, puis diminuent progressivement.⁴ La technique de référence pour visualiser les ovaires est l'ultrason (US) transvaginal, cependant l'US transabdominal est préféré pour l'examen des adolescentes souvent vierges. La sensibilité de ce dernier est limitée chez la fille obèse, et certains auteurs ont proposé d'utiliser l'IRM.⁵ Enfin, l'HA clinique (acné et séborrhée) est fréquente au cours de la puberté. Seule l'acné inflammatoire modérée à sévère doit être prise en compte pour le diagnostic d'une HA pathologique. L'hirsutisme est défini par un score de Ferriman-Gallwey supérieur à 8. Les critères diagnostiques du SOPK ont donc été adaptés pour les adolescentes (**tableau 1**).⁶

PHYSIOPATHOLOGIE SOPK

Physiopathologie ovarienne primaire

Plusieurs anomalies à différents stades de la folliculogénèse pourraient être impliquées dans la physiopathologie du SOPK: augmentation de la sécrétion d'AMH (hormone antimüllérienne), expression plus précoce des récepteurs folliculaires de la LH (hormone lutéinisante), augmentation de l'expression des récepteurs folliculaires aux androgènes et de la sécrétion des androgènes.⁶

Résistance à l'insuline

Une insulino-résistance (IR) est fréquemment observée chez les patientes avec SOPK, qu'elles soient obèses ou minces.⁷ De plus, l'IR est physiologiquement majorée à la puberté, ce qui pourrait aggraver l'IR observée dans le SOPK.

Dans le SOPK, l'IR semble «tissu spécifique»: les muscles, le tissu adipeux et le foie sont insulino-résistants, alors que les

^a Unité d'endocrinologie, diabétologie et obésité pédiatrique, Département femme-mère-enfant, Hôpital de l'enfance, CHUV, 1004 Lausanne, ^b Service de pédiatrie, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Service de gynécologie-obstétrique, Département femme-mère-enfant, CHUV, 1011 Lausanne, ^d Département de pédiatrie, Hôpital neuchâtelois, 2000 Neuchâtel
therese.bouthors@chuv.ch | eglantine.elowe-gruau@chuv.ch
maria-christina.antonio@chuv.ch | julie.mouron-hryciuk@h-ne.ch
sophie.stoppa@chuv.ch | inge-lore.ruiz-arana@chuv.ch | cecile.diserens@chuv.ch
kanetee.busiah@chuv.ch | michael.hauschild@chuv.ch

* Ces deux auteurs ont contribué de manière équivalente à l'élaboration de cet article.

TABLEAU 1

Critères diagnostiques pour le SOPK chez l'adolescente, d'après le consortium international⁶

^aTroubles du cycle menstruel: cycles anormaux pour l'âge et l'âge gynécologique (< 19 jours ou > 90 jours à n'importe quel âge, ou dès > 45 jours plus de 2 ans après la ménarche).

^bCritères habituellement utilisés conjointement avec ceux requis mais ne devraient pas être utilisés indépendamment comme signes diagnostiques.

^cCes signes sont associés au SOPK mais ne sont pas diagnostiques.

AMH: hormone antimüllérienne; HCS: hyperplasie congénitale des surrénales; OMPK: ovaires de morphologie polykystique; SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; T/DHT: testostérone sur dihydrotestostérone; LH: hormone lutéinisante.

Critères diagnostiques du SOPK			Commentaires
Requis	Optionnels ^b	Non nécessaires pour le diagnostic ^c	
<ul style="list-style-type: none"> Irrégularité menstruelles/oligoménorrhée^a Hyperandrogénie <ul style="list-style-type: none"> Biologique (testostérone > limite supérieure de la norme chez l'adulte) Clinique (hirsutisme: score de Ferriman et Gallway > 8) 	<ul style="list-style-type: none"> OMP Acné kystique modérée à sévère 	<ul style="list-style-type: none"> Obésité Résistance à l'insuline Marqueurs biologiques (ex: AMH, ratio T/DHT, augmentation du taux de LH) <i>Acanthosis nigricans</i> 	<ul style="list-style-type: none"> En général 2 ans après la ménarche Après exclusion des autres causes d'hyperandrogénie (ex: HCS non classique, syndrome de Cushing)

ovaires, les surrénales et le système hypothalamo-hypophysaire restent sensibles à l'action de l'insuline.⁸ Au niveau hépatique, l'hyperinsulinémie présente dans le système porte entraîne une diminution de la sécrétion de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), augmentant ainsi la testostérone libre. Au niveau ovarien, elle pourrait favoriser la sécrétion d'androgènes par une action synergique avec celle de la LH. Au niveau hypothalamo-hypophysaire, elle serait également impliquée dans la régulation de la sécrétion des gonadotrophines.⁶

Altérations neuroendocrines

Dans le SOPK, on observe classiquement une augmentation du taux de LH, du ratio LH/FSH, de la fréquence et/ou de l'amplitude des pics de LH. Différents types d'altérations neuroendocrines, impliquant notamment les neurones KNDy ((kisspeptin/neurokinin B/dynorphin) du noyau arqué hypothalamique et les neurones à GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), semblent impliqués dans la physiopathologie du SOPK.⁶

Génétique

Plusieurs auteurs ont montré l'influence de facteurs génétiques dans l'origine du SOPK, notamment avec des études de fratries et de jumelles.^{9,10} Certains auteurs ont identifié, grâce à des études GWAS (Genome Wide Association Study), l'implication de gènes responsables de la régulation de l'action des gonadotrophines (FSHR, LHCR) ou dans leur sécrétion (FSHβ). Un autre locus portant le gène *ERBB4* a été associé au SOPK. Il est possiblement impliqué dans le ralentissement du vieillissement des ovaires (ménopause plus tardive chez les femmes avec SOPK) et possiblement dans la régulation de la stéroïdogenèse par la LH.⁶

Épigénétique

D'autres études mettent en lumière la place de l'épigénétique. Des modifications de la méthylation de différents gènes-candidats, ou de leurs promoteurs, ont pu être mises en évidence dans les cellules sanguines, le tissu ovarien ou le tissu adipeux, suggérant une implication de ces mécanismes dans la physiopathologie du SOPK. Des modifications des mi-RNA ont également été observées.⁶

PARTICULARITÉ DU SOPK CHEZ L'ADOLESCENTE OBÈSE OU DIABÉTIQUE DE TYPE 1

Dans ces deux pathologies, le métabolisme de l'insuline est modifié (IR dans l'obésité, insulinopénie substituée par voie sous-cutanée dans le diabète de type 1 (DT1)) (**tableau 2**).

Chez l'adolescente obèse

L'obésité est un facteur majeur de résistance à l'insuline. Chez les adolescentes obèses, l'IR secondaire à l'obésité exacerbe probablement celle liée à la puberté. Plusieurs études ont mis en évidence la relation entre la sévérité de l'obésité, la résistance à l'insuline, l'abaissement du taux sérique de SHBG et l'HA (élévation du taux de testostérone libre) chez les filles obèses.¹¹

Chez l'adolescente avec DT1

Au cours de la puberté, l'IR physiologique est également exacerbée chez les filles avec DT1, comparées aux adolescentes sans DT1, possiblement en lien avec une augmentation du gain de masse grasse abdominale.¹² Par contre, l'association entre l'équilibre glycémique et les signes de SOPK est controversée. L'association entre les troubles du cycle menstruel ou l'HA et les doses d'insuline administrées reste également discutée, bien que l'exposition de l'hypothalamus, de l'hypophyse, des ovaires et des glandes surrénales à des doses élevées d'insuline, pourrait expliquer la survenue de ces signes.^{3,13}

TABLEAU 2

SOPK chez les adolescentes obèses ou avec DT1 : points communs et différences

	Adolescentes obèses	Adolescentes diabétiques
Points communs	<ul style="list-style-type: none"> Trouble du cycle menstruel Hyperandrogénie clinique et biologique Insulinorésistance, avec une augmentation du rapport tour de taille/taille Hyperinsulinisme périphérique 	
Différences	<ul style="list-style-type: none"> SHBG basse 	<ul style="list-style-type: none"> SHBG élevée Taux d'androgènes plus élevés

SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin.

Si les adolescentes diabétiques avec un SOPK ont un taux d'androgènes libres élevé, celui de SHBG est normal, voire élevé, contrairement aux adolescentes obèses.³

EN PRATIQUE

Dépistage

Intérêt d'un dépistage systématique chez les adolescentes obèses ou avec DT1

La prévalence du SOPK est de 18% chez les adolescentes en surpoids ou obèses¹⁴ versus 6% dans la population générale des adolescentes.² La prévalence du SOPK chez l'adolescente avec DT1 n'est pas connue, mais celle des troubles menstruels ou de l'hirsutisme (respectivement 44 et 21%) est très élevée dans cette population.^{3,15} Ainsi, un dépistage systématique devrait être proposé à toutes les patientes en surpoids, obèses ou DT1, réglées depuis plus de 2 ans ou en aménorrhée primaire après 15 ans, comme cela est proposé pour les adultes avec DT1.¹⁶

Outils du dépistage et du diagnostic

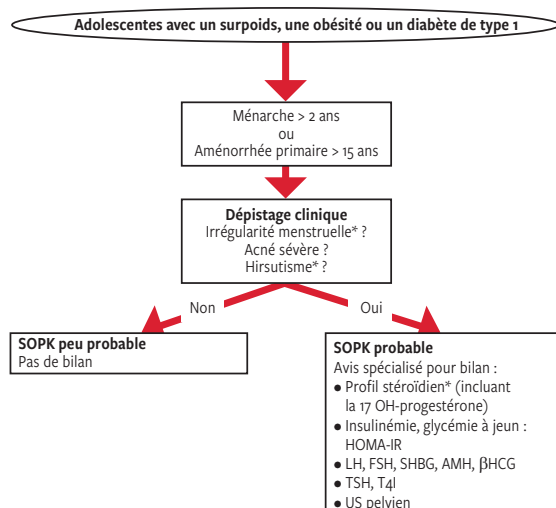
Le dépistage chez les adolescentes obèses ou avec DT1 s'appuie sur la recherche des signes cliniques d'HA et d'une irrégularité menstruelle (**figure 1**).

Le diagnostic du SOPK (**tableau 1**) est clinique et biologique (bilan réalisé le matin, dans les 5 premiers jours du cycle). Il faudra en premier lieu écarter les autres causes d'oligo-aménorrhée (grossesse, dysthyroïdie, maladie chronique sous-jacente) et d'HA (hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique, syndrome de Cushing).

FIG 1	Dépistage du SOPK chez les adolescentes en surpoids, obèses ou diabétiques type 1
--------------	--

*Critères diagnostiques SOPK: syndrome des ovaires polykystiques; HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance; LH: hormone lutéinisante; FSH: hormone folliculo-stimulante, SHBG: Sex Hormone-Binding Globulin; AMH: hormone antimüllérienne; β HCG: hormone chorionique gonadotrope; TSH: thyrotrophine; T4l: thyroxine libre; US: ultrason.

*Critères diagnostiques.



Le SOPK étant fréquemment associé au syndrome métabolique, un dépistage des comorbidités (trouble du métabolisme du glucose, dyslipidémie, stéatose hépatique, hypertension artérielle) est indiqué.

Traitement⁶

La prise en charge thérapeutique du SOPK s'articule autour du traitement des symptômes, des troubles métaboliques et de la prévention des troubles de la fertilité.

Traitement de première intention

Modification du style de vie

Une perte de poids et une augmentation de l'activité physique sont les recommandations de première intention pour les adolescentes en surpoids ou obèses avec ou sans DT1. L'augmentation de l'activité physique est également recommandée chez les patientes avec un poids normal.

Traitements pharmacologiques additionnels (**tableau 3**)

Un traitement pharmacologique pourra être proposé en complément, adapté aux caractéristiques de la patiente. Il faut noter qu'aucun traitement pharmaceutique n'est approuvé par l'Agence européenne des médicaments dans l'indication SOPK, ils font cependant l'objet de recommandations et de consensus.

	TABLEAU 3	Traitement médicamenteux du SOPK chez les adolescentes	
--	------------------	---	--

SOPK: syndrome des ovaires polykystiques.

Traitement et dosage	Indication	Contre-indication
Metformine de 850 mg à 1 g/j	<ul style="list-style-type: none"> Adolescentes en surpoids ou obèse Adolescentes non obèses avec insulino-résistance 	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisances rénale, hépatique, cardiaque Acidose métabolique Utilisation de produits de contraste iodés Déshydratation Hypoxie
Spironolactone commencer avec 25 mg/j puis augmentation progressive jusqu'à 200 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> Hyperandrogénie clinique 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse (contraception efficace indispensable, risque d'hypo-virilisation du fœtus mâle) Insuffisance rénale Hyperkaliémie
Contraception œstro-progestative orale (COP) éthynilestradiol (20, 30, 35 µg) + lévonorgestrel (2 ^e génération) ou désogestrel (3 ^e génération) ou drospirénone (4 ^e génération) 21 jours sur 28	<ul style="list-style-type: none"> Hyperandrogénie clinique Irrégularité menstruelle 	<ul style="list-style-type: none"> Grossesse Antécédent thromboembolique veineux ou artériel Facteurs de risque et prédisposition héréditaire ou acquise à des événements thromboemboliques veineux ou artériels Diabète avec complications vasculaires Hypertension artérielle sévère Dyslipoprotéinémie sévère Migraine avec aura ou signes neurologiques focaux

(D'après réf⁶).

