

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

15 avril 2020

690

MALADIES INFECTIEUSES

CORONAVIRUS ET FRAGILITÉ

Nouveaux antibiotiques

Antibiotiques: effets indésirables à ne pas manquer

Risques infectieux des nouveaux biologiques immunosuppresseurs

Infections de la peau et des tissus mous

Ebola: un vaccin et des traitements efficaces mais une épidémie persistante

Stigmatisation et VIH: tous concernés

Ordonnance 2 Covid-19: pas de fermeture obligatoire des cabinets

Covid-19: il est urgent d'aider les cabinets médicaux

Vaccins anti-Covid-19: où en est la recherche?

Volume 16, 709-760
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



Information santé
grand public**Auteur**

Carine V. Maele

Prix

CHF 9.- / 8 €

71 pages, 12 x 17 cm

ISBN 9782889410804

© 2020

Une femme branchée

Mes pérégrinations avec Parkinson

En Chine, au Sahara ou en Suisse, de gourous en shamans, de sachets de poudre en aiguilles d'acupuncture, de clubs de fitness en thérapies à la montagne, « Marie » a testé tous les conseils de son entourage et de ceux qui se trouvaient sur sa route, pour lutter contre cette raideur qui s'installait. C'est finalement à Genève, à l'hôpital, près de chez elle, qu'un « grand spécialiste de la maladie de Parkinson » - entouré d'une foule d'autres spécialistes et soignants - lui permet de retrouver sa qualité de vie en la branchant, une fois pour toutes.

Avec beaucoup d'humour et de lucidité, Carine V. Maele nous emmène dans ses pérégrinations à la recherche de remèdes contre les symptômes de la maladie de Parkinson, au cours desquelles elle a essayé tous types de méthodes, parfois improbables, jusqu'au succès de la neurochirurgie.

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

Je commande :

..... ex. de **Une femme branchée**

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.planetesante.ch / Tél. : +41 22 702 93 11

Planète Santé est la marque grand public de Médecine & Hygiène

ÉDITORIAL

711 Coronavirus et fragilité. *L. Kaiser et T. Calandra*

MALADIES INFECTIEUSES

713 Nouveaux antibiotiques pour la clinique: un tour d'horizon. *S. Meylan et V. Portillo Tunon et B. Guery*

719 Effets indésirables à ne pas manquer de certains antibiotiques. *A. Kritikos, M.-C. Zanella, B. Huttner et N. Boillat-Blanco*

724 Risques infectieux des nouveaux biologiques immunosuppresseurs: quelles prophylaxies et quand? *L. Rochat Stettler, A. Nguyen, O. Manuel et C. Van Delden*

732 *Rubor, calor, dolor, tumor*: infections de la peau et des tissus mous. *E. Kampouri, P. Filippidis, L. Lhopitallier, T.-T. Pham, C. Schuhler, L. Toutous Trellu, M. Mombelli et B. Huttner*

739 Ebola: vaccin et traitements efficaces mais épidémie persistante. *P. Vetter et L. Kaiser*

744 Stigmatisation et VIH: tous concernés. *I. Cobos Manuel, D. Jackson-Perry, C. Courvoisier, C. Bluntschli, S. Carel, E. Muggli, V. Waelti Da Costa, E. Kampouri, M. Cavassini et Katharine E. A. Darling*

712 Résumés des articles

749 QCM d'autoévaluation

COVID-19

750 Ordonnance 2 COVID-19: pas de fermeture obligatoire des cabinets. *P. Geissbühler et G. Geissbühler*

752 Il est urgent d'aider les cabinets médicaux. Interview de *P. Eggimann* par *F. Sacco*

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

754 Vaccins anti-Covid-19: les recherches de Johnson & Johnson, Sanofi et Pasteur. *J.-Y. Nau*

POINT DE VUE

756 Covid-19, dans le brouillard français de l'hydroxychloroquine (2). *J.-Y. Nau*

EN MARGE

758 Miscellanées coronavirales, procréatrices et animalières. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

755 **Carte blanche.** Hotline. *T. Bischoff*

756 **Lu pour vous.** Covid-19: que sait-on des patients admis en soins intensifs. *T. Fumeaux*

POLITIQUE DE SANTÉ

759 Les cantons romands ont détecté moins d'un cas sur cinq

759 Vers un déconfinement à la suisse allemande?

PANDÉMIE SUR LE DIVAN

760 Tousser sa folie, repenser sa vie. *A. Restellini et M. Chieze*

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 Casseleyn,

Michael Balavoine et Stéphany Gardier
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.-;
médecins 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

COACHING DES SOIGNANTS

Regards de deux coachs sur les turbulences
du monde des soins

René Chiolero, Véronique Haynal

Préfaces du Pr Alain Junod et du Pr Jacques Besson



396 pages

Format: 16.5 x 23.5 cm

ISBN: 9782880494438

2019

COACHING DES SOIGNANTS

René Chiolero, Véronique Haynal

Préfaces du Pr Alain Junod et du Pr Jacques Besson

Quel monde surprenant qu'est l'hôpital vu à travers les yeux de deux coachs qui ont d'abord été soignants! Ils décrivent ici leur pratique du coaching dans le milieu des professionnels de la santé, domaine dans lequel aucun livre n'est publié à ce jour en français. Cette pratique diffère de celle que l'on rencontre dans d'autres types d'entreprises, car le but premier du travail des soignants est *le soin aux patients* - et non un produit - et leurs cultures professionnelles sont distinctes. Leurs activités de médecins, infirmiers et autres professionnels de la santé sont extrêmement variées, émotionnellement chargées de par leur contact quotidien avec la souffrance et la mort.

Cet ouvrage est destiné aux coachs désireux d'élargir leurs activités professionnelles auprès des soignants. Il s'adresse également aux *soignants* et aux *administrateurs* occupant des fonctions dirigeantes dans ces institutions, et qui souhaitent mieux comprendre les problèmes humains rencontrés par leurs collaborateurs et par les équipes.

COMMANDE

Je commande:

___ ex. de **COACHING DES SOIGNANTS**

CHF 29.- / 26 €

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:

Coronavirus et fragilité

Prs LAURENT KAISER et THIERRY CALANDRA



Articles publiés
sous la direction de

LAURENT KAISER

Médecin-chef de
service

Service des maladies
infectieuses
Centre des maladies
virales émergentes

Département de
médecine
HUG, Genève

THIERRY CALANDRA

Chef de service

Service des maladies
infectieuses

Département de
médecine
CHUV, Lausanne

La pandémie de SARS-CoV-2/COVID-19 semble prendre tout le monde par surprise. Tout nous semblait si lointain lorsque nous regardions grandir les points rouges des cartes épidémiologiques chinoises. La réalité nous a rattrapés lorsque l'Italie du Nord, notre voisine a été touchée. La vague initialement silencieuse déferle maintenant sur la Suisse, l'Europe et l'Amérique sans respecter les frontières. Fragilité de nos prédictions.

Fragilité aussi de l'information, nous naviguons entre informations et désinformations. Autorités et experts insistent sur le fait que le coronavirus s'attaque aux personnes dites âgées ou avec des comorbidités, façon finalement de pardonner à ce virus tueur et de nous dédouaner de nos responsabilités. Pourtant rien ne justifie que nos aînés, ou les plus fragiles d'entre nous, payent le prix de la pandémie. Au-delà du travail dans les hôpitaux, il est parfois difficile de faire comprendre où se situe l'autre champ de bataille; déployer toutes nos forces sans aucune réserve pour contrôler la propagation du virus dans la communauté. SARS-CoV-2 est un virus tueur, il serait faux de considérer qu'il ne cible que les personnes les plus fragiles ou les plus âgées. Au vu du nombre très élevé de personnes infectées, il touche aussi de manière significative des individus plus jeunes ayant des «facteurs dits de risques» qui ne sont souvent que des pathologies chroniques compensées. Au final, le vrai facteur de risque est le non-respect des mesures d'autoprotection de la population. Fragilité de la responsabilité individuelle face au bien de tous.

En présence de symptômes respiratoires, ce virus se transmet très facilement de personne à personne au vu de l'absence d'immunité préexistante; mais il se transmet aussi sournoisement en phase asymptomatique, profitant de nos contacts sociaux quotidiens. Chez les personnes symptomatiques testées largement en Suisse, il apparaît que parfois près de 40% d'entre elles ou plus sont positives. Ceci pose la question de l'étendue de l'épidémie dans la population et de la propor-

tion de personnes ayant déjà été exposées, donnée cruciale pour comprendre sa dynamique et prédire son évolution. Obtenir des données sérologiques dans la population suisse devient donc une urgence pour les prochaines semaines. L'identification des cas par RT-PCR dans la phase aiguë est aussi un défi majeur, puisque c'est actuellement la seule option pour identifier les porteurs du virus et proposer des quarantaines adéquates; des dizaines de milliers de tests ont déjà été effectués. Cette stratégie qui pourrait paraître banale fait face à une fragilité qui était en partie imprévisible. Il n'y a en Suisse ni producteurs du matériel de prélèvement nécessaire ni producteurs de réactifs, et l'approvisionnement de l'ensemble de la chaîne nécessaire à la réalisation de ces tests est donc totalement dépendant de fabricants européens ou d'ailleurs dans le monde. Cette fragilité intrinsèque du système avec une chaîne d'approvisionnement constamment au bord du tarissement menace nos stratégies de santé publique, et handicape les outils essentiels pour suivre cette épidémie et prendre en charge les malades et le personnel de santé exposé.

L'absence d'application d'une politique stricte et draconienne de quarantaine et de confinement des cas positifs met en danger notre système de santé publique qui laisse en l'état beaucoup de libertés alors que le bien et la santé communautaires sont en jeu. Cette crise du COVID-19 est aussi révélatrice de fragilités insoupçonnées de notre système de santé, dont nous nous flattons qu'il soit un des plus performants et luxueux au monde. La Suisse s'est reposée sur un accès sans limites aux soins médicaux les plus avancés, sans mettre en place des structures permettant des interventions fortes de santé publique; on franchit aussi les limites du fédéralisme, chaque région répondant de manière différente. Une fois la première vague passée, cette crise doit nous inciter à revoir certains principes de notre modèle sanitaire et économique. Mais d'abord nous devons penser à tous ceux qui souffrent et qui risquent d'être emportés par ce virus à travers le monde.

**OBTENIR DES
DONNÉES SÉRO-
LOGIQUES DANS
LA POPULATION
SUISSE DEVIENT
DONC UNE
URGENCE POUR
LES PROCHAINES
SEMAINES**

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 719-23

Effets indésirables à ne pas manquer de certains antibiotiques

A. Kritikos, M.-C. Zanella, B. Huttner et N. Boillat-Blanco

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés en ambulatoire. Leurs effets indésirables (EI) peuvent conduire à des consultations aux urgences, à des admissions à l'hôpital et à des coûts économiques considérables. Dans cet article, nous allons discuter des EI souvent méconnus de certains antibiotiques utilisés en ambulatoire, tels que l'hématotoxicité du linézolide, la neurotoxicité du métronidazole, la toxicité pulmonaire de la nitrofurantoïne ou le risque d'anévrisme de l'aorte des fluoroquinolones. Les antibiotiques nécessitent une utilisation précautionneuse et une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque.

Rev Med Suisse 2020; 16: 739-43

Ebola: vaccin et traitements efficaces mais épidémie persistante

P. Vetter et L. Kaiser

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui sévit dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri en République démocratique du Congo dans le nord-est du pays a déjà touché plus de 3400 personnes dont plus de 2200 sont décédées. Depuis la grande épidémie d'Afrique de l'Ouest en 2014-2016, d'énormes progrès ont été faits en termes de prise en charge et de prévention de la maladie. Il existe maintenant un vaccin homologué en Europe et d'autres sont en développement. L'efficacité des traitements spécifiques permet de modifier le devenir des patients infectés. De mortelle, la MVE est devenue évitable et guérissable. L'insécurité de la région, zone de conflit depuis plus de 30 ans, rend cependant le contrôle de l'épidémie difficile.

Rev Med Suisse 2020; 16: 744-8

Stigmatisation et VIH: tous concernés

I. Cobos Manuel, D. Jackson-Perry, C. Courvoisier, C. Bluntschli, S. Carel, E. Muggli, V. Waelti da Costa, E. Kampouri, M. Cavassini et Katharine E. A. Darling

Les progrès des 35 dernières années dans la prise en charge médicale du VIH ont permis aux personnes vivant avec ce virus (PVVIH) d'avoir une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Avec un traitement efficace, les PVVIH ne peuvent plus transmettre le virus. Cependant, la stigmatisation associée au VIH reste considérable, y compris dans les milieux de soins. La stigmatisation n'est pas une vague notion sociologique, mais un véritable enjeu de santé publique pouvant avoir un impact tant chez les personnes séronégatives que chez les PVVIH. Elle a un impact néfaste sur la prévention de l'infection, le dépistage, l'accès aux soins, et sur la gestion de la santé des PVVIH. Une prise en considération de la stigmatisation est essentielle pour garantir aux PVVIH un accompagnement médical et psychosocial optimal, ainsi que pour lutter contre l'épidémie du VIH/sida.

Rev Med Suisse 2020; 16: 724-30

Risques infectieux des nouveaux biologiques immunosuppresseurs: quelles prophylaxies et quand?

L. Rochat Stettler, A. Nguyen, O. Manuel et C. Van Delden

Les traitements biologiques sont une révolution dans la prise en charge de nombreuses pathologies et leur développement, marqué par la mise sur le marché de nombreux nouveaux biologiques, met au défi les praticiens dans l'évaluation du risque de complications infectieuses. Une évaluation rigoureuse est requise avec l'introduction de prophylaxies, de vaccinations ou d'un suivi clinique spécifique.