Metformine

Chez les adolescentes en surpoids ou obèses, ou chez les adolescentes minces avec IR, la metformine, associée aux mesures hygiéno-diététiques permet une diminution de l'adiposité centrale, du taux de testostérone, de l'hirsutisme, et une amélioration des ovulations.⁶ Chez les patientes avec DT1, la metformine permet également une diminution des taux d'androgènes.¹⁷

Antiandrogènes

Les principaux antiandrogènes utilisés (spironolactone et progestatifs de 3^e et 4^e générations comme la drospirénone) permettent une amélioration de l'hirsutisme, de l'acné et de la régularité des cycles menstruels. L'efficacité de la spironolactone est augmentée en combinaison avec une contraception œstroprogestative ou la metformine.

Contraception œstroprogestative orale (COPO)

La COPO, associant un œstrogène (éthinyloestradiol) et un progestatif, cible plusieurs problématiques (l'acné, l'hirsutisme et l'irrégularité menstruelle):

- L'œstrogène permet une augmentation de la SHBG et une diminution de la sécrétion de LH conduisant à une réduction du taux d'androgènes libres.
- Le progestatif limite la prolifération de l'endomètre. Dans le cas des COPO de 3^e et 4^e générations, le progestatif a en plus un effet antiandrogénique. À noter que les préparations contenant de l'acétate de cyprotérone ne devraient pas être prescrites en première intention en raison d'une augmentation du risque de méningiome.

Il n'y a actuellement pas encore de données permettant de distinguer l'impact métabolique des différentes formules chez l'adolescente. La prescription de préparations associant éthinyloestradiol et progestatif de 3^e ou 4^e générations ne devrait être proposée en première intention qu'après une évaluation minutieuse des facteurs de risque thromboembolique.

Il n'y a pas de preuve suggérant une diminution du risque de grossesse chez les adolescentes avec SOPK, les ovulations pouvant survenir spontanément malgré un tableau d'irrégularité menstruelle chronique. En cas de désir de contraception, une COPO pourrait être proposée en première intention en l'absence de contre-indication.

CONCLUSION

La prise en charge des adolescentes avec SOPK et DT1 ou obésité devrait s'attacher à réaliser le diagnostic approprié, réduire les symptômes et améliorer la comorbidité. Le SOPK est encore peu connu dans cette population et un diagnostic plus systématique devrait permettre d'améliorer la prise en charge.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La prévalence du syndrome des ovaires polykystiques étant significativement augmentée chez les adolescentes obèses ou avec un diabète de type 1, un dépistage systématique devrait être proposé 2 ans après la ménarche ou dès 15 ans
- Les critères diagnostiques retenus par le Consortium international 2017 sont la présence d'une hyperandrogénie clinique et/ou biologique associée à des troubles du cycle menstruel
- Ainsi, ces adolescentes pourraient bénéficier d'une prise en charge précoce afin de réduire les symptômes à l'adolescence et diminuer les conséquences à long terme

1 Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reprod* (Oxford, England) 2012;27:3067-73.

2 Faria FR, Gusmao LS, Faria ER, et al. Polycystic ovary syndrome and intervening factors in adolescents from 15 to 18 years old. *Rev Assoc Med Bras* (1992) 2013;59:341-6.

3 Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol* 2012;166:307-16.

4 Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88.

5 Kenigsberg LE, Agarwal C, Sin S, et al.

Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2015;104:1302-9. e1-4.

6 * Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Res Paediatrics* 2017;88:371-95.

7 Stepto NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Human Reprod* (Oxford, England) 2013;28:777-84.

8 Geffner ME, Golde DW. Selective insulin action on skin, ovary, and heart in insulin-resistant states. *Diabetes Care* 1988;11:500-5.

9 Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenism in polycystic ovary

syndrome. *Proceedings Nat Acad Sci United States Am* 1998;95:14956-60.

10 Vink JM, Sadzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2100-4.

11 Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1093-9.

12 Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004;5:182-9.

13 Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2010;94:1822-6.

14 Ybarra M, Franco RR, Cominato L, et al.

Polycystic ovary syndrome among obese adolescents. *Gynecol Endocrinol* 2018;34:45-8.

15 Busiah K, Colmenares A, Bidet M, et al. High prevalence of polycystic ovary syndrome in Type 1 diabetes mellitus adolescents: is there a difference depending on the NIH and Rotterdam criteria? *Horm Res Paediatr* 2017;87:333-41.

16 Escobar-Morreale HF, Roldan-Martin MB. Type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2016;39:639-48.

17 Codner E, Iniguez G, Lopez P, et al. Metformin for the treatment of hyperandrogenism in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2013;80:343-9.

* à lire

** à lire absolutement

Réponses aux urgences psychiatriques auprès des patients âgés en crise vivant à domicile ou en EMS

Une expérience vaudoise

ESTELLE GILLÈS DE PÉLICHY, KARSTEN EBBING, ALCINA MATOS QUEIROS, ARMIN VON GUNTEN, LUDOVIC CORNU et HENK VERLOO

Rev Med Suisse 2020; 16: 1945-8

INTRODUCTION

Les équipes mobiles psychiatriques d'intervention de crise auprès des personnes âgées soutiennent les politiques de maintien des individus dans leur lieu de vie, même s'ils présentent un comportement difficile ou des troubles psychiatriques aigus. Des binômes médico-infirmiers interviennent rapidement pour identifier et traiter les troubles psychiques en utilisant des approches non pharmacologiques et pharmacologiques. Un examen de 333 dossiers de patients vivant dans la communauté ou en EMS a révélé que les comportements difficiles étaient liés à différentes étapes du déclin cognitif et constituaient les raisons les plus fréquentes d'appel à l'Équipe mobile psychiatrique de l'âge avancé (EMPAA.) Des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques ont été proposées dans 68% des consultations. Axées sur les crises, elles ont diminué le nombre d'hospitalisations.

L'espérance de vie augmente dans le monde entier.¹ Les projections pour le canton de Vaud estiment une augmentation de l'espérance de vie de 80,7 ans en 2015 à 84,5 ans en 2040 pour les hommes; et de 85,3 ans en 2015 à 88 ans en 2040 pour les femmes.² La tranche des 75 ans et plus doublera d'ici 2035. La transition démographique vers une société de personnes très âgées va accroître le besoin de soins dans cette population polymorbide, associé à la nécessité de soutien aux proches aidants et professionnels de la santé.^{3,4} Une proportion conséquente de ces personnes vulnérables court un risque élevé de présenter des problèmes de santé mentale avec l'âge. L'impact des troubles psychiques sur les proches peut être source d'épuisement, de solitude, d'isolement et de difficulté d'accès aux soins.⁵ L'identification, le diagnostic et le traitement des crises psychiques posent des défis importants en raison de la prévalence élevée

des comorbidités, de la symptomatologie atypique, des problèmes psychosociaux, de la polymédication et du manque de connaissance des mesures non pharmacologiques et pharmacologiques.⁶

Définir la crise psychique chez la personne âgée est complexe.⁷ En l'absence d'une définition claire dans la littérature, la description suivante a été adoptée: «l'apparition de nouveaux symptômes ou l'aggravation de signes et symptômes cliniques psychiatriques existants, basés sur les observations et perceptions d'un comportement inhabituel par des professionnels de santé et objectivés par l'examen mental; par rapport à l'état homéostatique habituel de l'individu».

Les crises psychiques les plus documentées dans cette population sont l'état confusionnel aigu (ECA), la dépression majeure avec crise suicidaire, l'abus de substances et les troubles du comportement (par exemple: agitation ou agressivité) comme la manifestation de SCPD (symptômes comportementaux et psychologiques de la démence).^{8,9} Un trouble du comportement est considéré comme «un comportement culturellement anormal, d'une intensité, d'une fréquence ou d'une durée telles que la sécurité physique de la personne ou d'autrui est susceptible d'être gravement compromise, ou un comportement susceptible de limiter l'utilisation des infrastructures collectives ou d'empêcher la personne d'y avoir accès».¹⁰ Reilly et coll. rapportent que les interventions psychiatriques rapides étaient bénéfiques tant pour la personne que pour les proches aidants et le système de santé et pouvaient retarder l'institutionnalisation en EMS. Ils ont suggéré que les admissions et les réadmissions dans les services d'urgence et les hôpitaux de soins aigus étaient réduites à moyen terme, et donc les coûts globaux de la santé également.¹¹

Dès mai 2016, le Service de santé pu-

blique du canton de Vaud, en collaboration avec le Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé (SUPAA) du CHUV à Lausanne, a développé une EMPAA pour la prise en charge de crise sur le lieu de vie des personnes âgées et en clinique privée.

Après deux ans de fonctionnement, les statistiques font état d'une diminution du taux d'hospitalisation de personnes âgées en situation de crise en comparaison des périodes précédentes pour la même population (Rapport CHUV, 2018). Simultanément, les utilisateurs (CMS, EMS, médecins premiers recours, psychiatres en cabinet) apprécient sa pertinence et l'existence des solutions alternatives à l'hospitalisation. Ces développements sont caractérisés par des termes tels que désinstitutionnalisation de la santé mentale, interventions en santé communautaire, services de consultation-liaison psychiatrique pour les adultes âgés et «transformation de lits en chaises».^{12,13} Ces changements influencent le parcours de soins des partenaires dans le champ de la santé.¹⁴

Les questions suivantes ont guidé l'étude rétrospective: pour quelles manifestations cliniques l'EMPAA a-t-elle été sollicitée? Quelle proportion de personnes âgées ont été hospitalisées? Quelles réponses ont été apportées aux crises psychiatriques?

MÉTHODE ET RÉSULTATS

Cette étude rétrospective porte sur 333 dossiers de patients, évalués sur leur lieu de vie, d'avril 2016 à décembre 2017.

Intervention psychiatrique auprès de patient âgé en crise

Les interventions étaient fondées sur le principe selon lequel, que dès les premiers signes et symptômes psychiatriques,

il est préférable de traiter le patient dans son lieu de vie afin de ne pas perturber ses liens familiaux, de mobiliser ses proches ainsi que les moyens de soutien communautaire disponibles. Le type d'intervention a été sélectionné en fonction des bonnes pratiques documentées dans les revues systématiques et les recommandations fondées sur des résultats probants de Cohen-Mansfield et coll., Kales et coll., et Tible et coll., visant à préférer les interventions non pharmacologiques aux pharmacologiques.¹⁵⁻¹⁷ Les mesures non pharmacologiques suivantes ont été suggérées: interventions sensorielles, activités structurées et physiques, contacts sociaux, interventions environnementales, thérapie comportementale, renforcement des soins médicaux et infirmiers et approches psychothérapeutiques.¹⁸ Les interventions non pharmacologiques visaient à adapter les soins autour du patient et des soignants afin d'éviter l'hospitalisation en psychiatrie de l'âge avancé ou de réduire la durée de celle-ci. Les interventions pharmacologiques suggérées sont les suivantes: traitement procognitif, antidépresseur, antipsychotique, stabilisateur de l'humeur et benzodiazépines.¹⁵ Aucune durée maximale de soins ni aucun nombre d'interventions n'ont été indiqués.

L'EMPAA est disponible aux jours ouvrables. Les consultations sont organisées selon un calendrier de visites intensives, une à plusieurs fois par semaine. Le but de l'intervention n'était pas de rendre l'hospitalisation inutile.⁶

Déterminants cliniques des interventions de l'équipe

En l'absence d'un outil existant autour des premiers signes d'une crise psychique aiguë, un formulaire relevant des signes et symptômes psychiatriques subjectifs et objectifs a été construit,^{19,20} rempli par les prestataires de soins demandeurs (médecin de famille, spécialiste et/ou personnel infirmier) et joint au formulaire de demande d'intervention.²¹

Quelques résultats

Les femmes constituaient 70% de l'échantillon (n = 233), avec une moyenne d'âge de 83,9 ans (écart-type = 8,2), 55% vivaient à domicile. Une différence significative a été observée entre la moyenne d'âge et le lieu d'intervention (p = 0,004; à domicile = 82,6; en EMS = 84,1; en milieu hospitalier = 77) (tableau 1).

TABLEAU 1

Caractéristiques sociodémographiques des patients âgés pour 2016 et 2017

^a Test du Chi-carré.

	2016 (n = 97)	2017 (n = 236)	Valeur p ^a
Âge			
Moyen	83,9 (± 6,7)	82,5 (± 8,8)	0,146
Min-Max	66-100	65-101	
Sexe			
Femme	74 (76%)	159 (67%)	0,116
Homme	23 (24%)	77 (33%)	
Lieu de consultation			
EMS	40 (41%)	96 (41%)	0,382
Domicile	55 (57%)	127 (54%)	
Hôpital	2 (2%)	13 (5%)	

État de santé

Basés sur la classification diagnostique CIM-10, 187 patients souffraient de démence (57%), 50 présentaient des troubles de l'humeur (15%), 45 un état confusionnel aigu (13%), 9 des troubles bipolaires (3%) et 42 d'autres troubles psychiatriques (13%) (dépendance à l'alcool et aux médicaments, schizophrénie, anxiété généralisée et troubles de la personnalité). Aucune différence significative n'a été observée entre le diagnostic principal et le sexe, le lieu et l'année de l'intervention. La plupart des patients souffraient de maladies chroniques multiples et présentaient un nombre élevé de comorbidités (> 5).

Raison de la consultation axée sur la crise

Quatre-vingt-six pour cent des interventions (n = 286) étaient pour des SCPD, versus 14% (47) pour des évaluations psychiatriques pour raisons multiples. Parmi les patients avec des SCPD, 190 (66%) présentaient un comportement perturbateur, 29 (10%) des symptômes de troubles de l'humeur et d'apathie et 20 (7%) un état confusionnel sévère. La plupart des manifestations cliniques étant multidimensionnelles et multifactorielles, nos analyses ont tenu compte des caractéristiques cliniques dominantes. Sur les 47 autres patients, 29 (62%) ont été orientés vers une évaluation cognitive rapide, 12 (26%) vers un suivi ambulatoire psychiatrique, et 6 (13%) pour résoudre un conflit entre un patient, sa famille et/ou un soignant.

Interventions

L'échantillon de 333 patients a bénéficié de 883 interventions au cours de la période d'enquête, allant de 1 à 17 séances

par personne. Une moyenne de 2,7 interventions par personne a été enregistrée pour les deux années (médiane = 2).

Prescriptions non pharmacologiques et/ou pharmacologiques

Le renforcement des soins médico-infirmiers et la thérapie comportementale ont été les propositions non pharmacologiques les plus fréquentes, les interventions environnementales et sociales les moins proposées. 20% des patients (n = 65) ont pu rester dans leur lieu de vie (domicile, EMS), 78 (23%) ont bénéficié d'une prise en charge ambulatoire (hôpital de jour, centres d'accueil temporaire), 45 une réorientation en EMS, et 67 un court séjour. Deux patients sont décédés durant le suivi par l'EMPAA.

L'EMPAA a proposé pour 50% des patients une adaptation des psychotropes. Une fraction a reçu des conseils pour adapter les antidépresseurs. Près d'un tiers des interventions n'ont pas donné lieu à une prescription de traitement, 226 patients ont bénéficié d'un double traitement pharmacologique et non pharmacologique, 42 d'un traitement non pharmacologique uniquement, 20 d'un traitement pharmacologique seul, et 45 ont été immédiatement hospitalisés.

Hospitalisation dans l'Unité de psychiatrie de l'âge avancé

Sur les 76 hospitalisations au SUPAA, 47 patients provenaient du domicile, 27 vivaient en EMS et 2 de clinique privée.

DISCUSSION

Cette analyse a repris 20 mois d'interventions cliniques réalisées en binôme médico-infirmier, auprès de personnes âgées présentant une crise psychique dans la région lausannoise. L'objectif global des

interventions était de maintenir les patients en crise dans leur milieu et, si nécessaire et approprié, de les hospitaliser dans des conditions optimales. Il a été démontré que les femmes de 80 ans et plus atteintes de troubles cognitifs, constituaient un sous-groupe vulnérable aux crises psychiques. Les troubles du comportement étaient le motif principal de demande d'intervention par l'EMPAA et augmentaient le risque d'admission en hôpital psychiatrique.

Une crise psychique se manifeste souvent via un comportement perturbateur qui déstabilise les proches aidants et professionnels de la santé, et nécessite le soutien d'une équipe. Ce comportement, déjà signalé dans la publication de Ebbing,²¹ est la raison principale de demande de soutien médical et social pour les personnes atteintes de troubles cognitifs dans différentes structures de soins.²² Les manifestations cliniques des SCPD soulignent la nécessité d'interventions rapides, interprofessionnelles et centrées sur le patient pour calmer la détresse psychique et soutenir les proches. Dans la majorité des cas, il existait plusieurs symptômes comme motif de demande d'intervention.

Les interventions de crise peuvent être des occasions pour exposer des situations de soins complexes et non durables.²³ Cela revêt une importance particulière dans les situations de soins aux personnes atteintes de démence, où la crise peut être vécue par plusieurs personnes différentes et où l'accent est mis sur les questions touchant les systèmes de soins, plutôt que sur les conflits non résolus.²⁴

L'intervention en situation de crise psychique vise à rationaliser les hospitalisations et favoriser la préservation de l'autonomie dans le lieu de vie. Nous n'avons trouvé aucune autre recherche sur l'efficacité du nombre d'interventions nécessaires pour prévenir l'hospitalisation chez les patients résidant à domicile ou en EMS en situation de crise.²⁵

La majorité des demandes d'intervention concerne des personnes âgées à domicile avec des troubles du comportement, il n'est pas surprenant qu'une proportion importante des propositions de traitement suggère de combiner des approches non pharmacologiques et pharmacologiques. Bien que de nombreux auteurs recommandent des pratiques non pharmacologiques face aux troubles du comportement,^{16,17} nos constatations montrent la nécessité d'approches simultanées et soulignent l'importance de tenir compte de la détresse des patients lors des

changements dans leur milieu.

Une proportion importante des demandes d'intervention a donné lieu à une orientation directe vers l'hôpital psychiatrique ou d'autres structures de soins, de la psychoéducation aux proches aidants et/ou aux partenaires externes concernant la gestion des symptômes et l'approche relationnelle de base. L'identification précoce de la crise est favorisée par une plus grande sensibilisation à la démence et aux troubles cognitifs, l'identification de changement dans la personnalité, le comportement, la situation sociale ou économique. Des recommandations récemment publiées de bonnes pratiques pour faire face aux SCPD soutiennent cette approche.^{16,17} Elles suggèrent, comme l'ont exprimé Kumfor et coll., qu'une anamnèse biographique de la personne est nécessaire pour comprendre et traiter une crise. La crise doit être interprétée dans le contexte de la vie de la personne.²⁶ Le traitement doit tenir compte du diagnostic, du pronostic et des changements de comportement, de personnalité, mais aussi des perceptions des personnes concernées. Malgré la possibilité de prescrire des soins non pharmacologiques spécialisés, nous relevons une réticence parmi les proches aidants et professionnels de la santé à accepter ce soutien spécialisé.

L'identification de la crise par les proches suggère que les crises peuvent être comprises de manière intersubjective et qu'un certain degré de consensus peut se développer. Les proches aidants et professionnels de la santé peuvent considérer qu'une personne avec des troubles cognitifs et vivant des changements est en situation de crise. Les concepts normatifs de comportement peuvent conduire à l'utilisation de critères d'éligibilité pour limiter l'accès aux services susceptibles d'atténuer les crises, ce qui aboutit involontairement à une réponse inadaptée.^{7,27,28}

CONCLUSION

La pression démographique exigera que la société gère et prenne en charge de façon efficiente les personnes âgées souffrant de troubles mentaux/psychiques. La résolution des crises sera un élément fondamental dans le développement d'un système de soins performant en santé communautaire, capable de faire face de manière proactive à ces troubles. Les troubles du comportement sont la principale raison des demandes d'interventions psychiatriques. Il a été démontré que ces

interventions optimisaient l'indication d'hospitalisation, mais qu'il existait des défis clés à relever pour améliorer l'efficacité de l'intervention en situation de crise. D'autres recherches devraient être menées parallèlement aux développements cliniques, notamment des études interventionnelles expérimentales pour établir l'efficacité des services de résolution de crise et de traitement à domicile pour les patients âgés souffrant de problèmes de santé mentale.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les femmes de plus de 80 ans et ayant des troubles cognitifs sont plus à même de présenter une crise psychiatrique
- Des binômes médico-infirmiers de l'Équipe mobile psychiatrique de l'âge avancé interviennent sur le lieu de résidence du patient en situation de crise psychique
- Ces interventions permettent dans 68% des cas de proposer des soins non pharmacologiques et médicamenteux, et de diminuer le nombre d'hospitalisations

DR ESTELLE GILLÈS DE PÉLICHY

Service de psychiatrie de l'âge avancé
Département de psychiatrie, CHUV – SPO
Hôpital de Prangins, 1197 Prangins
estelle.gilles-de-pelichy@chuv.ch

KARSTEN EBBING, PR ARMIN VON GUNTEN, LUDOVIC CORNU ET PR HENK VERLOO

Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé
Département de psychiatrie, CHUV, 1011 Lausanne

ALCINA MATOS QUEIROS

Service de la santé publique – Vaud,
Bâtiment administratif de la Pontaise
Avenue des Casernes 2, 1014 Lausanne

- 1 *Affairs UNDoEaS. World Population Aging 2015. Geneva, 2015.
- 2 Moreau A. Perspectives de population 2015 – 2040 Vaud et ses régions. Lausanne: Département des finances et des relations extérieures, 2016.
- 3 Schellevis FG. Epidemiology of multiple chronic conditions: an international perspective. *J Comorb* 2013;3(Spec Issue):36-40.
- 4 Parekh AK, Goodman RA, Gordon C, Koh HK, The HHSIWOMCC. Managing multiple chronic conditions: a strategic framework for improving health outcomes and quality of life. *Public Health Rep* 2011;126:460-71.
- 5 Parker SR. Elderly mental health: needs. *Mens Sana Monogr* 2015;13:91-9.
- 6 Wheeler C, Lloyd-Evans B, Churchard A, et al. Implementation of the crisis resolution team model in adult mental health settings: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2015;15:74.
- 7 Parker J. Crisis intervention: A practice model for people who have dementia and their Carers. Practice 2007;19:115-26.
- 8 Denning T, Thomas A. Oxford textbook of old age psychiatry 2nd ed. Oxford, editor. Oxford, UK: Oxford University Press, 2013.
- 9 Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol* 2012;3:73.
- 10 Emerson E, Einfeld LS. Challenging behaviour. Cambridge: Cambridge University Press, 2011;209 p.
- 11 Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, et al. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008345.
- 12 Fakhoury W, Priebe S. The process of deinstitutionalization: an international overview. *Curr Opin Psychiatry* 2002;15:187-92.
- 13 Stubnya G, Nagy Z, Lammers CH, Rihmer Z, Bitter I. Deinstitutionalization in Europe: Two recent examples from Germany and Hungary 2010. 406-12 p.
- 14 Denning T, Barapatre C. Mental health and the ageing population *J Br Menopause Soc* 2004;10:49-53, 64.
- 15 * Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic treatment of behavioral disorders in dementia. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:765-85.
- 16 * Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:762-9.
- 17 ** Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;10:297-309.
- 18 ** Cohen-Mansfield J. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: various strategies demonstrate effectiveness for care home residents; further research in home settings is needed. *Evid Based Nurs* 2016;19:31.
- 19 Webster S, Harrison L. The multidisciplinary approach to mental health crisis management: an Australian example. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004;11:21-9.
- 20 Cohen-Mansfield J, Dakheel-Ali M, Marx MS, Thein K, Regier NG. Which unmet needs contribute to behavior problems in persons with advanced dementia? *Psychiatry Res* 2015;228:59-64.
- 21 ** Ebbing K. Symptômes comportementaux et psychologiques dans les démences: quelles alternatives à la pharmacothérapie? *Rev Med Suisse* 2016;12:786-9.
- 22 Begum R, Riordan S. Nurses experiences of working in crisis resolution home treatment teams with its additional gatekeeping responsibilities. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2016;23:45-53.
- 23 Cooper C, Regan C, Tandy AR, Johnson S, Livingston G. Acute mental health care for older people by crisis resolution teams in England. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007;22:263-5.
- 24 Griswold KS, Zayas LE, Pastore PA, et al. Primary care after psychiatric crisis: a qualitative analysis. *Ann Fam Med* 2008;6:38-43.
- 25 * Vaud SoPH. Report of the healthcare policy canton Vaud 2018 - 2022. Lausanne: Department of Health and Social Action, 2018.
- 26 Kumfor F, Teo D, Miller L, et al. Examining the relationship between autobiographical memory impairment and carer burden in dementia syndromes. *J Alzheimers Dis* 2016;51:237-48.
- 27 Hopkins C, Niemiec S. Mental health crisis at home: service user perspectives on what helps and what hinders. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2007;14:310-8.
- 28 Lyons C, Hopley P, Burton CR, Horrocks J. Mental health crisis and respite services: service user and carer aspirations. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2009;16:424-33.

* à lire

** à lire absolument

Contenu d'un certificat médical «de coups et blessures» conforme aux règles de l'art

TONY FRACASSO et STÉPHANE GRODECKI

Rev Med Suisse 2020; 16: 1949-52

INTRODUCTION

Acte courant, voire banal, pour le médecin, le certificat médical «de coups et blessures» n'est pas dénué de conséquences juridiques, loin s'en faut. Et pourtant, selon certains auteurs, les certificats médicaux composés d'éléments non conformes à la réalité seraient fréquents.¹

Pour le Tribunal fédéral, un certificat médical contient des constatations écrites relevant de la science concernée et se rapportant à l'état de santé d'une personne (ou d'un animal).² S'il n'est pas soumis à une réglementation particulière quant à son contenu,³ il a, d'une part, des conséquences juridiques importantes pour le patient. D'autre part, mal rédigé, il peut engager la responsabilité pénale ou civile du praticien (art. 318 du Code pénal suisse⁴ et art. 41 ss du Code des obligations suisse),⁵ notamment pour les certificats de complaisance.⁶

Il s'agit ainsi d'un acte essentiel dont le contenu doit être rédigé avec soin. Il nous a semblé dès lors opportun de réunir un juriste et un médecin légiste pour faire la synthèse de ce que doit – et surtout ne doit pas – contenir un certificat médical «de coups et blessures», en attirant l'attention du médecin sur les éléments essentiels qu'il doit respecter pour être conforme à ce que l'on pourrait qualifier de règles de l'art en la matière. Ce d'autant plus qu'un certificat médical – même rédigé par le médecin traitant – peut suffire, pratiquement à lui seul, à entraîner des conséquences très importantes dans une procédure judiciaire. Ainsi, à l'exception des assurances sociales où les certificats des médecins traitants sont examinés avec une grande circonspection, les certificats médicaux peuvent, à eux seuls, faire basculer une procédure. En procédure pénale, une bagarre contestée entre deux personnes, qui se déroule à huis-clos, peut aboutir à la condamnation de l'une des deux en fonction des lésions susceptibles d'être prouvées par un certificat médical. Il peut donc arriver que le certificat médical soit la seule pièce objective qui sera retenue par le juge, en

particulier pour des violences commises en huit-clos. Le praticien doit en être conscient et donc particulièrement attentif lorsqu'il le rédige, afin que seuls des éléments objectifs – et corrects ! – y figurent.