Rev Med Suisse 2020; 16: 732-8

Rubor, calor, dolor, tumor: infections de la peau et des tissus mous

E. Kampouri, P. Filippidis, L. Lhopitallier, T.-T. Pham, C. Schuhler, L. Toutous Trellu, M. Mombelli et B. Huttner

Les infections de la peau sont fréquentes mais leur diagnostic peut représenter un défi pour le clinicien. La documentation de l'étiologie microbiologique est rare et le traitement empirique doit couvrir les germes fréquents, notamment *Streptococcus* spp. et *Staphylococcus aureus*. Des bactéries inhabituelles peuvent être retrouvées lors d'immunosuppression ou exposition spéciale. La fasciite nécrosante (FN) est une infection sévère mais rare, dont le traitement repose sur la chirurgie rapide et l'antibiothérapie. Malgré leur fréquence, peu de progrès ont été réalisés dans la prise en charge de ces infections et des incertitudes persistent par rapport à la durée optimale de traitement, la prophylaxie pour les récurrences ou l'utilité des immunoglobulines polyclonales intraveineuses pour la FN. Cet article aborde les aspects diagnostiques et thérapeutiques de ces infections.

Rev Med Suisse 2020; 16: 713-8

Nouveaux antibiotiques pour la clinique: un tour d'horizon

S. Meylan et V. Portillo Tunon et B. Guery

La problématique de la résistance aux antibiotiques a poussé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à élaborer en mai 2015 un plan d'action. Parmi les points centraux de ce plan, l'OMS insiste sur la nécessité de développer de nouveaux antibiotiques. Malgré la difficulté de cette entreprise, près d'une dizaine de nouvelles substances ont fait leur entrée en clinique pendant ces dernières années. Dans ce contexte, nous passons en revue les avancées principales de cette dernière décennie avec un regard critique sur la possibilité que ces nouvelles substances s'établissent dans notre quotidien clinique.

Nouveaux antibiotiques pour la clinique: un tour d'horizon

Drs SYLVAIN MEYLAN^a, VERA PORTILLO TUNON^b et Pr BENOÎT GUERY^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 713-8

La problématique de la résistance aux antibiotiques a poussé l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à élaborer en mai 2015 un plan d'action. Parmi les points centraux de ce plan, l'OMS insiste sur la nécessité de développer de nouveaux antibiotiques. Malgré la difficulté de cette entreprise, près d'une dizaine de nouvelles substances ont fait leur entrée en clinique pendant ces dernières années. Dans ce contexte, nous passons en revue les avancées principales de cette dernière décennie avec un regard critique sur la possibilité que ces nouvelles substances s'établissent dans notre quotidien clinique.

New antibiotics for the clinical setting, an overview

Antibiotic resistance has become a major medical problem of our time. In 2015, the World Health Organisation (WHO) endorsed a global action plan in response. One of the main axes of this plan has been the sustained development of new antimicrobials. Despite its challenges, over half a dozen new substances have become clinically available in the last decade. Here, we review a selection of these novel antimicrobial and their applications and discuss their possible use in the clinical setting.

INTRODUCTION

En isolant la pénicilline à partir d'un champignon pour combattre les infections bactériennes, la médecine n'a fait que pirater un conflit microbien qui dure depuis des millénaires où les bactéries produisent des antibiotiques pour se créer une niche écologique. En réponse, des gènes de résistance ont été sélectionnés par les autres germes menacés.¹ Parmi les témoins indirects de cette relation, on peut citer les multiples gènes de résistance aux antibiotiques retrouvés dans des génomes fossilisés datant de la période préhistorique, ou, plus récemment, dans des prélèvements de dysenterie de soldats de la Première Guerre mondiale, avant l'introduction des antibiotiques modernes en médecine humaine.^{2,3} Par conséquent, peu après l'introduction de l'antibiothérapie en clinique, la résistance aux antibiotiques a fait son apparition chez des pathogènes humains.⁴ Avec la généralisation de l'antibiothérapie, la problématique de résistance aux antibiotiques n'a fait qu'augmenter. On estime qu'en 2015, plus de 33 000 décès en Europe étaient dus aux résistances aux antibiotiques.⁵ Au début du 21^e siècle déjà, le problème est devenu incontournable de sorte que depuis 20 ans un effort soutenu de développement a permis de fournir de nouveaux antibiotiques. Nous présentons ainsi 9 antibiotiques qui ont fait, ou

ont des chances de faire, leur entrée en clinique en Suisse (tableau 1). Nous rappelons également que ces agents sont extrêmement précieux et devraient être utilisés de manière aussi parcimonieuse que possible.

BÊTALACTAMINES

Les bêta-lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés. Elles agissent en bloquant l'action d'enzymes essentielles pour la synthèse de la paroi bactérienne, appelées «protéines fixatrices de la pénicilline» (PFP). Aussi, hormis les réactions d'hypersensibilité, elles bénéficient de profils de sécurité et d'efficacité très favorables. Malheureusement, leur utilisation intensive a mené à l'émergence et à la dissémination, au niveau mondial, de bactéries résistantes à cette classe d'antibiotiques. Il existe deux mécanismes principaux de résistance contre les bêta-lactamines: l'altération de la PFP ou la destruction par des enzymes appelées «bêta-lactamases». Ces 10 dernières années, plusieurs nouvelles bêta-lactamines et nouveaux inhibiteurs de bêta-lactamases visant certaines bactéries multirésistantes ont été approuvés.

Ceftolozane/tazobactam (Zerbaxa)

Le ceftolozane/tazobactam (C/T) est une combinaison d'une nouvelle céphalosporine avec un inhibiteur des bêta-lactamases déjà utilisé en clinique en association avec la pipéracilline.⁶ La structure du ceftolozane est très similaire à celle de la ceftazidime mais il possède une affinité accrue pour certaines des PFP de *P. aeruginosa*. Le C/T est surtout actif contre les bactéries Gram négatif, avec une activité limitée contre les Gram positif (notamment pas d'activité contre les staphylocoques et les entérocoques) et les anaérobies. Le ceftolozane est moins sensible aux bêta-lactamases de type adénosine mono-phosphate cyclique (AmpC) que d'autres céphalosporines.⁷ L'association du ceftolozane avec le tazobactam le rend également efficace contre certaines souches productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE). En revanche, le C/T n'a généralement pas d'activité contre des souches productrices de carbapénémases.

La posologie standard est de 1 g de ceftolozane/0,5 g de tazobactam toutes les 8 heures par voie intraveineuse. Pour le traitement d'une pneumonie, une posologie plus élevée (2 g/1 g toutes les 8 heures) est nécessaire (approuvée par la FDA; mais actuellement (01/2020) hors indication (*off-label*) en Suisse en termes d'indication et de posologie).⁸ Le C/T est quasi complètement éliminé par le rein et la posologie doit donc être adaptée à la fonction rénale. Le profil de sécurité et d'effets indésirables semble similaire à d'autres céphalosporines.

^aService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14
sylvain.meylan@chuv.ch | vera.portillotunon@hcuge.ch | benoit.guery@chuv.ch

TABLEAU 1 Spectre d'activité des nouveaux antibiotiques

(A) Classe Access, watch and reserve (AWaRe): classification des antibiotiques proposée par l'OMS; (B) Classifié ou pas dans la liste EM; (1) Activité anti-Gram positif: *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.; (2) SARM/MRSA: *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline; (3) *Enterococcus* spp.: *E. faecium*, *E. faecalis*; (4) VRE: *Enterococcus* résistant à vancomycine; (5) Activité anti-Gram négatif: entérobactéries. *Haemophilus*, *Moraxella*, *Neisseria* spp.; (6) Activité anti-AMPc: AMPc est une bêta-lactamase chromosomique de spectre étendu inductible. Les antibiotiques «actifs» sont ceux qui sont actifs contre les bactéries productrices d'AMPc sans induire sa production; (7) Activité anti-BLSE: BLSE est une bêta-lactamase de spectre étendu; (8) Carbapénémase de type A (classification d'Amblar): par exemple KPC (*Klebsiella pneumoniae* carbapénémase); (9) Carbapénémases de type B: par exemple NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase 1); (10) Carbapénémases de type D: par exemple OXA-48. KPC, MLB et OXA 48 sont des bêta-lactamases qui induisent une résistance contre toutes les bêta-lactamines «classiques» dont les carbapénèmes; (11) Activité contre *P. aeruginosa* (PSA) multirésistant: activité contre des souches de *P. aeruginosa* résistant, pas d'autres mécanismes que la production de carbapénémases; (12) Activité antianaérobies: *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp., *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*; (13) Activité antiatypiques: *Legionella*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma* spp.; (14) Activité contre *Enterococcus faecalis* mais pas contre *Enterococcus faecium*; (15) Activité contre *Cutibacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. mais pas contre *Bacteroides* spp.; (16) Activité variable contre *Enterococcus faecalis*. Pas actif contre *E. faecium*; (17) Activité variable contre *Pseudomonas* spp.; (18) Pas actif contre *Bacteroides* spp.; (19) *Streptococcus pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae*; (20) Activité douteuse contre OXA-48; (21) Actif contre certaines souches de *Bacteroides* spp. Sinon, pas d'activité; (22) Actif contre *Peptostreptococcus*, *C. difficile* ou les anaérobies Gram négatif (*Bacteroides* spp.); (23) Actif contre les anaérobies Gram positif; (24) Faible activité contre *P. aeruginosa*; (25) Active contre *E. faecium* mais pas *E. faecalis*.

Classe d'antibiotiques	Classes AWaRe (A) / WHO EML (B)	BÊTALACTAMASES														
		Gram positif (1)	SARM/MRSA (2)	<i>Enterococcus</i> spp. (3)	VRE (4)	Gram négatif (5)	AMPc (6)	BLSE (7)	Carbapénémases de type A (8)	Carbapénémases de type B (9)	Carbapénémases de type D (10)	PSA multi-R (11)	Anaérobies (12)	Atypiques (13)		
Bêta-lactamines	Ceftaroline	R / Non	+	±	± (14)	-	+	-	-	-	-	-	-	± (15)	-	
	Ceftobiprole	R / Non	+	±	± (16)	-	+	+	-	-	-	-	-	± (18)	-	
	Ceftazidime-avibactam	R / Oui	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	±	-	-	
	Ceftolozane/tazobactam	R / Non	+	-	-	-	+	+	+	-	-	± (20)	+	± (21)	-	
	Céfiderocol		-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	
Tétracycline	Éravacycline	R / Non	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	± (22)	+	
Macrocyclé	Fidaxomicine		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	(23)	-
Aminoglycoside	Plazomicine	- / Oui	-	-	-	-	+	+	+	+	±	+	± (24)	-	-	
Pleuromutiline	Léfamuline		+	+	+	(25)	+	-	-	-	-	-	-	-	+	

En Suisse, le C/T est approuvé depuis 2016 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées (en association avec le métronidazole) et pour celui des infections des voies urinaires compliquées. L'utilité clinique du C/T en Suisse en 2020 se limite surtout au traitement d'infections documentées ou fortement suspectées (par exemple, chez des patients avec une colonisation connue) par des souches de *P. aeruginosa* multirésistant.

Ceftazidime-avibactam (Zavicefta)

La combinaison ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) associe une céphalosporine de troisième génération à un nouvel inhibiteur de bêta-lactamase. CAZ-AVI est approuvé en Suisse depuis septembre 2019 pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées, des infections des voies urinaires compliquées et des pneumonies nosocomiales.

Comme pour la ceftazidime, l'activité de CAZ-AVI se limite surtout aux bactéries Gram négatif, avec une mauvaise activité contre les anaérobies. L'avibactam est un inhibiteur puissant de certaines bêta-lactamases et protège l'activité de la ceftazidime contre des souches productrices d'AMPc, de BLSE (cf. ci-dessus), et aussi de certaines carbapénémases comme *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) et oxacillinase (OXA-48), mais malheureusement pas contre l'action des métallo-carbapénémases (comme New Delhi metallo-bêta-lactamase-1 (NDM-1)). Une discussion détaillée des différentes

carbapénémases dépasse la portée de cet article et nous suggérons que le lecteur intéressé consulte des articles de revue.⁹

La posologie habituelle de CAZ-AVI est de 2 g/0,5 g toutes les 8 heures. L'excrétion survient en quasi-totalité par voie rénale, nécessitant une adaptation au regard de la fonction rénale. Le profil de sécurité et d'effets indésirables semble similaire aux autres céphalosporines. CAZ-AVI est utile surtout pour le traitement d'infections documentées, ou fortement suspectées, par des souches d'entérobactéries productrices de carbapénémases inhibées par l'avibactam (KPC, OXA-48).

Ceftaroline (Teflaro/Zinforo)

Il s'agit d'une céphalosporine de cinquième génération avec un large spectre d'activité contre les bactéries Gram positif, incluant *S. pneumoniae* (y compris des souches résistant à la pénicilline) et *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Toutefois, 24% des souches cliniques de SARM testées en 2013 et 2014 aux HUG y étaient résistantes.¹⁰ Elle montre une activité contre les bactéries Gram négatif similaire à celle de ceftriaxone.

Comme d'autres bêta-lactamines, son mécanisme d'action dépend de son union aux PFP. Ces protéines sont mutées chez les SARM, évitant la liaison à l'antibiotique. La structure moléculaire de la ceftaroline permet la liaison irréversible aux PFP, ce qui explique son activité bactéricide contre les SARM.

La ceftaroline est aussi active contre les souches résistant à la vancomycine ou à la daptomycine.

La ceftaroline est approuvée en Suisse pour le traitement des infections de la peau et des tissus mous (avec ou sans bactériémie associée) et des pneumonies communautaires (PC).¹¹ Son utilisation a aussi été approuvée dans le traitement de la pneumonie nosocomiale, excluant la pneumonie acquise sous ventilation.