CERTIFICAT «DE COUPS ET BLESSURES»

Point de vue médical

Tout médecin, qu'il soit installé en privé ou dans un hôpital, peut se retrouver en charge d'un patient qui se dit victime de violences. Ces patients sont parfois demandeurs d'un certificat médical attestant des éventuelles lésions présentes. Cette attestation peut paraître banale et simple à rédiger, mais un nombre important de facteurs doivent être pris en compte étant donné les conséquences juridiques qu'un tel document peut avoir.

Dans des situations de violences, la documentation médicale des lésions peut avoir une grande importance. En effet, souvent, pour les victimes, ce document peut être le seul élément de preuve. Il peut être très utile pour les victimes car cela représente la «preuve» de violences avérées et, s'agissant d'un document écrit, il pourra être utilisé par la victime dans un contexte judiciaire. Face à des situations de violence répétée, plusieurs documents consécutifs pourraient témoigner du caractère prolongé et répété de la violence.

Pour être efficace, un tel document doit respecter une série d'aspects formels tels que:

- la date, l'heure et le lieu de l'examen. Éventuellement le but de l'examen.
- Le nom, le prénom, l'adresse et la date de naissance du patient.
- La présence de témoins ou d'autres personnes présentes lors de l'examen.
- La taille et le poids.
- Une brève description de l'état psychique de l'individu peut être également utile (par exemple: «patient présentant une thymie triste», «pleurs à l'évocation des événements» ou encore «patient calme et collaborant»).

- D'autres symptômes associés, tels que douleurs, impotence fonctionnelle, nausées, etc. doivent être également indiqués dans ce certificat.

Il est très important, lors de l'anamnèse, de rapporter les propos du patient de façon précise sans les interpréter, quitte à les citer textuellement.

Pendant l'anamnèse, il est nécessaire de poser des questions claires et toujours ouvertes. Il est important de préciser qui a été, selon la victime, l'auteur des violences (mais sans jamais reprendre l'affirmation pour soi, en indiquant clairement qu'il s'agit d'un allégué du patient), quand les violences ont eu lieu (date et heure), la durée des violences, l'éventuelle utilisation d'armes ou d'autres instruments, la présence éventuelle de témoins (voisins, enfants, etc.). Il est en outre très important d'indiquer si d'anciennes violences ont eu lieu, quand et quelles ont été leurs conséquences qui pourraient être éventuellement visibles et constatées encore au moment de l'examen.

L'examen physique doit être complet (de la tête au pied). Chaque lésion doit être décrite de façon précise en indiquant sa localisation, sa forme, sa couleur, ses dimensions. En cas de plaie, on prendra le soin d'en décrire les bords (lisses ou contus, réguliers ou irréguliers, présence ou absence de ponts tissulaires entre les bords). Avec la diffusion d'appareils photographiques mobiles de bonne qualité intégrés dans les téléphones portables, il paraît désormais simple de documenter les lésions avec une photo de bonne qualité sur laquelle la lésion sera bien visible et pourra être mesurée à l'aide d'une règlette que l'on aura eu le soin de poser à coté de la lésion (sur le même plan!). La victime peut collaborer, en tenant la règlette à proximité de la lésion. Cette documentation photographique permettra à l'expert judiciaire, éventuellement nommé dans un deuxième temps, d'avoir une idée plus précise des lésions constatées.

Il est par contre fortement déconseillé d'interpréter la lésion dans le certificat de coups et blessures; cela reste en effet du

ressort du spécialiste et des erreurs sont très fréquentes. À titre d'exemple, ci-après deux cas dans lesquels une fausse interprétation peut avoir un impact sur la procédure judiciaire.

CAS N. 1

Suite à une bagarre entre plusieurs individus, un homme est grièvement blessé au thorax, nécessitant une hospitalisation ainsi qu'une intervention chirurgicale. La plaie a touché un organe vital et sa vie est en danger. Le médecin des urgences rédige un certificat de coups et blessures et indique la présence de plusieurs plaies par couteau, dont une plus profonde au thorax.

L'enquête montre qu'au moins deux hommes ont agressé la victime à l'aide l'un d'un couteau et l'autre d'un tesson de bouteille. Le certificat de coups et blessures faisant état de plaies par couteau semble exclure la responsabilité de l'agresseur armé d'un tesson. L'expérience démontre toutefois que la distinction entre les plaies provoquées par ces deux instruments est souvent très difficile, même pour des experts médecins légistes souvent confrontés à ces situations.

Dans un tel cas, le médecin traitant doit simplement décrire objectivement la lésion, surtout sans indiquer qu'elle provient d'un couteau. En effet, une fausse interprétation d'une telle lésion peut empêcher l'attribution de la plaie au geste de son véritable auteur.

CAS N. 2

À l'occasion d'un cambriolage dans une villa, le propriétaire réveillé par le bruit se rend dans le salon, avec son arme de poing. Un des cambrioleurs est grièvement blessé et transféré à l'hôpital. Les chirurgiens décrivent une plaie d'entrée thoracique antérieure ainsi qu'une sortie dorsale. Lors de la prise en charge les plaies sont remaniées et fermées. Pendant l'audition de la police, le propriétaire dit avoir tiré lorsqu'il a vu un des cambrioleurs, face à lui, lever un pistolet en sa direction.

Le cambrioleur blessé déclare s'être enfui dès que le propriétaire armé est apparu dans le salon et avoir été atteint au niveau du dos pendant sa fuite.

Il est évident que l'interprétation correcte des plaies est d'importance capitale pour établir les faits et évaluer correctement la responsabilité pénale du propriétaire. Encore une fois, ce type d'appréciation relève de l'expertise et n'a pas de place dans un certificat. Ce dernier doit se limiter à décrire la lésion, sans même indiquer qu'il s'agit d'une plaie par arme à feu, et encore moins tenter d'identifier les orifices d'entrée et de sortie.

En effet, une fausse interprétation peut changer radicalement la tournure de la procédure pénale; un tir dans le dos n'ayant pas du tout les mêmes conséquences qu'un tir de face, le cas échéant, en légitime défense.

Point de vue juridique

Du point de vue juridique, on fait la distinction entre deux documents principaux susceptibles d'être rédigés par un médecin en vue d'une procédure judiciaire: le certificat médical «de coups et blessures» et l'expertise.

Le premier, le plus courant, est une description de l'état de santé d'une personne. Le deuxième est effectué par un médecin indépendant, nommé par un organe judiciaire, et comporte un examen et des conclusions plus complètes.⁷ Seul le premier sera examiné dans la présente contribution.

Le certificat médical, essentiellement descriptif et basé sur le dossier médical,⁸ contient ainsi des descriptions relevant de la science et se rapportant à l'état de santé d'une personne.⁹

D'un point de vue juridique, le certificat médical «de coups et blessures» est un moyen de preuve¹⁰ et un titre.¹¹ Nous reviendrons sur la signification du premier élément d'un point de vue juridique, mais il faut d'ores et déjà préciser que les tribunaux se fondent non seulement sur ce qui figure dans le document, mais tirent également des conséquences sur le fait qu'un élément n'est pas mentionné pour en conclure qu'il n'existe pas.¹² Tant les éléments qui y figurent que ceux qui en sont absents ont dès lors une importance pour le juriste. Ainsi, l'indication dans un certificat médical d'une simple rougeur pour une personne qui indique avoir reçu une claque aboutira, le cas échéant, à une simple contravention (amende) pour voies de fait (art. 126 du Code pénal), car l'absence d'ecchymose exclut les lésions corporelles simples (art. 123 du Code pénal), qui sont constitutives d'un délit réprimé beaucoup plus sévèrement entraînant pour l'auteur une inscription au casier judiciaire.

Il est enfin rappelé dans le code de déontologie de la FMH que les certificats médicaux, rapports et expertises sont des documents officiels, que le médecin doit les établir au plus près de sa conscience professionnelle et avec toute la diligence requise, que le but visé, la date et le nom du destinataire doivent figurer sur le document et, enfin que les certificats de

complaisance sont interdits (art. 34 du Code de déontologie de la FMH).¹³

Un certificat médical ne doit dès lors pas contenir d'éléments inexacts, sous peine de constituer un faux certificat médical, pénalement répréhensible (art. 318 CP). Même si les condamnations sont rares – environ une par année en moyenne pour toute la Suisse¹⁴ –, nous avons trouvé deux exemples publiés.

Premièrement, l'indication d'une mort naturelle dans un certificat de décès pour une personne qui s'est pendue a été considérée comme un faux certificat médical au sens de l'art. 318 CP.¹⁵

Deuxièmement, un psychiatre a été reconnu coupable d'infraction à l'art. 318 CP pour avoir établi plusieurs (vrais) certificats attestant de l'incapacité de sa patiente, à l'intention de son assurance perte de gains tout en rédigeant un (faux) certificat pour l'assurance invalidité en précisant que sa patiente était capable de travailler au motif qu'à son avis une rente d'invalidité aurait eu un effet négatif sur le traitement.¹⁶ Le médecin doit donc être conscient que le certificat médical n'est pas un avis, mais doit mentionner uniquement des constats objectifs.

L'objectivité médicale doit dès lors être au centre de la rédaction du certificat médical.

PORTÉE DU CERTIFICAT MÉDICAL

Des questions médicales doivent souvent être tranchées par les tribunaux, que cela soit en matières pénale, civile ou d'assurance sociale. À cet égard, le certificat médical ne doit pas être rédigé à la légère, car c'est souvent le principal moyen de preuve d'un patient face aux autorités.¹⁷

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, ce document n'a pas une force probante absolue,¹⁸ mais similaire à celle d'un témoignage.¹⁹

S'agissant de la portée d'un certificat médical, en particulier un certificat de coups et blessures, il faut néanmoins distinguer entre les procédures civile et pénale, d'une part, et le droit des assurances sociales, d'autre part, car il existe des différences de traitement importantes du certificat médical dans ces deux domaines.²⁰

Procédures civile et pénale

En procédure civile (art. 157 CPC) et pénale (art. 10 al. 2 CPP), le juge applique le principe de la libre appréciation des preuves, soit le fait que l'appréciation des

divers moyens de preuve relève en premier lieu de la compétence du juge du fait qu'aucun moyen de preuve ne s'impose à lui.²¹ Il n'existe ainsi pas de hiérarchie des moyens de preuve ou de preuve absolue. Chaque élément est examiné par le juge pour qu'il forge sa conviction.

Un certificat médical n'est ainsi qu'un simple allégué de partie. Le principe de la libre appréciation des preuves interdit tant d'attribuer d'entrée de cause une force probante accrue à certains moyens de preuve, que de leur dénier d'emblée toute force probante. Un certificat médical est soumis à ce principe,²² tout comme une expertise privée – soit établie sur mandat d'une partie à la procédure et non du juge ou du procureur – d'ailleurs.²³

En procédures civiles et pénales, le certificat médical, sur un plan théorique, aura donc la même valeur que les déclarations des parties ou d'un témoin. En revanche, sur le plan pratique, sauf à ce qu'un élément ressortant du certificat médical soit contesté, il sera considéré comme suffisant pour prouver les allégués de la partie qui le produit, soit en langage plus courant être considéré comme une preuve suffisante pour entraîner une condamnation civile ou pénale.

Le praticien doit néanmoins veiller à toujours demeurer objectif. Il fera ainsi bien la distinction entre les éléments qu'il constate (une rougeur, une plaie, la taille de la plaie, etc.) et les allégations du patient (*j'ai été frappé par X ne doit jamais devenir la patiente a été frappée par X, ce qui a provoqué une ecchymose sous l'œil droit*).

Dans une approche juridique, relevons les trois exemples suivants.

CAS N. 3

Une bagarre entre plusieurs personnes, dont le patient, qui affirme ne s'être que défendu: le médecin doit se limiter à des constats objectifs, comme le type ou la taille de la plaie. En revanche, toutes les interprétations, comme par exemple le fait qu'il s'agisse d'une plaie de défense, doivent être proscrites.

CAS N. 4

Une personne affirmant s'être fait frapper par son conjoint: il ne faut en aucun cas reprendre le récit du patient dans le certificat, ou alors en se limitant à indiquer ce que le patient allègue (par exemple sous la forme: X indique avoir été frappé par Y. Lors de l'examen, le soussigné constate les lésions suivantes); seules les blessures doivent être décrites avec précision.

CAS N. 5

Une coupure sur un patient ivre susceptible d'indiquer qu'elle provient d'un coup de couteau: le médecin doit se limiter, encore une fois, à une description objective de la plaie. Il faut éviter l'interprétation – délicate, même si elle est fondée sur les déclarations d'un patient qui peut avoir des souvenirs confus des circonstances de sa blessure – sur le type d'objet utilisé.

En assurances sociales

En matière d'assurances sociales (assurance invalidité ou assurance accident, notamment), le Tribunal fédéral a toujours jugé qu'il ressort de l'expérience de la vie, qu'en raison du lien de confiance – inhérent au mandat thérapeutique – qui l'unit à son patient, le médecin traitant est généralement enclin à prendre parti pour celui-ci.²⁴ La force probante d'un certificat médical du médecin traitant s'en voit diminuée.