Elle est éliminée par voie rénale et nécessite donc une adaptation de la dose en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère. La posologie habituellement utilisée est de 600 mg/12 heures. Une augmentation de la dose pourrait être considérée chez les patients jeunes avec infections sévères et hyperfiltration glomérulaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont de type gastro-intestinal, ainsi que l'apparition de céphalées, bien que, lors d'utilisations prolongées, un risque de neutropénie apparaisse.¹²

Ceftobiprole (Zevtera/Mabelio)

Il s'agit aussi d'une céphalosporine de cinquième génération, approuvée en Suisse depuis décembre 2014 pour le traitement de la PC ou nosocomiale, excluant la pneumonie acquise sous ventilation.¹³

Le ceftobiprole a une activité bactéricide par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne après liaison aux PFP. Il montre une haute affinité pour PFP 2a, ce qui lui confère une activité anti-SARM. Outre le SARM, le ceftobiprole est actif contre quelques entérobactéries productrices de BLSE (E-BLSE) et certaines souches de *P. aeruginosa*.

Ce large spectre, incluant *P. aeruginosa*, fait du ceftobiprole une molécule intéressante pour des indications approuvées, particulièrement pour les pneumonies nosocomiales. Néanmoins, son utilisation est limitée actuellement à des cas où on ne peut pas prescrire d'autres antibiotiques.

La dose habituelle est de 500 mg toutes les 8 heures. Une administration sur une durée prolongée pourrait être indiquée dans des cas graves. Les effets secondaires décrits sont surtout de type gastro-intestinal ainsi qu'une dysgueusie. L'excrétion est rénale, dans sa forme non modifiée, le dosage doit donc être adapté en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Céfiderocol (Fetroja)

Le céfiderocol est une céphalosporine sidérophore approuvée actuellement aux États-Unis depuis 2019 pour le traitement des infections urinaires compliquées, mais qui en février 2020 n'était pas encore homologuée en Suisse.¹⁴ Structuellement similaire à la ceftazidime et au céfépime, le céfiderocol contient un groupe catéchol se liant au fer, ce qui favorise son transport à travers la membrane bactérienne externe des bactéries Gram négatif.

Le céfiderocol a un spectre d'activité très large contre des microorganismes Gram négatif, incluant des souches multirésistantes d'entérobactéries (y inclus des souches produisant des métallo-carbapénémases), *Acinetobacter* spp. et *P. aeruginosa*.

En revanche, son activité contre les anaérobies et les bactéries Gram positif est négligeable.

La posologie proposée est de 2 g toutes les 8 heures (par voie intraveineuse). L'utilité clinique de céfiderocol reste à définir, car les données cliniques sont très limitées pour le moment (approbation accélérée aux États-Unis à cause de son activité contre les bactéries multirésistantes), mais il semble évident que cet antibiotique devrait être réservé pour des cas très sélectionnés d'infections à germes multirésistants sans autres options thérapeutiques.^{15,16}

AUTRES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES

Outre les nouvelles bêta-lactamines, plusieurs autres antibiotiques méritent d'être mentionnés. La majorité des nouvelles molécules dérivent de classes connues telles que les tétracyclines, les macrolides et les aminoglycosides. Une nouvelle classe, les pleuromutilines, a fait son entrée en clinique, un fait assez rare pour être signalé.

Éravacycline (Xerava)

L'éravacycline est une tétracycline synthétique se démarquant par l'addition d'un groupe fluor. Ainsi, si elle inhibe la synthèse de protéines comme les autres tétracyclines, elle pallie deux mécanismes de résistance principaux des tétracyclines: l'altération de la cible ribosomale et les pompes à efflux.¹⁷

Son spectre d'activité est très large: les germes Gram positif, Gram négatif de la sphère oto-rhino-laryngologie (ORL), les entérobactéries, notamment une majorité de souches d'E-BLSE et carbapénémases, et même les germes hautement résistants tels qu'*A. baumannii* et *S. maltophilia*.^{17,18} Une limitation notable est de n'avoir que peu à pas d'activité contre *P. aeruginosa*.

Au vu de son activité contre les E-BLSE, elle a fait l'objet d'essais randomisés multicentriques internationaux dans les infections abdominales compliquées,^{19,20} et les infections urinaires compliquées (NCT01978938, NCT03032510). L'éravacycline s'est montrée comparable aux carbapénèmes pour les infections intra-abdominales. En revanche, elle était inférieure à la lévofloxacine ou à l'ertapénème pour les infections urinaires. Les résultats rapportés sur clinicaltrials.gov mais non publiés confirment la moindre efficacité de l'éravacycline avec près de 10% d'échecs en plus. L'utilisation de cet antibiotique dans l'infection urinaire paraît contre-intuitive étant donné son excrétion essentiellement extrarénale.

L'éravacycline est disponible par voies orale et intraveineuse avec des dosages équivalents au vu de son excellente biodisponibilité. Compte tenu de son excrétion essentiellement extrarénale, elle ne requiert pas d'ajustement selon la fonction rénale. Sur les données limitées actuellement disponibles, contrairement à la tigécycline, elle ne semble présenter que peu d'effets secondaires.¹⁷

Cet antibiotique semble être une alternative réelle contre beaucoup de pathogènes hautement résistants. Vu le succès rencontré dans les essais cliniques, il a été approuvé en procédure accélérée par la FDA. Toutefois, même si une formulation

orale existe, la prise en charge d'infection abdominale paraît moins du ressort de l'ambulatorio.

Fidaxomicine (Dificlir) – Macrolide/Macrocycle

La fidaxomicine est un macrocycle dont le spectre d'action étroit est ciblé sur les bactéries Gram positif. Elle entraîne moins d'effets délétères sur le microbiote intestinal que la vancomycine et le métronidazole.²¹ En inhibant la transcription par une action sur l'acide ribonucléique (ARN) polymérase, la fidaxomicine possède une activité bactéricide et un effet post-antibiotique plus marqués que ceux de la vancomycine.²²

Deux études pivots internationales randomisées en double aveugle de phase III ont motivé cet avis. Elles ont comparé un traitement de fidaxomicine à la vancomycine.^{23,24} À l'issue du traitement, la fidaxomicine s'est avérée non inférieure à la vancomycine en termes de guérison clinique. En revanche, les patients traités par fidaxomicine avaient moins de récurrences à 28 jours. Plusieurs études ont confirmé les données obtenues dans les deux études pivots.^{25,26}

Des données expérimentales réalisées sur un modèle d'intestin humain *in vitro* ont suggéré qu'une administration pulsée de fidaxomicine pouvait potentiellement améliorer la réponse à l'infection due à *C. difficile*.²⁷ Une étude randomisée contrôlée a confirmé cette hypothèse, 364 patients ont été traités par fidaxomicine pulsée ou vancomycine, la guérison clinique soutenue a été obtenue dans respectivement 70 et 59% des cas ($p = 0,03$).²⁸

La fidaxomicine n'a pas montré d'effets indésirables spécifiques, sa tolérance étant comparable à la vancomycine dans les études pivots.^{29,30} En revanche, le prix de la fidaxomicine est un obstacle majeur par rapport aux traitements plus classiques comme le métronidazole ou la vancomycine. Une revue systématique de 14 études a montré que lors d'un premier épisode, la fidaxomicine présentait un meilleur rapport coût-efficacité que le métronidazole ou la vancomycine dans 2 études sur 3.³¹

Selon la Société des maladies infectieuses nord-américaine, cette molécule peut être proposée dans les épisodes initiaux non sévères, les formes sévères non compliquées, et en cas de récurrence.³² Le principal frein à l'utilisation de la fidaxomicine est lié au coût et doit donc s'intégrer dans une démarche locale spécifique tenant compte de l'incidence de l'infection, du coût de la récurrence, avec donc un choix de politique de santé plus global. Si ce choix d'un point de vue individuel semble assez évident au vu des données de supériorité objectivées dans la littérature, l'aspect collectif doit être réfléchi en particulier au sein d'un établissement hospitalier.

Plazomicine (Zemdri)

Comme tout aminoglycoside, la plazomicine perturbe la synthèse de protéines de l'ARN dans le ribosome. Toutefois, elle est conçue pour résister aux modifications enzymatiques des aminoglycosides, fréquemment présents sur les plasmides de résistance.³³

La plazomicine est principalement efficace contre les entérobactéries, y compris la majorité des germes hautement résis-

tants tels que les souches productrices de BLSE et certaines carbapénémases, telles que KPC et OXA-48; son activité est plus variable pour les souches NDM-1.³³ Toutefois, elle n'a qu'une activité limitée contre les germes nosocomiaux tels que *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ou *S. maltophilia*.³³

La plazomicine a été évaluée par des essais cliniques dans le contexte d'infections urinaires, de bactériémies et de pneumonies nosocomiales à germes hautement résistants. Dans un essai de phase II, la plazomicine s'est montrée non inférieure à la lévofloxacine pour des infections urinaires sans traitement antibiotique préalable. Cependant, elle était associée à des taux de récurrences d'infections plus élevés.³⁴ Un essai de phase III a montré une non-infériorité de la plazomicine comparée au méropénème pour le traitement d'infections urinaires compliquées à entérobactéries multirésistantes, avec un taux plus faible de récurrences.³⁵ Dans une autre étude, la plazomicine, comparée à la colistine combinée à la tigécycline ou au méropénème, a réduit de trois quarts la mortalité pour les bactériémies ou les pneumonies nosocomiales à entérobactéries productrices de carbapénémases.³⁶ L'évaluation critique de cette étude est compliquée par le faible nombre de patients et sa publication incomplète. Néanmoins, cela représente potentiellement une avancée majeure pour la lutte contre les germes hautement résistants.

Approuvée aux États-Unis sur ces bases cliniques, la plazomicine n'est, pour l'heure, pas disponible en Suisse. Elle reste néanmoins très intéressante vu sa moindre toxicité en comparaison des agents actuels pour les germes producteurs de carbapénémases tels que la colistine.³⁶ La FDA l'a également marquée d'une mise en garde liée à sa néphrotoxicité, son ototoxicité, le blocage neuromusculaire et la toxicité fœtale.³³ Les autres effets secondaires de la plazomicine incluent nausées et hypotension observées dans les divers essais cliniques réalisés.³³ La plazomicine n'est pas disponible en formulation *per os* et ne sera par conséquent pas une substance pour le domaine ambulatoire.

Léfamuline (Xenlenta)

La léfamuline fait partie des pleuromutilines, substances naturelles perturbant la synthèse des protéines isolées de champignons des espèces *Clitopilus*.^{37,38} Leur cible ribosomale est unique par rapport à d'autres inhibiteurs de la synthèse protéique et peu prédisposée aux mutations, ce qui diminue le risque de résistance.³⁸ Toutefois, des mutations uniques spontanées peuvent apparaître chez *S. aureus* ou *Mycoplasma* rendant les souches hautement résistantes.³⁹

La léfamuline est active contre la majorité des pathogènes Gram positif, les germes Gram négatif de la sphère ORL, les atypiques *Mycoplasma* et *Legionella* et les germes responsables d'infections sexuellement transmissibles *Chlamydia* et *N. gonorrhoeae*.^{40,41}

La léfamuline a ainsi été étudiée dans le contexte d'infections cutanées ou respiratoires. Sans avoir la puissance statistique pour confirmer les résultats, elle avait des taux de guérison et des cinétiques de résolution des infections cutanées similaires à la vancomycine en essais de phase II.⁴² Deux études pivots ont évalué la léfamuline pour le traitement des PC.^{43,44} La

première se focalisait sur des PC de sévérité moyenne (CURB-65 entre 2 et 3 pour près de 80% des patients) avec traitement initial intraveineux, alors que la seconde se focalisait sur des PC de sévérité moyenne à élevée mais avec traitement *per os*. La léfamuline était non inférieure à la moxifloxacine dans ces 2 essais cliniques. Lors de l'analyse de sous-population, la moxifloxacine se montrait plus efficace chez les personnes de plus de 65 ans.⁴³ Enfin, la léfamuline a d'autre part un rôle potentiel dans la prise en charge des infections sexuellement transmissibles telles que les uréthrites à *Chlamydia* et gonocoques, qui n'est jusqu'à présent pas investigué (pas d'essai clinique enregistré sur le site clinicaltrials.gov).

La léfamuline est disponible par voies orale et intraveineuse, ce qui rend cette substance potentiellement intéressante en ambulatoire.⁴⁰ Les effets secondaires notés dans les divers essais cliniques apparaissaient dans environ 30% des cas, un taux similaire à l'antibiotique comparé et sont généralement non spécifiques, tels des maux de tête et des nausées. Deux points importants sont à relever: quelques patients ont présenté un allongement de l'intervalle QT corrigé (QTc) à l'ECG, cependant bien moindre qu'avec la moxifloxacine.⁴³ D'autre part, cette molécule est métabolisée par les enzymes du CYP3A4, ce qui implique donc un risque important d'interactions médicamenteuses. Son excrétion étant essentiellement digestive, il n'y a pas lieu d'adapter la posologie à la fonction rénale.³⁸ L'aspect le plus problématique pour cet antibiotique restera le prix. Selon les communiqués de la compagnie pharmaceutique produisant la léfamuline, un prix de 275 dollars par jour est prévu.

CONCLUSION

L'OMS reconnaît le problème de la résistance aux antibiotiques et a établi un plan d'action en 2015 (www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/). Si cette menace est incontestable avec l'augmentation de la résistance aux carbapénèmes sur le globe, la situation est plus nuancée en Suisse.

Le développement du C/T, du céfidérocol, de la plazomicine et de l'éravacycline offre des alternatives sérieuses face à de nombreux pathogènes avec des améliorations notoires par rapport aux agents actuels tels que la colistine. Une nouvelle classe d'antibiotiques fait son entrée en clinique avec la léfamuline, même si celle-ci n'est pas dirigée contre les germes hautement résistants. Toutefois, ces améliorations sont imparfaites puisque parmi les nouvelles substances, seul le céfidérocol cible l'ensemble des carbapénémases, *P. aeruginosa* ou *A. baumannii*. Ainsi, le besoin d'antibiotiques nouveaux reste une réalité pour beaucoup de germes.