Un certificat médical peut néanmoins amener le juge à devoir ordonner une expertise. Il a en effet été jugé que le lien entre le médecin traitant et le patient ne libère pas le juge de son devoir d'apprécier correctement les preuves, ce qui suppose de prendre également en considération les rapports ou certificats versés par l'assuré à la procédure. Le juge doit alors examiner si ceux-ci mettent en doute, même de façon minime, les conclusions des médecins internes à l'assurance. Dès lors, lorsque la pertinence des constatations des médecins internes à l'assurance est mise en doute par le biais d'un certificat concluant du médecin traitant, le juge ne peut pas se référer en bloc au mandat thérapeutique qui lie celui-ci à son patient pour écarter les doutes en question. Le juge ne peut pas, lorsqu'il existe des doutes quant à la fiabilité et la pertinence des constatations des médecins internes à l'assurance, procéder à une appréciation des preuves définitives en se fondant d'une part sur les rapports produits par l'assuré et, d'autre part, sur ceux des médecins internes à l'assurance. Pour lever de tels doutes, il doit alors ordonner une expertise judiciaire.²⁵

Le Tribunal fédéral a en définitive jugé que si la provenance et la qualité formelle sont des facteurs permettant d'apprécier la portée d'un document médical, seul en définitive le contenu matériel de celui-ci permet de porter un jugement valable sur le droit litigieux.²⁶ Cela démontre, une fois encore, la nécessité d'une rédaction soignée

du certificat médical.

Tous les certificats médicaux qui se lancent – à tort – sur la causalité entre un accident et un traitement ou sur l'invalidité d'un patient doivent donc être écartés par les tribunaux, au profit d'une expertise.

CONCLUSION

Très utile dans la pratique judiciaire, le certificat médical de coups et blessures contient malheureusement trop souvent des appréciations personnelles ou inobjectivables du médecin, voire des constats d'expert. Trois règles simples doivent guider les praticiens dans sa rédaction: des faits et seulement des faits, des photographies et l'absence d'interprétation. Un certificat rédigé de la sorte protège le médecin de tout reproche et permet à la justice de se fonder sur un document de qualité, propre à servir de moyen de preuve.

Conflit d'intérêts: Les deux auteurs n'ont aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article. Ils prédisent néanmoins être régulièrement confrontés à des certificats médicaux dans le cadre de leurs activités professionnelles respectives.

PR TONY FRACASSO

Centre universitaire romand de médecine légale
Département de médecine de premier recours
HUG, 1211 Genève 14
tony.fracasso@hcuge.ch

DR STÉPHANE GRODECKI

Département de droit public, Université de Genève
1211 Genève 4
et
Ministère public du canton de Genève
Route de Chancy 6B, 1213 Petit-Lancy
stephane.grodecki@unige.ch

- 1 Robert CN. La place du certificat d'arrêt de travail en droit pénal suisse. *Revue de droit pénal et de criminologie* 1996;390:p.390.
- 2 Arrêt du Tribunal fédéral 4C.156/2005 du 28 septembre 2005, consid. 3.5.2.
- 3 * Müller R. Arztzeugnisse in arbeit-srechtlichen Streitigkeiten. *Pratique juridique actuelle* 2010;167.
- 4 Recueil systématique du droit fédéral no 311.0.
- 5 Recueil systématique du droit fédéral no 220.
- 6 Robert CN. Le faux certificat médical. *Fiche juridique suisse* 1996, p. 3.
- 7 * Glanzmann-Tarnutzer L, Der Beweiswert medizinischer Erhebungen im Zivil-, Straf- und Sozialversicherungsprozess. *Pratique juridique actuelle* 2005 73, p. 73-74.
- 8 * Harding TW, Ummel M. Le certificat médical, ses pièges et ce qui le différencie d'une expertise. *Medecin et droit médical, Médecine et Hygiène*, 2003, 191, p. 192.
- 9 Arrêt du Tribunal fédéral 4C.156/2005 du 28 septembre 2005, consid. 3.5.2.
- 10 Arrêt du Tribunal fédéral 6B_152/2007 du 13 mai 2008, consid. 5.2.2.
- 11 Müller, op. cit. (n. 3), p. 167.
- 12 Cf. ATF 107 IV 40, consid. 5c, où le Tribunal fédéral qualifie un coup de poing de voies de fait au sens de l'art. 126 CP et non de lésions corporelles simples au sens de l'art. 123 CP au motif que le certificat médical ne mentionne pas des "douleurs importantes".
- 13 Cf. www.fmh.ch/fr/de_la_fmh/bases_juridiques/code_deontologie.html.
- 14 Entre 2008 et 2016, il y a eu, en Suisse, 9 condamnations pour faux certificat médical au sens de l'art. 318 CP (2 en 2014 ; 1 en 2013 ; 1 en 2011 ; 1 en 2010 ; 1 en 2009 et 3 en 2008) : Office fédéral de la statistique, Adultes et mineurs: Condamnations et personnes condamnées pour un délit ou un crime au sens des articles du code pénal (CP), selon l'année [2008-2016], publié le 6 juin 2017 ; consultable sur www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiques/criminalite-droit-penal.assetdetail.2769206.html
- 15 * Willy Heim, Secret médical et faux certificat, *Journal des Tribunaux*, 1986 IV 130, p. 141.
- 16 Arrêt du Tribunal fédéral 6B_152/2007 du 13 mai 2008, consid. 5.2.2.
- 17 Perrenoud J. Le certificat médical au regard de l'art. 318 CP, in *Jusletter* 10 novembre 2008, p. 100.
- 18 Müller, op. cit. (n. 3), p. 169 ss.
- 19 * Subilia O. Le juge civil face à l'incapacité de travail ou le pêcheur sans filet – Le certificat médical (de complaisance) à l'épreuve de la procédure civile. *Revue suisse de procédure civile* 2007 413.
- 20 Glanzmann-Tarnutzer, op. cit. (n. 7), p. 75.
- 21 ATF 143 III 297, consid. 9.3.2.
- 22 Arrêt du Tribunal fédéral 6B_909/2014 du 21 mai 2015, consid. 3.2.
- 23 ATF 141 IV 169.
- 24 ATF 125 V 351, consid. 3b
- 25 ATF 135 V 465, consid. 4.5 et 4.6. Cf. déjà ATF 122 II 397.
- 26 Arrêt du Tribunal fédéral 9C_575/2015 du 23 mars 2016, consid. 5.2.

*à lire

** à lire absolument

Utilisation d'algorithmes dans la consultation en médecine de famille: soutien ou obstacle à la recherche de sens?

SÉBASTIEN MARTIN, STÉPHANE DAVID, CHARLES DVORAK et NICOLE JAUNIN

Rev Med Suisse 2020; 16: 1953

Quand on interroge les circonstances dans lesquelles les médecins de famille utilisent les algorithmes et les scores et la fréquence à laquelle ils y ont recours, on est en premier frappé par la défiance de ces derniers vis-à-vis d'une approche jugée normative et réductrice.

Le recours aux algorithmes est perçu comme une facilité qui permet de faire l'économie de la réflexion. Par ce qu'il représente de stéréotypé et de normatif, il apparaît s'opposer à la créativité dont fait preuve le médecin de famille dans sa quête de solutions sur mesure aux problèmes complexes présentés par ses patients. À une attitude qualifiée de grossièrement procédurière, on préfère opposer une pratique finement humaniste. À une approche quantitative, populationnelle et normative, une vision qualitative, personnalisée et complexe de la médecine.

Tout au plus, les médecins de famille avouent-ils avoir recours à des scores ou des algorithmes décisionnels pour sortir d'une situation où règnent le flou et l'indécision. Dans ces cas, l'apport à la réflexion d'une guidance fondée sur des données scientifiques ou des recommandations de bonne pratique permet d'éclairer la situation, de lever des incertitudes et de fonder une décision.

Les algorithmes décisionnels et les scores leur sont utiles également lorsque l'attitude qu'ils souhaitent préconiser face à un problème risquerait de ne pas trouver l'adhésion du patient, comme lorsqu'il s'agit de renoncer à des investigations ou des traitements inutiles ou quand le médecin pense qu'une intervention n'est pas nécessaire et qu'il redoute d'être accusé de passivité.

Cette attitude n'est pas à mettre sur le même plan qu'une pratique défensive, décriée par les médecins de famille et perçue comme un dérapage de la médecine, qui consisterait à exclure formellement toute hypothèse alternative avant d'assumer une décision. On lui préfère le recours au

raisonnement hypothético-déductif qui fait la part belle à l'expérience et aux connaissances du médecin, ainsi qu'aux représentations du patient.

Ce sont précisément les représentations du patient qui permettent de faire le lien avec la question du sens. En matière de décision médicale, la thématique de la recherche du sens apparaît quand on questionne la tension entre ce qu'il est *correct* de faire et ce qui est *pertinent*.

L'algorithme décisionnel répond aux questions qui sont faciles à évaluer scientifiquement, mais il n'aide pas le médecin à répondre aux questions complexes. Il fait disparaître l'interrogation quant à la signification des symptômes. On entrevoit alors un antagonisme entre algorithme et sens.

Cette tension est facilement illustrée par l'exemple bien connu de l'algorithme de prise en charge de l'angine, qui inclut le calcul du score de Centor suivi ou non par la réalisation d'un test de diagnostic rapide du streptocoque A. S'il s'agit de répondre à la question de prescrire ou non un antibiotique, le médecin trouvera là une réponse sûre lui permettant d'assumer une décision affirmée, même si l'attitude proposée devait aller à l'encontre des attentes du patient.

Mais quelles réponses l'algorithme apporte-t-il face à cette douleur qui prend le patient à la gorge et fait peut-être planer sur lui la menace indicible d'une maladie grave et aux conséquences mortelles?

Les convictions scientifiques font courir le risque de se laisser bercer par l'illusion que l'on pourrait se passer de la recherche de sens. De négliger la nécessité de s'accorder et de vérifier que patient et médecin parlent bien de la même chose. De s'entendre sur le sens à donner à «avoir mal à la gorge».

Questionner le sens, c'est donc s'intéresser à la fois aux données scientifiques disponibles, aux représentations du patient mais aussi du médecin en mettant en avant la qualité de la relation de confiance

qui les lie.¹

Quelles que soient les circonstances, toute décision médicale implique une prise de risque, aussi bien pour le patient que pour le médecin. Le plus souvent dans un contexte d'incertitude et d'inquiétude qui fait écho aux représentations et aux peurs de l'un et de l'autre.²

Pour rassurer médecin et patient dans un contexte d'incertitude, les convictions scientifiques conférées par un score prédictif ou un algorithme de prise en charge ne sont pas aussi importantes pour elles-mêmes dans le processus décisionnel que le *confort* qu'elles confèrent au médecin pour asseoir ses certitudes, le libérer de sa propre peur et lui permettre de s'ouvrir aux besoins du patient dans son contexte.

Ainsi, apparaissant initialement comme des dimensions contradictoires, algorithmes et sens ne s'opposent pas en réalité et ne se dispensent pas mutuellement. Ils sont au contraire deux piliers de la décision médicale au cœur des tensions entre connu et inconnu, populationnel et singulier, analyse et ressenti et, finalement, connaissances et représentations.

1. Silva SA, Charon R, Wyer PC. The marriage of evidence and narrative: scientific nurturance within clinical practice. *J Eval Clin Pract* 2011;17:585-93.

2. Charon R, Wyer P, NEBM Working Group. Narrative evidence based medicine. *Lancet* 2008;371:296-7.

Cet article est le deuxième d'une série consacrée aux réflexions du groupe META intitulé «Intelligence artificielle, algorithmes et scores: qu'en font (feront) les médecins de famille?».

DR SÉBASTIEN MARTIN, DR STÉPHANE DAVID, DR CHARLES DVORAK ET DRE NICOLE JAUNIN

Département de médecine de famille, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Unisanté, 1011 Lausanne
sebastien.martin@unisante.ch
stephane.david@unisante.ch
ch.dvorak@bluewin.ch | nicole.jaunin@svmed.ch

Nul n'est censé ignorer les scores

ALEXANDRE RONGA, MARIE DEOM VARSORI et ALAIN BIRCHMEIER

Rev Med Suisse 2020; 16: 1954-5

En tant que médecins de famille installés en cabinet, nous nous sommes intéressés à l'utilisation que nous faisons des scores cliniques et autres algorithmes, et leur utilisabilité.

L'evidence-based medicine se traduit notamment par l'élaboration de scores cliniques et des recommandations de bonne pratique (guidelines). Les scores cliniques sont de 4 types: diagnostique, pronostique, estimatif et de dépistage.¹ Les guidelines auxquelles nous faisons référence peuvent inclure un score. Elles apparaissent sous différentes formes: un algorithme de prise en charge (texte ou arborescence), une liste de «drapeaux rouges» ou plus généralement dans un livre par exemple. On les retrouve dans les ouvrages de références (par exemple du terroir lémanique: *Compas* et *Docteur, j'ai...*), ouvrages qui ont l'avantage de présenter des algorithmes qui nous sont utiles en pratique clinique. Le site de la *Revue médicale suisse* en propose également un grand nombre. La réflexion ici ne vise pas à analyser les réductions «objectives» permettant de traduire les nombreuses informations récoltées au travers de la consultation en items correspondants dans un algorithme clinique. C'est la manière de les utiliser et leur influence sur notre pratique qui sont interrogées.