À l'heure actuelle, hormis la fidaxomicine, le C/T, la CAZ-AVI et peut-être le céfidérocol, il est peu probable que les agents décrits ci-dessus s'établissent de manière durable dans notre quotidien clinique en Suisse. Cela illustre un dilemme cornélien pour le monde biomédical: *le besoin de développer de nouveaux antibiotiques pour des indications de niche*.

Un effort d'utilisation parcimonieuse de ces antibiotiques est nécessaire pour éviter le développement de résistances. Or la

restriction de ces antibiotiques peut condamner leur existence, puisqu'une substance peu utilisée n'est pas rentable pour la compagnie pharmaceutique qui la produit. Un prix plus élevé peut dès lors être justifié pour maintenir la production de l'antibiotique.

La fidaxomicine illustre cette problématique: trois traitements peuvent être considérés pour une infection à *C. difficile* en ambulatoire; la vancomycine *per os*, la fidaxomicine et, bien que n'étant plus recommandé en première ligne, le métronidazole. En Suisse, la cure de métronidazole coûte une trentaine de francs, celle de vancomycine environ 200 francs et celle de fidaxomicine 2000 francs. Bien que la fidaxomicine ait un spectre plus étroit et soit associée à un taux de récurrences inférieur à la vancomycine, est-il justifiable de généraliser son utilisation?

Pire, les compagnies pharmaceutiques Achaogen et Melinta, qui ont développé la plazomicine et la delafloxacine, une nouvelle quinolone, ont fait faillite en 2019. Si la plazomicine a été rachetée par Cipla, une compagnie basée en Inde, son avenir reste incertain. D'autre part, ces échecs sont inquiétants puisqu'ils envoient un signal clair à l'industrie pharmaceutique: le développement même d'antibiotiques semble ne pas être compatible avec le modèle d'économie de marché. Des solutions à long terme doivent être envisagées pour éviter le retrait des compagnies pharmaceutiques.⁴⁵

C'est donc un exercice délicat entre parcimonie nécessaire (*You use it, you lose it*) et soutien aux développements d'antibiotiques nouveaux. Des pistes telles que les partenariats publics-privés ou la subvention à la non-utilisation sont à envisager, mais une solution pour ces prochaines années ne pointe pas encore à l'horizon et cela doit faire l'objet d'un débat.

Conflit d'intérêts: Sylvain Meylan est consultant pour Antimicrobial Memory Recovery Initiative (Global Antibiotic Research & Development Partnership (GARDP) - Drugs for Neglected Diseases Initiative (DNDi)). Benoît Guery: participation à l'advisory board d'Astellas Pharma, et Merck Sharp and Dohme (MSD). Vera Portillo n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les antibiotiques de nouvelle génération sont des molécules de dernier recours, classées dans le groupe RÉSERVE de l'OMS, et dont le prix est élevé. Leur utilisation doit être limitée à des indications bien précises avec autant que possible l'implication d'un spécialiste en maladies infectieuses
- Ces antibiotiques sont souvent utilisés hors indication (*off-label*), avec toutes les implications légales qui en découlent. Les indications approuvées par Swissmedic ne sont pas nécessairement celles pour lesquelles ces molécules sont les plus utiles. Les études de phase III pour obtenir une autorisation de mise sur le marché sont généralement basées sur la présence d'un syndrome spécifique (par exemple, infection urinaire compliquée, infections intra-abdominales compliquées, etc.), indépendamment de l'étiologie bactérienne et du profil de résistance de ces bactéries. Toutefois, la décision d'utiliser l'une des nouvelles molécules sera généralement basée sur la présence confirmée ou suspectée de bactéries multirésistantes (et beaucoup moins sur le site anatomique de l'infection) pour lesquelles il n'y a pas ou peu d'antibiotiques alternatifs

- 1 Perry J, Waglechner N, Wright G. The Prehistory of Antibiotic Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;6:a025197.
- 2 *D'Costa VM, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature* 2011;477:457-61.
- 3 Baker KS, et al. The extant World War 1 dysentery bacillus NCTC1: a genomic analysis. *Lancet Lond Engl* 2014;384:1691-7.
- 4 *Davies J, Davies D. Origins and Evolution of Antibiotic Resistance. *Microbiol Mol Biol R* 2010;74: 417-33.
- 5 *Cassini A, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:56-66.
- 6 *Giacobbe DR, et al. Ceftolozane/tazobactam: place in therapy. *Expert Rev Anti-infe* 2018;16:307-20.
- 7 Tamma PD, et al. A Primer on AmpC β -Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis* 2019;69:1446-55.
- 8 Kollef MH, et al. Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:1299-11.
- 9 *Abbas M, Cherkaoui A, Fankhauser C, Schrenzel J, Harbarth S. Carbapénèmes : implications cliniques et épidémiologiques pour la Suisse, maladies infectieuses. *Revue Médicale Suisse* 2012;8:882-9.
- 10 Andrey DO, et al. Antimicrobial activity of ceftaroline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates collected in 2013–2014 at the Geneva University Hospitals. *Eur J Clin Microbiol* 2016;36:343-50.
- 11 Saravolatz LD, Stein GE, Johnson LB. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2011;52:1156-63.
- 12 Turner RB, et al. Comparative analysis of neutropenia in patients receiving prolonged treatment with ceftaroline. *J Antimicrob Chemother* 2017;73:772-8.
- 13 *Giacobbe DR, et al. Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Rev Anti-infe* 2019;17:689-98.
- 14 Zhanel GG, et al. Cefiderocol: A Siderophore Cephalosporin with Activity Against Carbapenem-Resistant and Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli. *Drugs* 2019;79:271-89.
- 15 *Shields RK. Case Commentary: the Need for Cefiderocol Is Clear, but Are the Supporting Clinical Data? *Antimicrob Agents Chemother* 2020;doi:10.1128/aac.00059-20.
- 16 Huttner A. Cefiderocol in context. *Lancet Infect Dis* 2018;18:1290-1.
- 17 Zhanel GG, et al. Review of Eravacycline, a Novel Fluorocycline Antibacterial Agent. *Drugs* 2016;76:567-88.
- 18 Abdallah M, et al. Activity of eravacycline against Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii*, including multidrug-resistant isolates, from New York City. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;59:1802-5.
- 19 Solomkin J, et al. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2016;152:224.
- 20 Solomkin JS, et al. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intra-abdominal Infections. *Clin Infect Dis* 2019;69:921-9,doi:10.1093/cid/ciy1029.
- 21 Louie TJ, et al. Fidaxomicin Preserves the Intestinal Microbiome During and After Treatment of Clostridium difficile Infection (CDI) and Reduces Both Toxin Reexpression and Recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012;55:S132-42.
- 22 Karlowsky JA, Laing NM, Zhanel GG. In Vitro Activity of OPT-80 Tested against Clinical Isolates of Toxin-Producing *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:4163-5.
- 23 *Louie TJ, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *New Engl J Med* 2011;364:422-31.
- 24 *Cornely OA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-9.
- 25 Fehér C, et al. The efficacy of fidaxomicin in the treatment of Clostridium difficile infection in a real-world clinical setting: a Spanish multi-centre retrospective cohort. *European J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;36:295-303.
- 26 Mikamo H, et al. Efficacy and safety of fidaxomicin for the treatment of Clostridioides (*Clostridium*) difficile infection in a randomized, double-blind, comparative Phase III study in Japan. *J Infect Chemother* 2018;24:744-52.
- 27 Chilton CH, et al. Efficacy of alternative fidaxomicin dosing regimens for treatment of simulated Clostridium difficile infection in an in vitro human gut model. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2598-607.
- 28 *Query B, et al. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;18:296-307.
- 29 Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety Analysis of Fidaxomicin in Comparison With Oral Vancomycin for Clostridium difficile Infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:S110-5.
- 30 Chen LF, Anderson DJ. Efficacy and safety of fidaxomicin compared with oral vancomycin for the treatment of adults with Clostridium difficile-associated diarrhea: data from the OPT-80-003 and OPT-80-004 studies. *Future Microbiol* 2012;7:677-83.
- 31 *Le P, Nghiem VT, Mullen PD, Deshpande A. Cost-Effectiveness of Competing Treatment Strategies for Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. *Infect Cont Hosp Ep* 2018;39:412-24.
- 32 McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018;66:e1-48.
- 33 Eljaaly K, Alharbi A, Alshehri S, Ortwin JK, Pogue JM. Plazomicin: A Novel Aminoglycoside for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs* 2019;79:243-69.
- 34 Connolly LE, Riddle V, Cebrik D, Armstrong ES, Miller LG. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e01989-17.
- 35 Wagenlehner FME, et al. Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections. *New Engl J Med* 2019;380:729-40.
- 36 *McKinnell JA, et al. Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *New Engl J Med* 2019;380:791-3.
- 37 Novak R, Shlaes DM. The pleuromutilin antibiotics: a new class for human use. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:182-91.
- 38 Veve MP, Wagner JL. Lefamulin: Review of a Promising Novel Pleuromutilin Antibiotic. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2018;38:935-46.
- 39 Paukner S, Riedl R. Pleuromutilins: Potent Drugs for Resistant Bugs-Mode of Action and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7:a027110.
- 40 Lee YR, Jacobs KL. Leave it to Lefamulin: A Pleuromutilin Treatment Option in Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Drugs* 2019;79:1867-76.
- 41 Jacobsson S, Paukner S, Golparian D, Jensen JS, Unemo M. In Vitro Activity of the Novel Pleuromutilin Lefamulin (BC-3781) and Effect of Efflux Pump Inactivation on Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e01497-17.
- 42 Prince WT, et al. Phase II Clinical Study of BC-3781, a Pleuromutilin Antibiotic, in Treatment of Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2087-94.
- 43 File TM, et al. Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis* 2019;doi:10.1093/cid/ciz090.
- 44 *Alexander E, et al. Oral Lefamulin vs Moxifloxacin for Early Clinical Response Among Adults With Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *JAMA* 2019;322:1661-71.
- 45 *Shlaes DM. The Economic Conundrum for Antibacterial Drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;64.

* à lire
** à lire absolutement

Effets indésirables à ne pas manquer de certains antibiotiques

Drs ANTONIOS KRITIKOS^a, MARIE-CÉLINE ZANELLA^b, BENEDIKT HUTTNER^{b,c} et NOÉMIE BOILLAT-BLANCO^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 719-23

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés en ambulatoire. Leurs effets indésirables (EI) peuvent conduire à des consultations aux urgences, à des admissions à l'hôpital et à des coûts économiques considérables. Dans cet article, nous allons discuter des EI souvent méconnus de certains antibiotiques utilisés en ambulatoire, tels que l'hématotoxicité du linézolide, la neurotoxicité du métronidazole, la toxicité pulmonaire de la nitrofurantoïne ou le risque d'anévrisme de l'aorte des fluoroquinolones. Les antibiotiques nécessitent une utilisation précautionneuse et une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque.

Side effects of selected antibiotics, not to be missed!

Antibiotics are among the most frequently used drugs in outpatients. Their side effects can lead to emergency room visits, hospital admissions and considerable economic costs. In this article, we will discuss some often-overlooked side effects of selected antibiotics used in outpatients. Adverse events such as hematological toxicity of linezolid, neurotoxicity of metronidazole, nitrofurantoin pulmonary toxicity or even risk of aortic aneurysm from fluoroquinolones require cautious use and an individualized assessment of the risk-benefit.

INTRODUCTION

L'effet indésirable (EI) d'un médicament est une «réponse» nocive et non intentionnelle à une dose normalement utilisée chez l'homme.¹ Les EI ont des coûts économiques et cliniques considérables.² Une étude prospective aux urgences du CHUV en 2001 a montré que 7% des admissions étaient dues à l'EI d'un médicament. Cela a entraîné une durée moyenne d'hospitalisation de 9 jours et un coût moyen par cas de 3586 CHF. Environ 30% de ces événements ont été considérés comme évitables.³

Les antibiotiques sont parmi les médicaments les plus fréquemment utilisés, avec au moins l'un d'entre eux prescrit par année à 30% des patients en ambulatoire.^{4,5} Une étude rétrospective américaine avait estimé que les événements indésirables attribués aux antibiotiques étaient impliqués dans > 142 000 visites au service des urgences par année, soit 19% de toutes les visites pour des événements indésirables liés à un médicament. Près de 75% de ces événements étaient des réactions allergiques.⁴

Dans cet article, nous n'allons pas discuter des réactions allergiques qui ont déjà été traitées récemment.⁶ Nous mettons l'accent sur des EI méconnus mais potentiellement sévères de certains antibiotiques utilisés en ambulatoire.

LINÉZOLIDE

Le linézolide fait partie des oxazolidinones. Cet antibiotique inhibe la synthèse des protéines bactériennes en se liant à l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal. Il a une activité contre les cocci Gram positif et est approuvé en Suisse pour le traitement des infections causées par l'*Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (VRE), le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), la pneumonie nosocomiale ou les infections cutanées.⁷ Il est également utilisé dans le traitement de la tuberculose multirésistante. Au vu de son excellente biodisponibilité orale, le linézolide est une alternative pour le relais *per os* et le traitement ambulatoire de ces infections compliquées.

Une utilisation de courte durée peut être associée à une éruption cutanée (1%), des nausées (3%), des vomissements (1%) et des diarrhées (4%).⁸ Si elle est prolongée (> 2 semaines), elle peut provoquer une acidose lactique, une neuropathie optique ou périphérique, une langue noire villositaire ou une coloration dentaire réversible. L'usage prolongé du linézolide est aussi associé à d'autres EI plus graves qui nécessitent une surveillance particulière et que nous détaillons ici.

Toxicité hématologique

Le linézolide est associé à une myélosuppression réversible. Des données d'essais cliniques comparant 2046 patients sous linézolide et 2001 adultes traités par d'autres antibiotiques⁹ ont montré un risque élevé de thrombopénie et modéré d'anémie après plus de 2 semaines de traitement. Les anomalies hématologiques étaient compatibles avec une myélosuppression légère, réversible et dépendante de la durée de traitement. Ce risque est encore plus prononcé chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale terminale.¹⁰ Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'élimination du linézolide dépend de la clairance de la créatinine et que la thrombopénie est dépendante de la concentration résiduelle de l'antibiotique.¹¹ En principe, des concentrations sériques résiduelles supérieures à 8 mg/l sont associées à un risque myélotoxique augmenté. Il pourrait donc être utile de surveiller le taux résiduel du linézolide chez ces patients.

Une étude rétrospective portant sur 549 patients (âge moyen de 73 ans) ayant reçu au moins 7 jours de linézolide propose

^aService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, ^cFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4

antonios.kritikos@chuv.ch | marie-celine.zanella@hcuge.ch
benedikt.huttner@hcuge.ch | noemie.boillat@chuv.ch

un score pronostique pour identifier les patients à risque de toxicité hématologique.¹² Dans cette étude, ce risque était évalué à 76,5% pour les patients avec un score élevé (tableau 1). Nous notons toutefois que ce score n'a pas encore été validé par des études prospectives et doit être utilisé avec prudence.

Syndrome sérotoninergique

En 2011,¹³ la FDA alerte sur le risque de syndrome sérotoninergique (fièvre, agitation, tremblements, altération de l'état mental) lors de l'administration concomitante de linézolide et de médicaments psychiatriques sérotoninergiques (tableau 2).¹³ Une méta-analyse de 20 études de phases III et IV a montré que le risque de syndrome sérotoninergique est faible (< 1%) même en cas d'administration concomitante de linézolide avec des agents sérotoninergiques.¹⁴ Une utilisation précautionneuse est toutefois conseillée dans ce cas de figure.

En résumé, un contrôle de la formule sanguine hebdomadaire est indiqué chez les patients présentant un risque de saignement, une myélosuppression préexistante, une administration concomitante de médicaments qui provoquent une myélosuppression et pour ceux qui nécessitent > 2 semaines de traitement. Chez les patients avec une insuffisance rénale, la surveillance de la concentration résiduelle de linézolide peut être utilisée pour optimiser le dosage. Enfin, en cas de traitement prolongé (> 4 semaines), un suivi ophtalmologique et un dépistage périodique de la neuropathie périphérique et de l'acide lactique sont indiqués.

TABLEAU 1		Score pronostique pour le risque de toxicité du linézolide	
Variable	Valeur	Score	Risque de toxicité hématologique
Taux plaquettaire < 90 000/mm ³	8	Faible: 0-4 points	6%
Insuffisance rénale	2	Intermédiaire: 5-10 points	30%
Insuffisance hépatique modérée à sévère	2	Élevé: > 10 points	76,5%
Maladie cérébrovasculaire	2		

(Adapté de Gonzalez-Del Castillo et coll.)¹²

TABLEAU 2		Médicaments impliqués dans le syndrome sérotoninergique au linézolide
-----------	--	-----------------------------------------------------------------------

ISRS: inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine; ISRN: inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline; ATC: antidépresseurs tricycliques.

Famille des médicaments	Molécule
ISRS	Paroxétine, fluoxétine, sertraline, citalopram
ISRN	Venlafaxine, duloxétine
ATC	Amitriptyline
Autres médicaments psychiatriques	Trazodone, mirtazapine, bupropion

MÉTRONIDAZOLE

Le métronidazole est un antibiotique de la classe des nitroimidazolés. C'est le traitement de choix des infections à bactéries anaérobies. Il est aussi utilisé lors d'infections à protozoaires (amibiases, giardiasis) et pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*. Le métronidazole est le plus souvent administré par voie orale étant donné son excellente biodisponibilité.

Les EI les plus fréquents sont les symptômes gastro-intestinaux (1-10%), tels que nausées, anorexie, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et goût métallique. Nous allons détailler ci-après des EI qui touchent les systèmes nerveux périphérique et nerveux central.^{15,16}

Toxicité neurologique

La toxicité du métronidazole sur le système neurologique périphérique se présente sous la forme de polyneuropathie. Dans une étude prospective qui a évalué ses effets secondaires chez 17 patients, 35% ont développé une neuropathie, généralement distale et sensitive. Dans la majorité des cas, cette atteinte survenait à des doses cumulées supérieures à 20 g.¹⁷ Dans une étude randomisée de 35 patients évaluant l'ajout du métronidazole au traitement antituberculeux, la moitié des patients sous métronidazole ont présenté une polyneuropathie périphérique versus seulement 12% dans le bras placebo, ce qui a motivé l'arrêt précoce de l'étude.¹⁸ Ces neuropathies s'améliorent généralement à l'arrêt du traitement, mais le plus souvent de manière lente et partielle.

La toxicité sur le système nerveux central est plus rare et a été décrite dans des rapports de cas sous la forme de crises convulsives, d'encéphalopathie ou de syndrome cérébelleux. Ces atteintes ne sont pas corrélées au taux sérique du métronidazole, mais il semble qu'une dose cumulée élevée est un facteur de risque sans qu'il n'y ait de seuil déterminé.¹⁹ La neurotoxicité cérébelleuse (ataxie, dysarthrie) se présente généralement de manière symétrique et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est évocatrice, avec un hypersignal en T2 Flair au niveau des noyaux cérébelleux.^{20,21} L'évolution clinique est favorable à l'arrêt du traitement, avec une régression complète et rapide de la symptomatologie.

En résumé, en cas d'apparition de signes neurologiques centraux ou périphériques en cours de traitement par métronidazole, il est primordial d'évoquer la toxicité à ce traitement et de le suspendre au plus vite.

NITROFURANTOÏNE

La nitrofurantoïne est un antibiotique bactéricide administré par voie orale, de la classe des nitrofuranes.²² Elle est utilisée pour traiter les infections du tractus urinaire (ITU) basses non compliquées et pour la prévention des ITU basses récurrentes (ITU ≥ 3 ×/an ou ITU ≥ 2 durant les 6 derniers mois).²² En prophylaxie, elle peut être prescrite de manière discontinue («pill in the pocket», postcoïtale) ou au long cours en cas d'ITU fréquentes (≥ 1 ×/mois).²⁴

Les EI non sévères consistent en des nausées, vomissements, prurit et céphalées.²⁵ Parmi les EI sévères, les atteintes pulmonaires, hépatiques et hématologiques sont les plus fréquentes.^{26,27} Une méta-analyse incluant 3052 patients de 26 essais contrôlés et 16 cohortes conclut à la rareté des EI sévères dus à la nitrofurantoïne (0,02-1,5/1000 utilisateurs) et à l'absence d'EI sévères en cas d'utilisation de ≤ 14 jours.²⁶

Toxicité hépatique et pulmonaire

Les EI hépatiques et pulmonaires sont plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans.^{22,27} L'incidence des EI pulmonaires sévères augmente avec la durée d'utilisation, notamment lorsque la nitrofurantoïne est utilisée plus de 14 jours (0,04/1000 utilisateurs pour une durée ≤ 1 mois, 1,2-1,7/1000 pour une durée > 4 mois).^{27,28} Les EI pulmonaires et hépatiques sévères sont classés en formes aiguë et chronique en fonction des manifestations clinico-biologiques (**tableau 3**).^{22,28,29}

En résumé, les EI sévères de la nitrofurantoïne sont rares mais ils doivent être reconnus. Le rapport bénéfice-risque reste en faveur d'une utilisation de la nitrofurantoïne pour autant que celle-ci se fasse selon les recommandations.^{24,25} En cas d'utilisation de la nitrofurantoïne pour la prophylaxie des ITU, une réévaluation régulière (tous les 3-6 mois) de l'indication de la prophylaxie doit être faite.

FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones combinent une excellente biodisponibilité et une pénétration dans les tissus avec un large spectre

d'activité. Elles constituent environ 12% de la consommation ambulatoire d'antibiotiques en Suisse et dans le monde.³⁰ Leur profil de sécurité est généralement bon, les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées) et neurologiques (céphalées, troubles du sommeil) étant les EI les plus fréquents.

En janvier 2018 et février 2019, Swissmedic, suivant l'exemple des agences des médicaments américaine (FDA) et européenne (EMA), a averti les prescripteurs de l'existence d'EI persistants potentiellement irréversibles, l'anévrisme et la dissection aortique.^{31,32} Nous discutons ci-après d'EI sélectionnés. La neuropathie périphérique et l'hypoglycémie ne seront pas traitées.

Fluoroquinolone-associated disability syndrome (FQAD)

Il s'agit d'une entité mal définie avec présentation très variable et peu de données dans la littérature scientifique, ayant fait l'objet d'une communication par la FDA et l'EMA.³³

Les patients décrivent des EI chroniques et invalidants (fatigue, troubles de concentration, douleurs) après un traitement par fluoroquinolones (dans certains cas même après utilisation topique). Toutefois, il est souvent difficile d'établir un lien de causalité entre les quinolones et les effets rapportés. Des investigations plus détaillées sont nécessaires.

Tendinopathie et arthropathie

L'incidence de la tendinopathie aux fluoroquinolones est estimée entre 2 à 5 cas par 10000 prescriptions, avec la moitié des tendinopathies compliquées par rupture de tendon.^{34,35} Cet EI peut survenir rapidement (heures) après la première

TABLEAU 3 Effets indésirables de la nitrofurantoïne

Toxicité pulmonaire	Aiguë	Subaiguë – chronique
Incidence: 0,2-1,5/1000 utilisateurs	Incidence: 0,13-0,9/1000	Incidence: 1,3/1000
	Majorité des cas	Minorité des cas
	Mécanisme d'hypersensibilité	Mécanisme toxique (hypersensibilité)
	Apparition brutale En moyenne 8 jours après le début d'exposition	Apparition progressive 1 à 6 mois (> 12 mois) après le début d'exposition Indépendante de l'atteinte aiguë
	Fièvre (80%), toux (66%), dyspnée (35%)	Dyspnée (70%), toux (60%), asthénie (40%)
	Éosinophilie (80% cas)	Éosinophilie (rare)
	Infiltrats radiologiques aspécifiques	Infiltrats radiologiques aspécifiques (fibrose) Fibrose: forme chronique la plus fréquente si prise au long cours
	Pronostic: régression rapide, le plus souvent complète en 2 à 3 semaines après l'arrêt	Pronostic: régression progressive, partielle/totale dès quelques semaines ou mois après l'arrêt
Toxicité hépatique	Aiguë	Chronique
Incidence: 0,12-0,7/1000 utilisateurs	Apparition < 6 mois après l'initiation du traitement	Apparition > 6 mois après l'initiation du traitement
	Mécanisme toxique ou immunologique	Mécanisme toxique ou immunologique
	Fièvre (28-65%), rash (12-59%), ictère (~45%), inconfort abdominal (~20%)	Fièvre (0-24%), rash (0-3%), ictère (~70%), inconfort abdominal (18-31%)
	Éosinophilie (16-47%)	Éosinophilie (9-23%)
	Perturbation des tests hépatiques, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire	Perturbation des tests hépatiques, cirrhose, insuffisance hépatocellulaire

prise, mais aussi jusqu'à plusieurs semaines ou mois après la fin du traitement (90% ≤ 1 mois). La grande majorité (> 90%) concerne le tendon d'Achille. Les facteurs de risque sont l'utilisation de stéroïdes systémiques et l'exercice physique.^{36,37} Dans la majorité des cas, la rémission survient dans les 2 mois.

QT long et torsade de pointes

Une méta-analyse de 13 études montre un odds ratio (OR) d'arythmie de 1,85 (IC 95%: 1,22-2,81) et de mortalité de 1,71 (IC 95%: 1,39-2,09) comparé à d'autres antibiotiques ou aucun traitement antibiotique.³⁸ Il semble que la moxifloxacin soit associée à un risque plus élevé que d'autres quinolones.^{38,39} Chez des patients avec autres facteurs de risque de QT long (hypokaliémie, traitement concomitant connu pour prolonger l'intervalle QT comme les antiarythmiques des classes IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides et les antipsychotiques), les fluoroquinolones sont à éviter si possible. En cas d'utilisation de quinolones, il s'agit d'effectuer un ECG avant et quelques jours après l'introduction de l'antibiotique.

Anévrisme de l'aorte

Une méta-analyse d'études observationnelles portant sur plus de 940 000 patients montre un risque augmenté d'anévrisme aortique lié à l'utilisation des quinolones avec un OR de 2,04 (IC 95%: 1,67-2,48).⁴⁰ Swissmedic informe que «chez les patients présentant un risque d'anévrisme et de dissection aortique, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice-risque». Parmi les facteurs de risque listés figurent l'hypertension artérielle et l'athérosclérose; par conséquent cette précaution s'appliquera à beaucoup de patients. Le risque absolu reste probablement faible avec un *number needed to harm* (NNH) large.

En résumé, des EI rares graves sont décrits et nécessitent une évaluation individualisée du rapport bénéfice-risque, particu-

lièrement chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. Ces EI et l'impact majeur des quinolones sur la résistance antimicrobienne^{41,42} font que leur utilisation doit rester limitée à des indications bien précises.

CONCLUSION

Les antibiotiques sont des médicaments précieux qui doivent être utilisés avec parcimonie. Leur utilisation est liée à des EI entraînant une augmentation de la morbidité et à un accroissement de la résistance aux antibiotiques.