Le **tableau 1** expose quelques scores.¹ Leur utilisation est parfois intégrée dans

la consultation informellement, par exemple le score de Centor, ou certaines listes de drapeaux rouges. Mais le plus souvent il s'agit d'une étape différenciée, qui s'applique au cas par cas et complète la démarche clinique: c'est une aide à la prise de décision et à l'apprentissage de la décision clinique. Et si le résultat d'un score s'oppose à l'intuition clinique, qu'advient-il de la prise de décision? Il est en effet régulier qu'un score contredise l'attitude envisagée. Cependant, si le résultat du score entre en considération, c'est que le champ qu'il explore a été envisagé: c'est typiquement ce qui se passe avec le score de Wells. Il y a différentes raisons de réaliser un score. Il est aussi utilisé pour conforter le médecin dans ses choix, voire pour des raisons médico-légales (par exemple un Mini Mental Status dans le cadre d'une évaluation médicale de l'aptitude à la conduite). Les scores servent aussi comme base de discussion avec le patient, dans une démarche de décision partagée. En effet, il n'y a pas de contradiction entre l'utilisation des scores et la décision partagée.² Le score peut même devenir un outil motivationnel (par exemple le calculateur de risque du Groupe de travail lipides et athérosclérose).³

Qu'est-ce qui va nous pousser à utiliser un score au cours d'une consultation?

Est-ce qu'il y a une systématique? Il y a évidemment des disparités: tous les médecins ne connaissent et n'utilisent pas tous les scores, tous les patients du même médecin n'ont pas systématiquement accès à tous les scores que ce médecin utilise. Un même médecin utilisera – ou pas – un score pour une situation donnée. Et même si les médecins le souhaitent, tous les scores ne s'appliquent pas à tous les patients, ce qui pourrait contribuer à l'iniquité d'accès aux soins selon une étude.⁴ D'autre part, si le patient présente des comorbidités, ses chances de bénéficier des guidelines diminuent,⁵ ce qui rend impossible leur utilisation systématique.

Est-ce qu'on peut mesurer une amélioration de la qualité des prises en charge, et par là un bénéfice, par exemple en termes de qualité de vie, grâce à l'utilisation des algorithmes cliniques? Cela a été étudié dans un contexte bien précis: l'état de santé des patients diabétiques n'était pas meilleur lorsque les guidelines étaient mieux suivies.⁶ S'ajoute encore la dimension des affinités réciproques, qui attirent les patients où l'on pratique une médecine qui leur correspond. Affinités qui peuvent encore s'exprimer dans notre système de santé. Aux États-Unis, les structures qui paient à la «performance» incitent les médecins à adhérer aux guidelines. Mais si les médecins sont forcés d'adhérer aux guidelines, leur satisfaction au travail diminuant, il est bien possible qu'au final ce soit la qualité des soins qui diminue.⁷ Dans ces structures, la performance des médecins est mesurée à leur adhésion aux guidelines. Une étude a montré que la relation entre satisfaction au travail et adhésion aux guidelines était modifiée par l'autonomie perçue au travail. Dans un contexte de travail où il y avait peu d'autonomie perçue, les médecins étaient très satisfaits s'ils n'adhéraient pas aux guidelines. La relation s'inversait quand l'autonomie perçue était élevée: dans ce cas les médecins étaient très satisfaits s'ils adhéraient aux guidelines.⁷

Quant à l'utilisabilité des guidelines, une méta-analyse a retrouvé plusieurs paramètres décrits comme étant importants pour leur implantation. Sans surprise, la

TABLEAU 1		
Types de score		
Types de score	Buts	Exemples
Diagnostique	Renseigne sur la probabilité d'avoir une pathologie spécifique (souvent divisée en 3 catégories: bas, moyen et haut risques)	<ul style="list-style-type: none"> • McIsacc ou Centor (angine à streptocoques) • Alvarado (appendicite) • Wells (thrombose veineuse profonde) • Genève (embolie pulmonaire)
Pronostique	Évalue le risque de mortalité ou de complications (souvent utile pour choisir entre une prise en charge ambulatoire ou hospitalière)	<ul style="list-style-type: none"> • PESI (embolie pulmonaire) • GRACE (syndrome coronarien aigu) • FINE (pneumonie) • Ranson (pancréatite)
Estimation d'un risque	Évalue le risque d'avoir un événement donné dans le futur	<ul style="list-style-type: none"> • CHA2DS2-VASc (risque embolique) • HAS-BLED (risque de saignement) • PROCAM ou Framingham (risque d'événement CV)
Dépistage	Permet de dépister une pathologie	<ul style="list-style-type: none"> • AUDIT (dépendance alcoolique) • GDS, Hamilton, PRIME, MD (dépression) • MMS, MoCA (troubles cognitifs)

(Adapté de réf.¹).

complexité des guidelines elles-mêmes est la plus fréquemment décrite (dans le chapitre des caractéristiques propres des guidelines). Celles qui sont faciles à comprendre, à appliquer et ne demandent pas de ressources spécifiques ont plus de chances d'être utilisées (mais sont-elles justement inutiles?). Les stratégies employées pour implanter les guidelines semblent avoir un effet relativement faible. Les facteurs environnementaux suivants ont été cités comme ayant une influence négative à l'implantation des guidelines: le temps à disposition, les ressources en personnel, la pression au travail, et une attitude négative ou un soutien limité des collègues ou des supérieurs hiérarchiques.⁵

Au final, les scores sont certainement utiles à la formation des médecins. En revanche, ce bref survol n'a pas permis d'établir s'ils améliorent la qualité des prises en charge. Sans y être contraints par un paiement à la «performance», le regret anticipé nous stimule à les utiliser. Dans le doute et l'incertitude quant à leur utilité, utilisons les scores, au moins on ne le regrettera pas après: «Il vaut mieux pomper d'arrache-pied même s'il ne se passe rien que de risquer qu'il se passe quelque chose de pire en ne pompant pas.»⁸

- 1 De Alencastro L, Clair C, Locatelli I, Ebell MH, Senn N. [Clinical decision making : from theory to practice... and backward]. *Rev Med Suisse* 2017;13:986-9. Epub 2017/06/20.
- 2 Guerrier M, Légaré F, Turcotte S, Labrecque M, Rivest LP. Shared decision making does not influence physicians against clinical practice guidelines. *PloS one* 2013;8:e62537. Epub 2013/05/03. doi: 10.1371/journal.pone.0062537.
- 3 Groupe de travail Lipide et Athérosclérose. <https://www.agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-de-risque-du-gsla>
- 4 Clinical guidelines contribute to the health inequities experienced by individuals with intellectual disabilities. *Implementation science* : IS. 2012;7:42. Epub 2012/05/15. doi: 10.1186/1748-5908-7-42.
- 5 Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC medical informatics and decision making*. 2008;8:38. Epub 2008/09/16. doi: 10.1186/1472-6947-8-38.
- 6 Oude Wesselink SF, Lingsma HF, Robben PB, Mackenbach JP. Guideline adherence and health outcomes in diabetes mellitus type 2 patients: a cross-sectional study. *BMC health services research*. 2015;15:22. Epub 2015/01/23. doi: 10.1186/s12913-014-0669-z.
- 7 Waddimba AC, Mohr DC, Beckman HB, Mahoney TL, Young GJ. Job satisfaction and guideline adherence among

physicians: Moderating effects of perceived autonomy support and job control. *Social science & medicine* (1982) 2019;233:208-17. Epub 2019/06/21. doi: 10.1016/j.socscimed.2019.04.045.

8 Rouxel J. *Les Shadoks*. Paris: Circonflexe; 2000.

DR ALEXANDRE RONGA

Département de médecine de famille
Unisanté, 1011 Lausanne
alexandre.ronga@unisanté.ch

DR MARIE DEOM VARSORI

Grand-Rue 69, 1180 Rolle
mariedeom@gmail.com

DR ALAIN BIRCHMEIER

Avenue Juste-Olivier 2, 1006 Lausanne
alain.birchmeier@svmed.ch

Cet article est le troisième d'une série consacrée aux réflexions du groupe META intitulé «Intelligence artificielle, algorithmes et scores: qu'en font (feront) les médecins de famille?». Le groupe META est un groupe de réflexion composé d'une vingtaine de médecins actifs en médecine de premier recours en Suisse romande et rattachés au Département de médecine de famille, Unisanté, Lausanne. Ils se réunissent deux fois par année afin de débattre, de façon structurée en petits groupes, de thématiques d'intérêt particulier pour l'avenir de la médecine de famille. Les comptes rendus de ces discussions font l'objet de publications dans la *Revue médicale suisse*.

«PLATE-FORME DES DONNÉES DE SANTÉ», UNE CONTROVERSE FRANÇAISE

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Comment, en respectant la vie privée, progresser rapidement en usant des nouvelles et puissantes techniques permettant de colliger et d'analyser les «données de santé»? Comment dépasser les obstacles inhérents aux peurs engendrées par de tels projets? Un exemple nous est donné, en France avec la «Plateforme des données de santé» (PDS) présentée (pourquoi?) par ses promoteurs comme le «Health Data Hub» (HDH). Cette structure a été créée par un arrêté du 29 novembre 2019 «pour faciliter le partage des données de santé, issues de sources très variées afin de favoriser la recherche».

La création du HDH avait été annoncée en mars 2018 par le président de la République Emmanuel Macron, puis le projet lancé en décembre dernier. Il s'agit, schématiquement, d'une plate-forme centralisant certaines données collectées notamment par les hôpitaux français et l'Assurance-maladie pour des projets de recherche scientifique. Des données stockées «sous une forme anonymisée», avait souligné, en décembre la ministre française des Solidarités et de la Santé. Cette plate-forme pourrait être utilisée par des organismes publics ou des entreprises privées dont les projets de recherche ont été sélectionnés.

On peut le dire autrement: sa création a pour ambition de répondre au défi de l'usage des traitements algorithmiques (dits d'«intelligence artificielle») dans le domaine de la santé et suit les préconisations du rapport du mathématicien (médaillé Fields) et député français Cédric Villani de mars 2018 intitulé «Donner un sens à l'intelligence artificielle: pour une stratégie nationale et européenne».

Les missions de la PDS sont multiples. Elles consistent notamment: à réunir, organiser et mettre à disposition des éléments, issus notamment du système national français des données de santé (SNDS) et promouvoir l'innovation dans l'utilisation des données de santé; à informer les patients, promouvoir et faciliter l'exercice de leurs droits; à faciliter la mise à disposition de jeux de données de santé présentant un faible risque d'impact sur la vie privée; à contribuer à diffuser les normes de standardisation pour l'échange et l'exploitation des données de santé et à accompagner, notamment financièrement, les porteurs de projets sélectionnés dans le cadre d'appels à projets lancés à son initiative et les producteurs de données associés aux projets retenus.

Mais, en dépit de ces louables objectifs, cette initiative vient d'être à nouveau attaquée devant le Conseil d'État, la plus

haute juridiction administrative française, par un collectif de personnalités et d'organisations qui contestent ce projet. Les opposants s'inquiètent de l'utilisation de multiples données aussi sensibles qui pourraient, via cette plateforme, être traitées dans d'autres pays d'Europe, voire sur des serveurs d'entreprises privées américaines.

«Le Conseil d'État avait déjà été saisi en avril dernier, après la publication d'un arrêté qui élargissait les prérogatives de la

plate-forme HDH pour mener des projets de recherche contre le Covid-19, rappelle *Le Monde*.¹ Des médecins, experts et associations avaient alors exprimé leur inquiétude de voir des données de santé de Français hébergées sur les serveurs de

Microsoft, une entreprise américaine. À l'époque, la Commission nationale française de l'informatique et des libertés (CNIL) s'était par ailleurs inquiétée de l'accélération du projet en pleine crise sanitaire.»

Pour autant, le Conseil d'État, qui s'était prononcé en référé le 19 juin, avait refusé d'annuler l'arrêté controversé, «Il n'apparaît pas que l'arrêté (...) porte une atteinte grave et manifestement illégale au droit au respect de la vie privée et au droit à la protection des données personnelles» avait-il estimé.

Le nouveau recours a été déposé par plusieurs associations et syndicats – dont le Syndicat national des journalistes (SNJ) et le Syndicat de la médecine générale (SMG). Il se fonde cette fois sur une récente décision de justice: le 16 juillet, la Cour de justice de l'Union européenne (CJUE) avait annulé un accord qui permet de transférer les données de citoyens européens aux États-Unis, le «Privacy Shield».

Il faut savoir ici que l'accord dit «Privacy Shield» (bouclier de protection des données) permet aux entreprises du numérique de transférer légalement les données personnelles de citoyens européens aux États-Unis. À savoir aussi que ce dispositif est utilisé par la quasi-totalité des grandes entreprises américaines pour traiter les données personnelles (identité, comportement en ligne, géolocalisation...) de leurs utilisateurs européens. Or, si elle est très strictement réglementée sur le

**LES OPPOSANTS
S'INQUIÈTENT DE
L'UTILISATION
DE MULTIPLES
DONNÉES AUSSI
SENSIBLES**



© istockphoto/Ca-ssis

Vieux Continent, l'utilisation de ces données est nettement moins encadrée aux États-Unis.

Ce dispositif avait été adopté en juillet 2016, près d'un an après l'invalidation de l'accord «Safe Harbor», par la CJUE. Dès son adoption, il avait été attaqué par un militant autrichien de la vie privée, Max Schrems. «Il est terriblement clair que les règles [du Privacy Shield] n'arrivent pas à la cheville des règles imposées par l'UE. (...) Etant donné ses nombreux manquements, il est très probable que [cet accord] soit invalidé par la justice européenne», prédisait-il en juillet 2016 dans une tribune publiée par *The Irish Times*.² *Le Monde* observait alors que le G29, le groupe qui rassemble les différentes autorités de protection de la vie privée en Europe, s'était également montré très critique sur cet accord, regrettant notamment des dispositions essentielles trop faibles et un mécanisme de réparation difficilement applicable.