Tout patient sous antibiotique doit être averti des EI attendus et une évaluation médicale est recommandée chez ceux sous antibiothérapie de longue durée (> 2 semaines). Tout EI suspecté ou confirmé doit être déclaré auprès de Swissmedic⁴³ et être consigné dans le dossier médical. En cas d'EI, il est justifié de stopper l'antibiotique concerné et d'envisager une alternative.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une utilisation prolongée du linézolide nécessite un contrôle hebdomadaire de la formule sanguine
- En cas d'apparition de signes neurologiques centraux ou périphériques en cours de traitement par métronidazole, il faut évoquer une neurotoxicité
- Des effets indésirables (EI) pulmonaires et hépatiques sont décrits pour la nitrofurantoïne, notamment si elle est utilisée pendant > 2 semaines
- L'utilisation des fluoroquinolones peut être associée à des EI graves et potentiellement irréversibles tels que la tendinopathie et l'anévrisme/dissection aortique

1 Ackroyd-Stolarz S, Hartnell N, Mackinnon NJ. Demystifying medication safety: making sense of the terminology. *Res Social Adm Pharm* 2006;2:280-9.
 2 Sultana J, Cutroneo P, Trifiro G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother* 2013;4(Suppl. 1):S73-7.
 3 Wasserfallen J, Livio F, Buclin T, et al. Rate, type, and cost of adverse drug reactions in emergency department admissions. *Eur J Intern Med* 2001;12:442-7.
 4 Raofi S, Schappert SM. Medication therapy in ambulatory medical care: United States, 2003-04. *Vital Health Stat* 13 2006;1-40.
 5 Shallcross L, et al. «Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records.» *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1818-24.
 6 **Comte D, Petitpierre S, Spertini F, Bart PA. Allergie aux β-lactamines. *Rev Med Suisse* 2012;8:836-42.
 7 *Hashemian SMR, Farhadi T, Ganjparvar M. Linezolid: a review of its proper-

ties, function, and use in critical care. *Drug Des Devel Ther* 2018;12:1759-67.
 8 Li Y, Xu W. Efficacy and safety of linezolid compared with other treatments for skin and soft tissue infections: a meta-analysis. *Biosci Rep* 2018;38.
 9 *Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2723-6.
 10 *Wu VC, Wang YT, Wang CY, et al. High frequency of linezolid-associated thrombocytopenia and anemia among patients with end-stage renal disease. *Clin Infect Dis* 2006;42:66-72.
 11 Matsumoto K, Takeshita A, Ikawa K, et al. Higher linezolid exposure and higher frequency of thrombocytopenia in patients with renal dysfunction. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:179-81.
 12 Gonzalez-Del Castillo J, Candel FJ, Manzano-Lorenzo R, et al. Predictive score of haematological toxicity in patients treated with linezolid. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1511-7.
 13 www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-

availability/fda-drug-safety-communication-serious-cns-reactions-possible-when-linezolid-zyvox-given-patients.
 14 Butterfield JM, Lawrence KR, Reisman A, et al. Comparison of serotonin toxicity with concomitant use of either linezolid or comparators and serotonergic agents: an analysis of Phase III and IV randomized clinical trial data. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:494-502.
 15 *Toumi S, Hammouda M, Essid A, et al. [Metronidazole-induced reversible cerebellar lesions and peripheral neuropathy]. *Med Mal Infect* 2009;39:906-8.
 16 *Arora N, Wasti KP, Babbar N, et al. Neurological complications during treatment of liver abscess: think of metronidazole toxicity. *Trop Doct* 2020;49:475520903651.
 17 Kapoor K, Chandra M, Nag D, et al. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19:83-8.
 18 Carroll MW, Jeon D, Mountz JM, et al. Efficacy and safety of metronidazole for pulmonary multidrug-resistant tuberculo-

sis. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3903-9.
 19 Ito H, Maruyama M, Ogura N, et al. Reversible cerebellar lesions induced by metronidazole therapy for helicobacter pylori. *J Neuroimaging* 2004;14:369-71.
 20 Lefkowitz A, Shadowitz S. Reversible cerebellar neurotoxicity induced by metronidazole. *CMAJ* 2018;190:E961.
 21 Sarna JR, Brownell AK, Furtado S. Cases: Reversible cerebellar syndrome caused by metronidazole. *CMAJ* 2009;181:611-3.
 22 **Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, et al. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2456-64.
 23 Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinicopathological study of 52 reported cases. *Hepatology* 1988;8:599-606.
 24 **www.sginf.ch/files/traitement_des_infections_urinaires_simples.pdf
 25 *Muller AE, Verhaegh EM, Harbarth S, Mouton JW, Huttner A. Nitrofurantoin's

efficacy and safety as prophylaxis for urinary tract infections: a systematic review of the literature and meta-analysis of controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:355-62.

26 Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, et al. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980;69:733-8.

27 Claussen K, Stocks E, Bhat D, Fish J, Rubin CD. How Common Are Pulmonary and Hepatic Adverse Effects in Older Adults Prescribed Nitrofurantoin? *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1316-20.

28 Kabbara WK, Kordahi MC. Nitrofurantoin-induced pulmonary toxicity: A case report and review of the literature. *J Infect Public Health* 2015;8:309-13.

29 Syed H, Bachuwa G, Upadhya S, Abed F. Nitrofurantoin-induced interstitial pneumonitis: albeit rare, should not be missed. *BMJ Case Rep* 2016;2016.

30 Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, et al. Global increase and geographic

convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E3463-70.

31 www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication-hpc/hpc-systemisch-angewendete-fluorochinolone.html.

32 www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/health-professional-communication-hpc/hpc-systemisch_inhalativ_fluorochinolone.html.

33 Shallcross L, et al. Antibiotic prescribing frequency amongst patients in primary care: a cohort study using electronic health records. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1818-24.

34 Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*

1996;41:277-84.

35 Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med* 2012;125:1228 e23-e28.

36 *Bidell MR, Lodise TP. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy* 2016;36:679-93.

37 *van der Vlist AC, Breda SJ, Oei EHG, Verhaar JAN, de Vos RJ. Clinical risk factors for Achilles tendinopathy: a systematic review. *Br J Sports Med* 2019;53:1352-61.

38 *Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, et al. Fluoroquinolones and Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis and Network Meta-analysis. *Drug Saf* 2019;42:529-38.

39 Khan F, Ismail M, Khan Q, Ali Z. Moxifloxacin-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*

2018;17:1029-39.

40 Noman AT, Qazi AH, Alqasrawi M, et al. Fluoroquinolones and the risk of aortopathy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2019;274:299-302.

41 de Lastours V, Fantin B. Impact of fluoroquinolones on human microbiota. Focus on the emergence of antibiotic resistance. *Future Microbiol* 2015;10:1241-55.

42 Dingle KE, Didelot X, Quan TP, et al. Effects of control interventions on *Clostridium difficile* infection in England: an observational study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:411-21.

43 www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/medicaments-a-usage-humain/surveillance-du-marche/pharmacovigilance/formulaires.html.

* à lire
** à lire absolument

Les meilleurs pronostics pour votre famille.

Vous êtes dans la force de l'âge, réalisez vos objectifs et fondez une famille. Prémunissez-vous contre la perte de gain et assurez votre avoir de vieillesse afin de garantir un avenir radieux à vos proches. Faites le check-up épargne: **va-cooperative.ch**



Couverture du risque



Prévoyance

Assurance des Médecins Suisses
société coopérative

Une prévoyance sûre.
Depuis 1926.

Partenaire de

les **Assureurs-médecins**
complet, sans souci, assuré

Risques infectieux des nouveaux biologiques immunosuppresseurs: quelles prophylaxies et quand?

Drs LAURENCE ROCHAT STETTLER^a, AUDE NGUYEN^b, Prs ORIOL MANUEL^a et CHRISTIAN VAN DELDEN^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 724-30

Les traitements biologiques sont une révolution dans la prise en charge de nombreuses pathologies et leur développement, marqué par la mise sur le marché de nombreux nouveaux biologiques, met au défi les praticiens dans l'évaluation du risque de complications infectieuses. Une évaluation rigoureuse est requise avec l'introduction de prophylaxies, de vaccinations ou d'un suivi clinique spécifique.

Infectious risks of new immunosuppressive biologicals: which prophylaxis and when?

Biological treatments are a revolution in the management of many diseases and their development, with the marketing of many new biologics, challenges practitioners in assessing the risk of infectious complications. A rigorous evaluation is required with the introduction of prophylaxis, vaccinations or specific clinical monitoring.

INTRODUCTION

Les infections constituent une cause importante de morbidité et de mortalité des patients sous immunosuppresseurs. Suite à l'arrivée continue sur le marché de nouveaux biologiques immunosuppresseurs, la prévention et la gestion des complications infectieuses associées à ces thérapies sont un défi médical. L'exposition à certains pathogènes, ainsi que l'immunosuppression induite tant par le biologique que par des comorbidités (état nutritionnel, diabète, insuffisance rénale...) sont des paramètres à prendre en compte dans l'évaluation du risque infectieux.¹ De plus, certains biologiques sont régulièrement donnés en combinaison, et l'évaluation du risque infectieux spécifique à chaque molécule reste difficile. On parle alors de «l'état global d'immunosuppression» associé à l'effet cumulatif de chaque médicament. Malheureusement, aucun biomarqueur ne nous permet actuellement d'estimer le risque infectieux d'un patient donné, afin d'individualiser les mesures de prévention.

Cet article a pour objectif de faire le point sur les recommandations en matière de dépistage et de prophylaxie pour plusieurs classes de biologiques. Ces dernières sont tirées des recommandations édictées par le groupe d'études sur les infections chez les patients immunocompromis (ESGICH)

^aService des maladies infectieuses et Centre de transplantation d'organes, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14
laurence.rochat-stettler@chuv.ch | aude.nguyen@hcuge.ch
oriol.manuel@chuv.ch | christian.vandelden@hcuge.ch

affilié à la Société européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses (ESCMID) (**tableau 1**).²

BIOLOGIQUES CIBLANT CONTRÔLE IMMUNITAIRE, ADHÉSION CELLULAIRE, SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE ET PROTÉASOME³

Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab)

Les immunoglobulines (IgE) monoclonales ciblant les récepteurs PD-1 et l'antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique (CTLA-4) bloquent l'activation des lymphocytes T. Ces traitements ne sont pas susceptibles d'augmenter le risque infectieux en dehors de leur association avec des glucocorticoïdes (GC), des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), ou des chimiothérapies cytotoxiques. Dans ces cas, des pneumocystoses et réactivations de tuberculose latente ont été décrites. Les recommandations pour les prophylaxies sont équivalentes à celles qui prévalent lors de l'administration de GC rappelées dans le **tableau 1**.

Inhibiteurs de l'adhésion cellulaire (natalizumab, védolizumab)

Les intégrines jouent un rôle important dans l'adhésion des leucocytes. L'inhibition de ces interactions moléculaires empêche la transmigration des leucocytes à travers l'endothélium vers les tissus et inhibe le recrutement de cellules immunitaires. Du fait de l'altération du nombre de cellules immunitaires dans le LCR induit par le natalizumab, le risque d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est fortement majoré. La LEMP est la conséquence de l'infection par le polyomavirus JC (JCV) des oligodendrocytes de la substance blanche. Le risque de LEMP semble négligeable dans le cas d'une sérologie IgG négative pour le JCV. La recherche d'anticorps anti-JCV doit par conséquent être effectuée avant l'initiation du traitement et être répétée tous les 6 mois chez les patients séronégatifs. Il est également recommandé de procéder à une imagerie tous les 6 mois. Aucun cas n'a été décrit chez les patients recevant du védolizumab pour une maladie inflammatoire de l'intestin.

Modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate (fingolimod)

Le fingolimod induit une diminution soutenue du nombre de lymphocytes T circulants en séquestrant les lymphocytes

TABLEAU 1 Risques infectieux selon les classes de biologiques et mesures préventives

ABL: Abelson; AHAI: anémie hémolytique auto-immune; AJI: arthrite juvénile idiopathique; AJIS: arthrite juvénile idiopathique systémique; Bcl: B-cell Lymphoma 2; BCR: Breakpoint Cluster Region; BPCO: bronchopneumopathie obstructive; CCR: carcinome à cellules rénales; CCR4: CC Chemokine Receptor 4; CETC: carcinome épidermoïde de la tête et du cou; CG/JOG: carcinome gastrique ou jonction œsogastrique; CHC: carcinome hépatocellulaire; CPNPC: cancer bronchique non à petites cellules; CRC: carcinome colorectal; CTLA: Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4 – antigène 4 du lymphocyte T cytotoxique; CU: carcinome urothélial; EGFR/HER1: Epidermal Growth Factor Receptor – récepteur du facteur de croissance épidermique; FMF: fièvre méditerranéenne familiale; GPA: granulomatose avec polyangéite; GC: glucocorticoïdes; GIST: Gastro Intestinal Stromal Tumour – tumeurs stromales gastro-intestinales; HPN: hémoglobinurie paroxystique nocturne; HSV: *Herpès Simplex Virus* – virus herpès simplex; IgE: immunoglobulines; IL: interleukines; IP: inhibiteurs du protéasome; IRM: imagerie par résonance magnétique; JAK: Janus Kinase; LAGC T: lymphome anaplasique à grandes cellules T; LCM: lymphome à cellules du manteau; LED: lupus érythémateux disséminé; LEMP: leucoencéphalopathie multifocale progressive; LDGCB: lymphome diffus à grandes cellules B; LHC: lymphome de Hodgkin classique; LLA: leucémie lymphoblastique aiguë; LLC: leucémie lymphoïde chronique; LLTA: leucémie-lymphome T de l'adulte; LMA: leucémie myéloïde aiguë; LMC: leucémie myéloïde chronique; LNH: lymphome non hodgkinien; MM: myélome multiple; mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin; MW: Morbus Waldenström; PD-1: Programmed cell Death-1 – PD-L1: Programmed cell Death-Ligand 1; PR: polyarthrite rhumatoïde; PTI: purpura thrombocytopénique immunologique; RCUH: rectocolite ulcéro-hémorragique; SEP: sclérose en plaques; SHU: syndrome hémolytique et urémique; SLAMF: SLAM Family Member 7; SM: syndrome myélodysplasique; TBC: tuberculose; TSGI: tumeur stromale gastro-intestinale; TOS: transplantation d'organe solide; VGEF: Vascular Endothelial Growth Factor – facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; VPH: virus du papillome humain; VZV: *Varicella Zoster Virus* – virus varicelle-zona.