«La décision de la CUEJ n'a pas mis fin aux activités des entreprises numériques mais a créé une situation juridique complexe dans laquelle les entreprises qui transfèrent les données personnelles d'Européens doivent respecter certaines précautions, résume aujourd'hui *Le Monde*. Pour le collectif s'attaquant au HDH, cette décision judiciaire européenne remet en cause les fondements juridiques sur lesquels s'appuie le projet, et l'utilisation des données de santé des Français par Microsoft est selon eux donc illégale.»

En juillet dernier, dans un communiqué du Ministère du commerce, le gouvernement américain s'était dit «profondément déçus» par la décision de la CUEJ. Washington continuera à travailler avec la Commission européenne, et étudie la décision de justice en détail pour en comprendre tous les effets concrets, a affirmé Wilbur Ross, le secrétaire américain au commerce. Et d'ajouter: «Nous espérons pouvoir limiter les conséquences négatives pour la relation économique transatlantique qui pèse 7100 milliards de dollars et qui est vitale pour nos citoyens, entreprises et gouvernements respectifs».

1 Données de santé: nouveau recours contre le Health Data Hub devant le Conseil d'État. *Le Monde*, 16 septembre 2020.

2 Albrecht J.P., Schrems M. Privacy Shield: the new EU rules on transatlantic data sharing will not protect you. *The Irish Times*, 12 juillet 2016.

CARTE BLANCHE



Dr Coralie Wenger-Bonny

Chemin des Bleuets 16
1053 Cugy
coralie.wenger@gmail.com

LA PANDÉMIE, AUX YEUX D'UN ENFANT DE 3 ANS

Mars 2020:

– Écoute mon garçon, il y a un virus dans le monde qui fait qu'on doit rentrer plus tôt d'Argentine.
– C'est quand qu'il est arrivé le virus en Argentine? Et en Suisse? Mais il fait comment pour voyager si vite? Il est méchant? Il est comment? Il est grand? Il est quelle couleur? Comment répondre à ces questions à un enfant de 3 ans? Alors que nous-mêmes en savons si peu.
– On va devoir prendre l'avion et on va faire un jeu: tu pourras toucher ton doudou, tes habits, nos affaires. Mais si tu touches autre chose, tu devras nous dire. Et on te lavera les mains avec du produit désinfectant.
– Mais alors mon p'tit frère qui parle pas, comment il va nous dire s'il touche autre chose que nous?
– On le surveillera.
Nous arrivons à l'aéroport, le jeu commence:
– Maman, t'as touché autre chose que toi, tu dois vite mettre le produit. Regarde comme ça, comme ci, etc. Et voilà mon enfant qui me montre comment se désinfecter les mains, geste que j'ai appris en deuxième année de médecine seulement! C'est par les gestes et phrases de mon fils que j'ai pu percevoir comment un enfant de 3 ans vit cette pandémie.



© istockphoto/lithiumcloud

Un jour pluvieux, j'explique à mon enfant que je vais prendre le bus plutôt que le vélo pour aller au travail. Mon fils hésite, fronce, semble préoccupé, fait un long silence en me regardant puis me dit:
– Bon, d'accord mais alors tu restes à distance, hein Maman! Lors d'un de ces samedis ensoleillés calmes comme jamais, mon fils me dira:
– Avec ma copine, après à la sieste, on a rendez-vous vers la barrière pour discuter. Mais t'inquiète Maman, pour pas se donner le virus, on va pas s'faire de bisou!
Un autre jour, lors d'une balade en forêt:
– Maman, j'ai ramassé tous ces bâtons!
– Ah oui et qu'est-ce que tu vas en faire?
– C'est pour taper le virus.
– Mais tu sais que c'est interdit de taper quelqu'un?
– Oui, mais Maman, cette petite bête qui embête, je crois quand même que là, on a l'droit.
– T'es fâché contre lui?
– Oui, il a fermé ma garderie, i t'donne du travail et il est pas d'accord que j'voie mes grands-parents.
Un soir, je rentre du travail:
– Maman, t'as réparé combien de gens aujourd'hui?
– 7!
– Ils avaient tous le virus? T'as dit au virus d'pas venir

sur toi?
Quels souvenirs nos enfants vont-ils garder de cette période tant particulière? L'humain semble être fait pour aller vers l'autre, lui faire la bise, une accolade, se donner la main. Tous ces gestes que l'on apprend peu aux enfants, parce qu'ils cherchent le contact physique sans réfléchir, spontanément. Et maintenant, durant plusieurs semaines, on leur donne des nouvelles consignes, des règles inédites. Que retiennent-ils de tout cela? Et finalement, est-ce seulement quelques mois et nos jeunes enfants oublieront? Ou ces gestes nouveaux pour nous, enfants et adultes, vont-ils devenir les nouveaux gestes sociaux pour toute la vie de nos enfants? Et je repense à la manière de lui expliquer toute la situation alors que l'on passe sur un petit trottoir dans la rue. Cela nous oblige à croiser une autre famille et mon fils me dit:
– J'suis allé très vite en trottinette pour pas que les enfants, i'm'donnent le virus!
– Tu sais, mon chéri, ces enfants, ils n'ont pas le virus, on nous demande de garder la distance avec tout le monde mais ça ne veut pas dire qu'eux, ils ont le virus.
– Oui mais ça Maman, tu peux pas l'savoir, qu'ils ont pas le virus!

MISCELLANÉES ABORTIVES, DÉONTOLOGIQUES ET VACCINALES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

IVG en France: allongement des délais, clause de conscience revisitée

Le nombre d'IVG en France est relativement stable depuis 2001, oscillant chaque année entre 225 000 et 230 000 avortements, soit environ une IVG réalisée pour un peu plus de trois naissances. C'est pour éviter que l'accès à l'IVG ne (re)devienne un «parcours du combattant» que la délégation aux droits des femmes à l'Assemblée nationale française recommande, dans un rapport qui vient d'être adopté par les députés, de porter de douze à quatorze semaines de grossesse la limite légale pour pratiquer une IVG.

Quoique de partis politiques différents les corapporteuses ainsi que la présidente de la délégation ont plaidé conjointement pour un allongement des délais. Et ce afin de garantir une vraie «liberté de choix» et de préserver la santé des femmes qui recourent à l'IVG. Les députées françaises estiment en effet entre 3000 et 5000 le nombre des femmes vivant dans l'Hexagone qui seraient contraintes, chaque année, de se rendre à l'étranger (notamment en Espagne et aux Pays-Bas) afin d'avorter une fois les douze semaines écoulées. «Cette disposition, qui fait l'objet d'intenses débats éthiques et politiques, a déjà été rejetée à plusieurs reprises, rappelle l'Agence France Presse. En mai, le Sénat avait notamment refusé un allongement temporaire des

délais d'IVG pendant la durée de la crise de l'épidémie de Covid-19.» «L'errance de médecin en médecin, les difficultés à obtenir des rendez-vous ou l'existence de «discours culpabilisants» sont aujourd'hui autant d'obstacles dans l'accès à l'IVG, avec des inégalités territoriales particulièrement problématiques pour les zones rurales» résume la commission dans son rapport.

L'une des corapporteuses a d'autre part appelé à supprimer la clause de conscience spécifique à l'IVG: sans ôter la liberté de choix des praticiens, elle permettrait d'éviter de «stigmatiser» l'avortement, et s'accompagnerait d'une obligation de réorienter la patiente vers un autre soignant, obligation inscrite dans le Code de la santé publique. En pratique, il

s'agit d'éviter que l'avortement soit «simplement toléré et non un droit à part entière». Les rapporteuses demandent ainsi que chaque service hospitalier de gynécologie obstétrique puisse pratiquer des IVG – et ce même si les chefs de service n'y sont pas «favorables». Elles recommandent également d'étendre les compétences des sages-femmes en leur permettant de réaliser des IVG chirurgicales – après l'obtention, en 2016, du droit de pratiquer des avortements par voie médicamenteuse, méthode privilégiée par les patientes dans deux tiers des cas.

Les auteures du rapport rappellent que quarante-cinq ans après la loi Veil (votée en 1975) «ce droit chèrement et durement acquis demeure fragile» et est aujourd'hui parfois empêché «par des actions militantes ou par des actions de désinformation volontaire» – actions pourtant punies, depuis 2014, par le délit d'entrave à l'IVG.

COVIDWATCH

Quel type d'activité communautaire est-il le plus à risque?

Les expositions dans la communauté et les contacts étroits interindividuels continuent à alimenter la pandémie au Covid-19. Mais qu'entend-on par

une exposition communautaire? Caractériser les expositions, faire ressortir celles qui entraînent le plus de transmissions en précisant le rôle des différentes activités

communautaires était le but de cette étude. Dans 11 établissements de santé, les enquêteurs ont interrogé 154 personnes présentant des symptômes compatibles avec le Covid-19 et des tests positifs, ainsi que 160 personnes témoins, testées négatives. Ils ont posé des questions sur diverses activités au cours des deux semaines précédant l'apparition des symptômes – manger au restaurant, aller dans des bars, faire du shopping, aller au bureau, visiter un salon de coiffure, prendre les transports en commun, assister à un service religieux, etc.

Les personnes ayant des résultats de test positifs étaient plus de deux fois plus susceptibles d'avoir déclaré avoir mangé au restaurant ou, de manière moins significative, être allées dans des bars que celles dont le test était négatif. Il faut souligner qu'aucune autre

activité communautaire ne présente de risque significatif. Malgré ses limitations, cette étude met en évidence le danger que représente la participation à certaines activités communautaires où le contact est étroit, la distanciation sociale n'est souvent pas respectée et le port du masque impossible. L'augmentation du risque est probablement aussi liée à la circulation de l'air dans un environnement fermé.

Pr Jean-François Balavoine

Place du Manoir 12
1223 Cologny

Fisher KA, Tenforde MW, Feldstein LR, et al. Community and close contact exposures associated with COVID-19 among symptomatic adults ≥18 years in 11 outpatient health care facilities — United States, July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1258-64.



© istockphoto/EXTREME-PHOTOGRAPHER

Nouveaux espoirs quant à la mise au point d'un «vaccin universel»

Des chercheurs français viennent de faire le point sur l'utilisation d'un type de vaccin innovant contre plusieurs maladies animales et humaines – «un vaccin qui s'avale et protège aussi bien contre des parasites, des bactéries ou des champignons». Il s'agit de scientifiques de l'Unité mixte de recherche Bipar (Biologie moléculaire et immunologie parasitaires), composée de chercheurs de l'Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement (Inrae) et de l'École nationale vétérinaire d'Alfort (EnvA).

«Comme pour tout vaccin, celui étudié repose sur la reconnaissance par le système immunitaire d'un agent infectieux auquel il a déjà été confronté, résume l'Inrae. Son originalité vient du fait que la molécule utilisée pour déclencher la réponse immunitaire protège non pas contre une seule maladie, mais contre plusieurs. Il s'agit d'un glucide présent sur la membrane des cellules des organismes pathogènes: le galactose- α -1,3-galactose (α -gal).» Ce glucide est largement présent parmi les êtres vivants. Or, les humains, les oiseaux et les poissons ont perdu la capacité de le synthétiser. «Lorsque ces

derniers sont infectés par un organisme porteur d' α -gal, leur système immunitaire produit des anticorps spécifiques vis-à-vis de cette molécule, explique l'Inrae. Les chercheurs français ont fait une synthèse des recherches menées sur les vaccins à base d' α -gal. Leur revue, en collaboration avec des chercheurs d'Autriche et d'Espagne, vient de paraître dans la revue *Trends in parasitology*.¹

Pour sa part, l'Unité Bipar a collaboré à deux recherches expérimentales récemment publiées: l'une sur les poissons-zèbres, l'autre sur des volailles. L'équipe a ainsi montré qu'un vaccin à base d' α -gal permet de protéger des poissons-zèbres contre la bactérie *Mycobacterium marinum*. Cette dernière est à l'origine d'une maladie chronique chez les poissons et elle est proche de celle responsable de la tuberculose chez l'être humain. «Outre son intérêt pour la pisciculture, ce résultat pourrait ouvrir des perspectives de vaccination de l'Homme notamment contre la tuberculose et d'autres bactéries de la même famille» estime l'Inrae. La seconde étude s'est quant à elle intéressée au champignon, *Aspergillus fumigatus*, qui provoque des lésions pulmonaires notamment chez les volailles et chez les personnes immunodéprimées. L' α -gal étant naturellement présent à la surface des microorganismes du système digestif, les cher-

Formation FMH/SIM pour les experts en responsabilité civile médicale

La FMH organise en collaboration avec l'association Médecine d'assurance suisse (SIM) un module de formation pour les experts en responsabilité civile médicale. Le séminaire s'est tenu en Suisse alémanique en août 2020 et a rencontré du succès. Cette formation sera donnée en Romandie **le 5 novembre 2020 à l'hôpital Riviera-Chablais, à Rennaz**.

Des médecins de plusieurs disciplines médicales et des juristes expérimentés dans le domaine de la responsabilité civile médicale aborderont – sous l'angle théorique et au moyen d'exemples pratiques – les questions spécifiques liées à ce domaine, comme le devoir de diligence du médecin et son obligation d'informer le patient. De même, les éléments essentiels de l'activité de

l'expert, la rédaction d'expertises pour la FMH et le déroulement d'une expertise conjointe seront thématiques. Au vu de son importance, la communication en cas d'incident médical fera l'objet d'un exposé. Enfin, pour que les participants puissent échanger sur leur expérience en tant qu'expert, une discussion interdisciplinaire est prévue.