(P): prophylaxie indiquée; ND: non déterminé.

Vaccination standard selon le calendrier de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP): www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf.

Cibles	Agents	Indications	Risque majeur d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
Glucocorticoïdes										
Récepteur nucléaire/cytoplasmique des CG	Prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, dexaméthasone, bétaméthasone	<i>Polymyalgia rheumatica</i> , PR, LED, sarcoïdose, vasculite, connectivite, pemphigus, psoriasis, asthme, BPCO, fibrose interstitielle, PTI, AHAI, lymphome, MM, maladie de Crohn, RCUH, TOS	Majoré si GC ≥ 20 mg prednisone/j pendant ≥ 21 j	Oui HSV/VZV (P)	Non	Oui (P)	Oui (P) si GC ≥ 20 mg prednisone/j pendant ≥ 1 mois	Oui	Standard, contre la grippe, le pneumocoque et la varicelle si pas d'antécédents connus de zona (patients ≥ 60 ans)	Dépistage anguillulose si séjour en zone d'endémie et/ou éosinophilie Risque augmenté d'aspergillose si GC ≥ 1,25 mg prednisone/kg/j pendant ≥ 1 mois
Inhibiteurs des points de contrôle immunitaires, inhibiteurs de l'adhésion cellulaire, modulateurs des récepteurs à la sphingosine-1-phosphate et les IP										
PD-1 PD-L1	Nivolumab, pembrolizumab, atézolizumab	Mélanome, CPNPC, CCR, LHC, CETC, CRC, CU, CG/JOG	Majoré si GC ou anti-TNFα	Non	ND	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard si + GC: cf. vaccinations complémentaires listées sous GC	
CTLA 4	Ipilimumab	Mélanome	Majoré si GC ou anti-TNFα	Non	ND	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard	Cas décrit de LEMP
LFA-3/CD2	Aléfacept	Psoriasis	Mineur (parfois lymphopénie CD4 transitoire)	Non	ND	Non	Non	Non	Standard	Surveiller les lymphocytes CD4
α intégrines	Natalizumab, védolizumab	SEP, maladie de Crohn, psoriasis	Majeur avec le natalizumab, risque de LEMP	Non	ND	Non	Non	Non	Standard	Recherche d'anticorps anti-JC virus à répéter tous les 6 mois chez patients séronégatifs + IRM cérébrale tous les 6 mois
Sphingosine-1-phosphate	Fingolimod	SEP	Modéré (lymphopénie prolongée avec risque VZV)	Oui HSV/VZV (P) aciclovir si + fingolimod ou GC	ND	Non	Non	Non	Standard, varicelle si pas d'antécédents connus	
Protéasome	Bortézomib, carfilzomib	MM, LCM réfractaire	Majeur (VZV, infections respiratoires)	Oui VZV (P)	ND	Oui (P)	Non (P) si MM + GC à haute dose et durée prolongée	Non	Standard, contre la grippe, le pneumocoque et la varicelle si pas d'antécédents connus	
Molécules solubles immunes – Agents anti-TNFα										
TNFα	Infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab	Maladie inflammatoire de l'intestin, PR, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, AJI, hidradénite suppurative, uvéite, RCUH	Oui (possibles infections sévères, par exemple <i>Listeria</i>)	Oui VZV (P)	Non	Oui (P)	Non (P) si patient âgé, maladie pulmonaire, leuco-lymphopénie, GC	Oui	Pneumocoque, grippe, varicelle si pas d'antécédents connus Vaccins vivants contre-indiqués; commencer le traitement (2)-4 semaines après la vaccination	
Molécules effectrices immunes solubles: IL, IgE et autres										
IL-1	Anakinra, canakinumab, rilonacept	PR, AJIS, FMF	Modéré (patients âgés, diabétiques)	Non	Non	Non	Non	Incertain	Standard	Évaluation du statut immunitaire (sous-population lymphocytaire, Ig, complément)
IL-5	Mépolizumab, reslizumab	Asthme éosinophilique	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	

Cibles	Agents	Indications	Risque majoré d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
IL-6	Tocilizumab, siltuximab	PR, AJI, arthrite à cellules géantes	Modéré	Oui VZV (P)	Non	Oui (P)	Non	Oui	Standard	Évaluation du statut immun (sous-population lymphocytaire, Ig, complément)
IL 12/23	Ustékinumab	Psoriasis, maladie de Crohn	Mineur	Non (faible)	Non	Oui (P)	Non	Oui (P)	Standard	
IL 17	Sécukinumab, ixékizumab	Psoriasis, spondylarthrite ankylosante	Mineur (candidose muco-cutanée)	Non	Non	Non	Non	Oui (faible)	Standard	
IgE	Omalizumab	Asthme allergique, urticaire chronique spontanée	Mineur (infections parasitaires, voyage en régions endémiques, migrants)	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Recherche de parasites (selles), dépistage pour <i>S. stercoralis</i>
C5	Éculizumab	HPN, SHU atypique	Majeur pour les infections à <i>N. meningitidis</i> et <i>N. gonorrhoea</i>	Non	Non	Non	Non	Non	Vaccination contre le méningocoque 2 à 4 semaines avant le traitement (rappel tous les 5 ans) et contre le pneumocoque	Prophylaxie antibiotique (pénicilline V ou ciprofloxacine) pendant 4 semaines minimum (vaccination complète)
Antigènes de surface lymphocytaires et myéloïdes										
CD19	Blinatumomab, inébilizumab	LLA	Non	ND	Non	Oui (P)	Oui	Non	Standard	(neutropénie, hypogammaglobulinémie)
CD20	Rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, ocrélizumab	LDGCB, LNH ou lymphome folliculaire, LLC, PR, GPA, SEP, PTI	Modéré (infections respiratoires)	Oui VZV (P) selon traitement concomitant	ND	Oui (P)	Oui (P) si + GC	Oui	Standard (abolition de la réponse vaccinale pendant > 6 mois)	LEMP, entérovirus, VHC
CD52	Alemtuzumab	LLC, SEP	Oui (dose dépendante)	Oui, selon le dosage	Oui, selon le dosage	Oui (P)	Oui (P) selon le dosage	Oui	Standard	VPH annuel, conseils hygiéno-diététiques, toxoplasmose, <i>Listeria</i>
CD22	Épratuzumab, inotuzumab	LLA B réfractaire, LDGBC réfractaire, LNH	Non	Non	Non	ND (P)	Possible (P) si + GC	Non	Standard	
CD30	Brentuximab	LHC, réfractaire, LAGC T	Risque de neutropénie	ND (P)	Oui	Oui (P)	ND (P)	ND	Standard	Risque de LEMP
CD33	Gemtuzumab	LMA	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
CD38	Daratumumab	MM réfractaire	Risque de neutropénie	Oui VZV (P)	Non	Possible (P) si + GC	Possible (P) si + GC	ND	Standard, grippe	
CD40	Dacétuzumab	LDGCB, MM, LLC	Risque de neutropénie	Possible	Possible	ND	Possible (P)	ND	Standard	Infections opportunistes: PCP, CMV, fongique, protozoaire
SLAMF (CD319)	Élotuzumab	MM préalablement traité	Oui (lymphopénie)	Oui VZV (P)	Non	ND (P)	Possible (P) si + GC	ND	Standard	
CCR4	Mogalizumab	LLTA réfractaire, lymphome cutané T	Oui (lymphopénie)	ND (P)	Oui	Oui (P)	ND (P)	ND	Standard	
Voies de signalisation intracellulaires										
Tyrosine kinase BCR-ABL	Imatinib, dasatinib, nilotinib	LMC, LLA, SM, syndrome hyperéosinophilique et/ou leucémie à éosinophiles, TSGI, mastocytose	Modéré	Oui VZV (dasatinib) (P)	Oui (dasatinib)	Oui (dasatinib) (P)	Non	Oui (dasatinib)	Standard	(P) si autres facteurs de risque
Kinase BRAF et MEK	Vémurafénib	Mélanome, CPNPC, carcinome thyroïdien	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
Tyrosine kinase de Bruton	Ibrutinib	LLC, MW, LCM	Modéré	Non	Non	Non	Oui (P) si LLC réfractaire ou récidivante, GC ou analogues des purines	Non	Standard	LEMP, infection fongique invasive (<i>Aspergillus</i> , <i>mucor</i>) surtout si neutropénie (P)
Phosphatidylinositol-3-kinase	Idélalisib, buparlisib	LLC réfractaire, lymphome folliculaire	Majeur	Non	Oui (idélalisib)	Non	Oui (P)	Oui (idélalisib) (P)	Standard	Hépatotoxicité, colite, pneumonite
Bcl-2	Vénétoclax	LLC	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
JAK	Ruxolitinib, tofacitinib	Polycythémie vraie, myélofibrose, PR	Majeur	Oui VZV (P) si + GC	Oui (ruxolitinib)	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui (tofacitinib)	Standard	

Cibles	Agents	Indications	Risque majoré d'infections (en général)	Risque lié à					Vaccinations	Autres
				HSV/VZV	CMV	VHB	<i>P. jiroveci</i>	TBC		
mTOR	Sirrolimus, évérolimus	TOS, CCR, carcinome du sein, tumeurs neuroendocriniennes	Majeur	Oui VZV (P) si + GC	Non	Oui (P)	Non (P) si + GC	Oui	Standard	
Récepteurs de surface cellulaire et voies de signalisation associées										
VEGF	Bévacizumab, panitumab, aflibercept	CRC, cancer du sein, CPNPC, CCR, cancer gynécologique	Associé à une neutropénie	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Perforation gastro-intestinale
EGFR/HER1	Cétuximab	CRC (sans mutation RAS), CETC	Associé à neutropénie et atteinte cutanée	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	Soins dermatologiques, antibiothérapie systémique en cas de rash sévère ou de surinfection
ErbB2/HER2	Trastuzumab	Cancer du sein ou gastrique HER2 positif	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Standard	
VEGFR2	Sorafénib, sunitinib, pazopanib	CRC, CG, CPNPC, CCR, CHC, GIST, cancer de la thyroïde, sarcome CPNPC								
Tyrosine kinase EGFR, ErbB, ErbB2	Erlotinib, gefitinib, afatinib	Cancer pancréatique								

dans les organes lymphoïdes par le biais d'une action antagoniste sur les récepteurs à la sphingosine-1-phosphate. Les infections les plus fréquemment décrites avec ce traitement sont les infections aux virus herpès simplex (HSV) et *Varicella Zoster* (VZV). Ainsi, les patients VZV séronégatifs appelés à recevoir ce traitement devraient être vaccinés contre la varicelle. L'indication à une vaccination contre le zona est encore débattue. Une prophylaxie par aciclovir devrait être proposée aux patients recevant concomitamment le fingolimod et de hautes doses de GC.

Inhibiteurs du protéasome (bortézomib, carfilzomib, ixazomib)

Les inhibiteurs du protéasome (IP) entraînent un arrêt du cycle cellulaire et une déplétion de lymphocytes T. L'utilisation des IP est associée à un risque de réactivation virale, notamment du VZV, et lorsqu'il est associé à d'autres thérapies immunosuppressives des infections opportunistes. Une prophylaxie de valaciclovir est indiquée chez les patients VZV séropositifs pendant le traitement d'induction et jusqu'à 4 semaines après son arrêt. Les patients VZV séronégatifs devraient être vaccinés au moins 1 mois avant l'initiation du traitement par IP. Une vaccination contre le pneumocoque (vaccin conjugué 13-valent) est recommandée 4 à 6 semaines avant l'initiation du traitement, ainsi qu'une vaccination annuelle contre la grippe.

AGENTS ANTI-TNF α

Infliximab, étanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab^{4,5}

L'inhibition du TNF α augmente le risque d'infections causées par des germes intracellulaires et des infections latentes chroniques. Les différents anti-TNF α sur le marché se distinguent par leur capacité à fixer les formes solubles et transmembranaires du TNF α ; plus l'affinité pour le TNF α est forte, plus le risque infectieux est élevé.

La plupart des infections surviennent dans les trois premiers mois du traitement, incluant infections des voies respiratoires supérieures et des tissus mous. Le traitement d'infliximab peut également se compliquer de pneumocystose, légionellose et listériose. Une vaccination contre le pneumocoque et la grippe saisonnière est recommandée. La réactivation d'une tuberculose latente constitue la complication infectieuse la plus sérieuse associée aux traitements par anti-TNF α . Un dépistage avant l'instauration du traitement et, le cas échéant, une prophylaxie secondaire sont requis. Les médicaments conseillés sont la rifampicine pendant 4 mois ou l'isoniazide pendant 9 mois. Des cas de réactivation d'hépatite B, surtout chez des patients porteurs de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), sont décrits sous anti-TNF α . Un dépistage de l'hépatite B avant l'initiation du traitement et, le cas échéant, une prophylaxie antivirale sont requis. Des cas isolés de cryptococcose et d'histoplasmose ont été décrits chez des patients sous infliximab, mais une prophylaxie antifongique n'est pas recommandée. À noter que l'administration de vaccins vivants ou vivants atténués (varicelle, fièvre jaune, rougeole-oreillons-rubéole (ROR)) est contre-indiquée pendant la durée du traitement. Si les patients ne sont pas immunisés efficacement, ces vaccins doivent être proposés avant d'initier l'anti-TNF α ou 3 à 6 mois après l'arrêt de ce dernier.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES INTERLEUKINES (IL), LES IGE ET LES FACTEURS DU COMPLÉMENT⁶

Anakinra, canakinumab et riloncept

L'activation du récepteur de l'IL-1 conduit au recrutement des neutrophiles et à la production de médiateurs pro-inflammatoires. Les agents ciblant l'IL-1 (anakinra, canakinumab, riloncept) ont été développés pour le traitement des maladies auto-inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde (PR), l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIS), et la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Ils sont associés à une augmentation modérée du risque infectieux, majoré par l'âge

et d'autres comorbidités (diabète). Le dépistage d'une tuberculose latente, une vaccination appropriée à l'âge, une évaluation du statut immun (sous-population lymphocytaire, dosage d'IgE) sont recommandés.