Vous trouverez de plus amples informations et le formulaire d'inscription sur le site de la FMH: www.fmh.ch > Prestations > Formation FMH/SIM pour les experts en responsabilité civile médicale. Les inscriptions sont ouvertes **jusqu'au 26 octobre 2020** prochain. Nous nous réjouissons de votre participation.

cheurs ont donné aux animaux testés une souche de bactérie (*Escherichia coli*) qui produit une grande quantité de ce glucide. Résultat: les dindes qui l'ont reçue ont résisté à l'infection par le champignon et leurs poumons n'ont pas été endommagés.

«Ce vaccin est un probiotique, conclut l'Inrae. Des micro-organismes vivants sont administrés pour leurs bénéfices sur la santé. Les probiotiques n'ont pas d'effet indésirable connu sur le microbiote intestinal. D'autres équipes de recherche ont montré l'efficacité de vaccins à base d' α -gal sur des parasites responsables de maladies majeures pour l'être humain. Les résultats, obtenus sur des souris, permettent d'envisager le développement de vaccins contre le paludisme, la maladie de Chagas et la leishmaniose.» L'Inrae conclut que la vaccination à base d' α -gal va certes à l'encontre de la démarche vaccinale traditionnelle, qui

privilegie des solutions spécifiques vis-à-vis d'un agent infectieux. La possibilité d'obtenir une réponse immunitaire efficace par la consommation de bactéries riches en α -gal est intéressante et novatrice. Les vaccins de ce type auraient un faible coût de production. Ils seraient faciles à administrer dans les zones ayant un accès limité aux services de santé (pas besoin de chaîne du froid, ni de pratiquer d'injection, puisqu'il suffit de les mélanger à la nourriture). Cette approche est donc susceptible d'avoir un impact majeur en matière de prévention et de maîtrise de maladies infectieuses et parasitaires des volailles, des poissons et des humains.

¹ Hodžić A, Mateos-Hernández L, De la Fuente J, et al. α -Gal-based vaccines: Advances, opportunities, and perspectives. *Trends Parasitol.* 2020;S1471-4922(20)30215-4. doi.org/10.1016/j.pt.2020.08.001.



© iStockphoto/FarCamera

NOTICE

Hydroxychloroquine (projet de notice)*

Composition^a

Principe actif: hydroxychloroquine sulfas.
Excipients: lactose, salade, savon de Marseille.

Forme galénique

Pilules amères ou dragées hautes.

Indications/Possibilités d'emploi

Multiplés. Toujours en avoir dans sa poche, au cas où. Usage préventif (voir *Trump*, et al.), thérapeutique ou post-mortem.

Posologie/Mode d'emploi

Ne pas ingérer. La simple prononciation du mot «hydroxychloroquine» suffit à produire des effets, sur vous-même ou sur vos interlocuteurs. À utiliser pendant les repas (de famille) et en buvant abondamment (whisky ou vodka de préférence) pour une meilleure tolérance des effets indésirables (voir plus bas). Si toutefois les symptômes persistent, avalez la pilule.

Contre-indications

L'hydroxychloroquine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité aux complots.

L'hydroxychloroquine sera supprimée aux premiers signes d'usage sur les réseaux sociaux.

L'hydroxychloroquine est contre-indiquée en cas d'intolérance aux essais randomisés. L'hydroxychloroquine ne doit pas être administrée à des patients malades (il existerait alors un risque de fausser les résultats des essais cliniques).

Mises en garde et précautions*Vacances avec des amis:*

Ne jamais utiliser l'hydroxychloroquine en vacances avec des amis (ou autres grands raouts). Risque important de disputes, brouilles, violences verbales, voire physiques et séjour gâché. De toute façon, vous n'étiez pas censé partir en vacances.

Rétinopathie

S'il apparaît une anomalie oculaire (difficultés à lire la littérature médicale, aveuglement face aux preuves, etc.), le traitement doit immédiatement être interrompu et le patient régulièrement suivi afin de détecter une éventuelle aggravation de l'anomalie.

Divers

Dans certains cas très rares, des comportements suicidaires ont été rapportés chez des médecins lassés d'expliquer à leurs patients pourquoi ils refusaient de leur prescrire de l'hydroxychloroquine.

Interactions

L'hydroxychloroquine ne doit pas être prescrite à des personnes qui utilisent les réseaux sociaux. De même, la molécule ne doit pas être associée à une affiliation à un parti politique. Attention: une combinaison avec les termes «vaccin» ou «Bill Gates» peut parfois engendrer des conversations imprévisibles.

Grossesse/Allaitement*Grossesse*

Quoi qu'on pense de l'hydroxychloroquine, ne pas jeter le bébé avec l'eau du bain.

Allaitement

L'hydroxychloroquine est excrétée dans le lait maternel et rend le nouveau-né d'emblée soupe au lait.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Améliore notablement la maîtrise des trottinettes (voir Oodendijk, et al.)

Effets indésirables*Très fréquents*

Trismus, hyperhidrose, érythème du visage.

Fréquents

Sentiment nouveau d'expertise en infectiologie, obsession pour les lobbies de l'industrie pharmaceutique, condamnations répétées du gouvernement du pays de résidence. Intuition qu'on aurait personnellement mieux dirigé le pays.

Occasionnels

Crises aiguës de mauvaise foi, radicalisation des opinions, diminution de la capacité de discernement. Tendance à terminer toute phrase par «comme par hasard».

Rares

Intérêt nouveau et inexplicable pour la politique brésilienne ou américaine. Admiration nouvelle pour la Suède.

Très rares

Soutien à l'Olympique de Marseille (cave: l'association avec un syndrome de détérioration du PSG est un facteur de mauvais pronostic).

Cas isolés

Mégalomanie, sentiment de toute-puissance, conviction de sa propre gloire, sensation d'avoir raison seul contre tous.

Surdosage

En cas de surdosage, éteignez radio et télévision, résiliez tous vos abonnements à des journaux, détruisez votre box Wifi, reconfinez-vous ou, si possible, mettez-vous directement en quarantaine pour une durée indéterminée.

Propriétés/Effets*Mécanisme d'action et pharmacodynamique*

L'hydroxychloroquine est un sujet pro-inflammatoire. La molécule agit en augmentant la libération d'enzymes proémotionnelles et en diminuant les cytokines réflexives. Elle semble aussi augmenter les taux sériques de complotase.

Pharmacocinétique

Après utilisation, l'hydroxychloroquine se distribue rapidement et reste stockée indéfiniment dans le débat public, avec une demi-vie réputée jusqu'ici infinie (toute administration d'antidote reste vaine), quoique certaines concentrations tissulaires semblent varier (tropisme moléculaire différent selon les régions et les pays).

Remarques particulières*Remarques concernant le stockage*

Conserver le médicament dans son emballage d'origine fermé, à température ambiante (15-25 °C) et hors de la portée des enfants: ils ne comprendraient pas l'intelligence des débats des adultes sur l'hydroxychloroquine.

* Confidentiel, à ne pas diffuser

LÉONARD DOLIVO

Médecin, doctorant en histoire de la médecine
 leonard.dolivo@gmail.com

^a Texte librement inspiré depuis la notice «Plaquenil®» du Compendium suisse des médicaments.

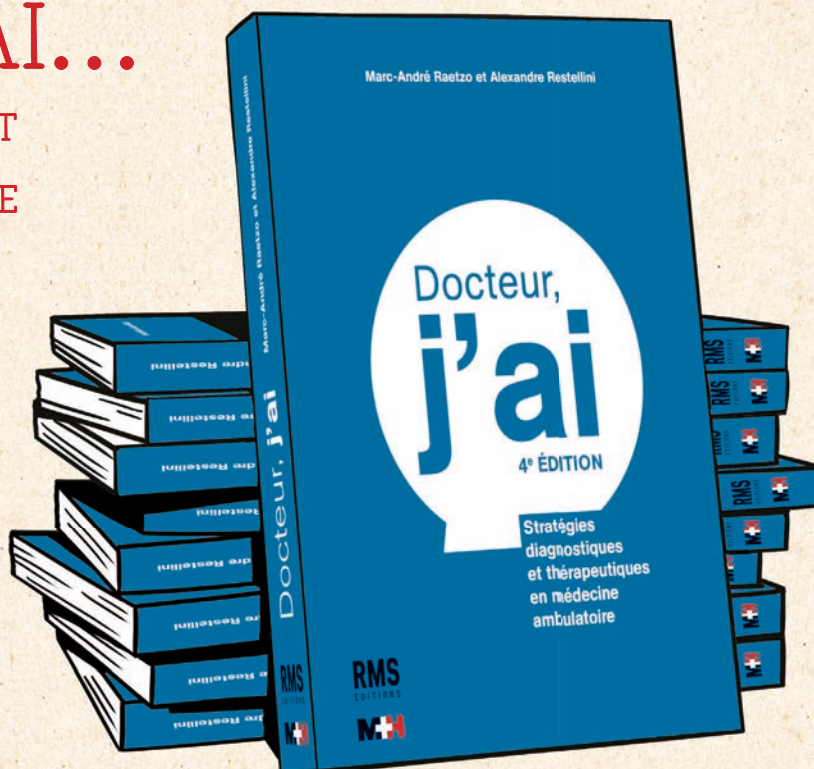
DOCTEUR, J'AI...

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET
THÉRAPEUTIQUES EN MÉDECINE
AMBULATOIRE

Sous la direction de
Marc-André Raetzo et
Alexandre Restellini

4^e édition revue et augmentée

836 PAGES
FORMAT : 16.5 X 23.5 CM
ISBN : 9782880494261
2018



DOCTEUR, J'AI...

Sous la direction de Marc-André Raetzo et
Alexandre Restellini

L'originalité du désormais classique *Docteur, j'ai* est de reconstruire une consultation médicale idéale sur la base d'exigences *evidence based medicine*.

Lorsqu'il arrive au cabinet médical, tout patient se plaint, avec ses propres mots, de symptômes divers plus ou moins précis, plus ou moins graves. Par où commencer devant ce patient ? Quelles sont les questions importantes à (se) poser ? Quels examens pratiquer ? Que prescrire ? Dans quel cas s'inquiéter immédiatement ? Comment faire tout ce qui est nécessaire, mais uniquement ce qui est nécessaire ?

Les plaintes les plus courantes sont regroupées ici, réparties en huit thèmes ou régions du corps. Questions essentielles, examens physiques et examens complémentaires répartis sur plusieurs consultations ont pour but de guider le praticien dans la prise de décision.

Les auteurs, médecins hospitaliers comme spécialistes installés, mais aussi psychothérapeutes, ont un souhait : que ce livre donne à chaque médecin, pour chaque patient, des bases solides pour la recherche d'information et la prise de décision.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **DOCTEUR, J'AI...**

CHF 79.- / 69 €

Frais de port offerts pour la Suisse.

Autres pays : 5 €

En ligne : boutique.revmed.ch

e-mail : livres@medhyg.ch

tél : +41 22 702 93 11, fax : +41 22 702 93 55

ou retourner ce coupon à :

Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg
Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....
.....
.....

Date et signature

.....

Je désire une facture ☐

Je règle par carte bancaire : Visa ☐ Eurocard/Mastercard ☐

Carte N°

Date d'expiration :

.....

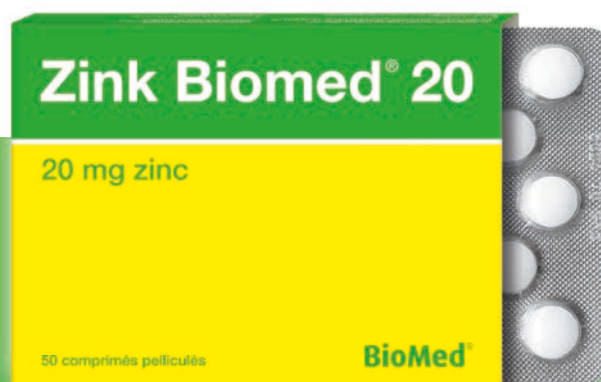
Actuel



À chacun son système de défense.

Notre système immunitaire a besoin de zinc!¹

- ✓ Contient 20 mg de zinc par comprimé
- ✓ Bonne absorption grâce au gluconate de zinc organique²
- ✓ Sans lactose, sans gluten, sans sucre



Information professionnelle abrégée Zink Biomed® 20 C: D-gluconate de zinc, correspondant à 20 mg de zinc. **I:** Carences en zinc, besoins accrus en zinc, acrodermatite entéropathique, traitement de la maladie de Wilson. **P:** En cas de carence en zinc / besoins accrus: 1 à 2 comprimés pelliculés par jour. **CI:** Hypersensibilité à un composant du médicament, insuffisance rénale sévère, défaillance rénale aiguë. **P:** En cas d'administration prolongée, il est nécessaire de contrôler également les valeurs du cuivre en plus de celles du zinc. Prudence en cas de l'administration concomitante de zinc et de sels de fer, resp. de sels de cuivre, d'agents chélateurs, des quinolones, des tétracyclines: un intervalle d'au moins de 2 heures doit être respecté. **EI:** Rarement: légères nausées ou vomissements. **E:** 50 comprimés pelliculés. **Cat.** B. Pour des informations détaillées, voir: www.swissmedicinfo.ch. © Biomed AG. 08/2017. All rights reserved. CH-8600 Dübendorf, biomed@biomed.ch, www.biomed.ch.

1. Keen CL, Gershwin ME: Zinc deficiency and immune function. Annu. Rev. Nutr. 1990; 10: 415-31. **2.** Neve J. et al., J. Pharm. Belg., 1993; 48:5-11.

BioMed®