Tocilizumab

L'IL-6 est une cytokine pléomorphe impliquée dans l'inflammation, la régulation immunitaire et la régénération tissulaire. Le tocilizumab, bloquant le récepteur IL-6, est utilisé dans le traitement de la PR, l'AJIS, l'artérite à cellules géantes. Le risque infectieux et les recommandations de *screening* et prophylaxies sont similaires aux agents anti-TNF α .

Sécukinumab et ixékizumab

Les agents ciblant l'IL-17 (sécukinumab, ixékizumab), utilisés dans le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante, sont associés à un risque d'infections muco-cutanées à *Candida* spp.

Omalizumab

L'omalizumab ciblant l'IgE est approuvé pour le traitement de l'asthme allergique sévère et l'urticaire chronique. Il est associé à un risque théorique d'infection parasitaire, à considérer chez les patients migrants ou ayant séjourné dans des régions endémiques.

Éculizumab

L'écuzumab, ciblant la protéine C5 du complément, est indiqué dans l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le syndrome hémolytique et urémique atypique. Il est associé à un risque d'infections invasives à *Neisseria meningitidis*, et plus rarement d'infections gonococciques. Une vaccination contre le méningocoque (Menveo) est requise 2 à 4 semaines avant le début du traitement et une prophylaxie par pénicilline est indiquée jusqu'à l'acquisition d'une immunité.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES ANTIGÈNES DE SURFACE LYMPHOCYTAIRES CD19, CD20 ET CD52

Blinatumomab, rituximab, obinutuzumab, ocrélizumab, alemtuzumab⁷

Ces anticorps monoclonaux ciblent les *clusters* de différenciation (CD) des cellules lymphoïdes et sont indiqués pour le traitement des lymphomes et des leucémies en combinaison avec des chimiothérapies, ainsi qu'en monothérapie pour le traitement de la sclérose en plaques (SEP), de la PR ou encore de l'anémie hémolytique.

Les anti-CD19 (blinatumomab, inébilizumab) ne sont pas associés à un risque significatif d'infections, mais déplètent les lymphocytes B avec un risque d'hypogammaglobulinémie et de neutropénie.

Les agents anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, ocrélizumab) déplètent les lymphocytes B et modulent l'interaction entre les cellules B et T. Ils sont associés à un risque modéré d'infections incluant le tractus respiratoire et des réactivations

de l'hépatite B. Une prophylaxie est requise chez les patients AgHBs+ et AgHBs-/antiHBc+. À noter également le risque de neutropénie tardive (1 à 5 mois après l'arrêt) et d'abolition de la réponse vaccinale pendant les mois qui suivent leur administration.

L'alemtuzumab, qui cible le CD52, est utilisé dans le traitement de la SEP et de la leucémie lymphoïde chronique. Il est associé à un risque élevé d'infections bactériennes et opportunistes, dépendant du dosage et des traitements concomitants. Une prophylaxie antiherpès est requise, ainsi qu'un dépistage des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), d'une tuberculose latente, et du virus du papillome humain (VPH) de manière annuelle, et des conseils hygiéno-diététiques limitant l'exposition à la *Listeria* et au toxoplasme.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES ANTIGÈNES DE SURFACE DES CELLULES MYÉLOÏDES: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 ET CCR4

Inotuzumab, brentuximab, daratumumab et élotuzumab⁸

Ces anticorps, utilisés pour le traitement de leucémies, des lymphomes et du myélome multiple (MM), ont un risque infectieux propre difficile à évaluer au vu de la concomitance de chimiothérapies cytotoxiques, d'épisode de neutropénie et de la maladie sous-jacente.

Épratuzumab et inotuzumab

Ces agents ciblant le CD22 régulent les fonctions des lymphocytes. Leur risque infectieux et les recommandations sont proches de ceux émis pour les anticorps anti-CD20 (rituximab).

Brentuximab

Le brentuximab est dirigé contre le CD30 et inclut un agent antimicrotubules. Il interfère avec l'équilibre entre les réponses Th1 et Th2 et la génération de cellules T mémoire; il n'est pas lié à un risque infectieux intrinsèque majeur. Une prophylaxie antiherpès et une phencyclidine (PCP) sont requises lorsqu'il est administré en consolidation d'une autogreffe. De rares cas de LEMP ont été rapportés. Un suivi préemptif du cytomégalovirus (CMV) (recherche régulière d'une éventuelle virémie par amplification en chaîne par polymérase (PCR)) est également conseillé.

Daratumumab

Le daratumumab, qui cible le CD38 et homologué pour traiter le MM réfractaire, interfère avec l'adhésion, l'activation et la prolifération leucocytaires. En combinaison avec des corticostéroïdes et/ou des inhibiteurs de protéases, il majore le risque d'infections à VZV et requiert une prophylaxie antivirale chez les patients VZV séropositifs.

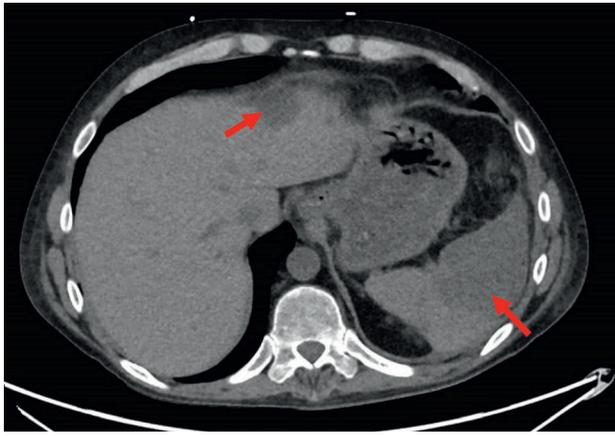
Élotuzumab

L'élotuzumab, qui cible SLAMF, une glycoprotéine hautement exprimée sur les cellules plasmiques malignes, est associé à

FIG 1

Mucormycose secondaire à traitement d'ibrutinib

Patient de 36 ans, transplanté rénal et pancréatique, qui développe une mucormycose disséminée (hépatique, splénique et rénale) après traitement d'ibrutinib pour une maladie lymphoproliférative post-transplantation (PTLD). Le CT-scan abdominal montre des abcès hépatique et splénique à *Rhizomucor* (flèches rouges).



une augmentation du risque des infections à VZV, justifiant une prophylaxie antiherpétique.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES INHIBITEURS DE LA SIGNALISATION INTRACELLULAIRE (TYROSINE KINASE ET MTOR)

Imatinib, dasatinib, vémurafénib, ibrutinib, vénétoclax, idéralisib, ruxolitinib, sirolimus et évérolimus⁹

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase bloquent la prolifération cellulaire. Le risque de survenue d'une infection est variable selon les molécules. Globalement une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) et aciclovir, un suivi préemptif du CMV, ainsi qu'un dépistage préalable d'une tuberculose latente et du VHB sont indiqués. L'ibrutinib provoque une neutropénie et augmente le risque de pneumocystose, d'infections fongiques invasives et de LEMP. Une prophylaxie antifongique devrait être évaluée en cas d'autres facteurs de risque (figure 1). L'idéalisisib et le ruxolitinib sont associés à une augmentation significative du risque infectieux, et particulièrement à des réactivations de tuberculose et d'hépatite B, justifiant, le cas échéant, une prophylaxie anti-VHB.

Les inhibiteurs du mTOR (sirolimus et évérolimus) retardent la cicatrisation et augmentent le risque infectieux global, surtout en présence de cancers et de traitements oncologiques antérieurs ou concomitants. Le dépistage d'une tuberculose

latente et du VHB est requis, la prescription d'une prophylaxie par TMP-SMX et aciclovir est indiquée en présence d'un traitement stéroïdien.

TRAITEMENTS BIOLOGIQUES CIBLANT LES RÉCEPTEURS DE LA SURFACE CELLULAIRE ET LES VOIES DE SIGNALISATION

Bévacizumab, sorafénib, cétuximab, trastuzumab, erlotinib¹⁰

Les agents qui ciblent le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (bévacizumab) et interfèrent avec la formation de nouveaux vaisseaux, la croissance tumorale et l'extension métastatique, sont utilisés dans le traitement des cancers colorectaux, du sein et pulmonaires non à petites cellules. Le risque infectieux est lié aux neutropénies et à des perforations gastro-intestinales en cas de carcinome colorectal, de diverticulite, de radiothérapie locale ou de chirurgie récente.

CONCLUSION

Cet article met en lumière la pléthore de risques de complications infectieuses associées aux traitements biologiques. Il n'est pas aisé pour le praticien d'évaluer ces risques d'autant plus qu'ils ne sont pas liés uniquement au mode d'action de la molécule, mais à d'autres facteurs tels que l'administration concomitante d'autres agents immunosuppresseurs et la nature de la maladie sous-jacente. Il est donc important d'évaluer de manière individuelle la nécessité de l'introduction de prophylaxies, d'un suivi préemptif et de vaccinations spécifiques avec l'aide, en cas de doute, de spécialistes.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouveaux traitements biologiques entraînent des complications infectieuses variables
- Il est nécessaire d'évaluer de manière individuelle le risque infectieux, en prenant en compte le site d'action de la molécule, les traitements concomitants et la maladie sous-jacente

1 Fishman JA. Infection in organ transplantation. *AM J Transplant* 2017;17:856-79.

2 Fernandez-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intro-

duction). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S2-9.

3 Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective. (Immune checkpoint

inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2): S95-107.

4 Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factors alpha antagonists. *Medicine* 2005;84:291-302.

5 Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [1]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S10-20.

- 6 Winthrop KL, Mariette X, Silva JT et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobul). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 (Suppl. 2):S21-40.
- 7 Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S71-82.
- 8 Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S83-94.
- 9 Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S53-70.
- 10 Aguilar-Company J, Fernández-Ruiz M, García-Campelo R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(Suppl. 2):S41-52.

Infections urinaires: traitement sans antibiotique?

Plus de la moitié des femmes souffrent une fois dans leur vie d'une infection urinaire (IU) et la moitié d'entre elles plusieurs fois^{1,2,3}. Des alternatives à l'antibiothérapie sont recherchées^{4,5}: FEMANNOSE® N, une préparation à base de D-mannose, en est une.

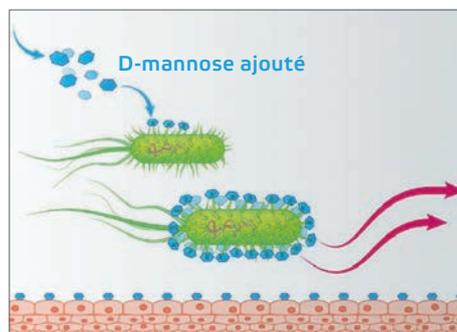
IU: un diagnostic fréquent

En Suisse, l'incidence des IU est comparable à celle observée aux Etats-Unis: dans une enquête réalisée auprès de 1952 femmes, 59% d'entre elles avaient déjà souffert d'une IU, qui remontait à moins de trois ans dans 43% des cas⁶. Les hommes, pour leur part, sont jusqu'à 30 fois moins touchés³.

Une modification du milieu vaginal, un résidu post-mictionnel, des corps étrangers dans la vessie et une dépression du système immunitaire augmentent le risque d'IU³. Les femmes citent comme facteurs déclenchants complémentaires le froid, le port d'une tenue de bain mouillée et des périodes de stress persistant⁶.

IU dues aux bactéries E. coli: traitement par FEMANNOSE® N

Les bactéries E. coli sont responsables de 75 à 95% des IU³. Elles se lient aux résidus de mannose dans la muqueuse. FEMANNOSE® N les en empêche grâce au D-mannose, un monosaccharide, qui occupe les sites de liaison sur les fimbriae des bactéries⁴. Les bactéries E. coli restent ainsi dans l'urine et sont éliminées de la vessie avec elle.



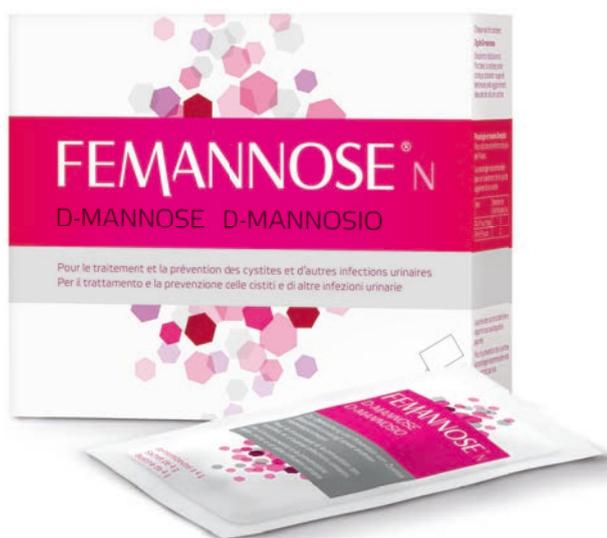
Principe d'action du D-mannose

FEMANNOSE® N: recherche et pratique

Dans une étude-pilote, le traitement par D-mannose a été couronné de succès chez 41 des 43 patientes atteintes d'IU¹. Par ailleurs, en traitement prophylactique, le D-mannose a entraîné d'aussi bons résultats que l'antibiotique nitrofurantoïne dans une étude randomisée, menée auprès de 308 patientes².

Le Prof. Dr méd. Annette Kuhn⁷, Directrice du centre d'urogynécologie, Clinique universitaire de gynécologie et obstétrique, Hôpital de l'île de Berne, est convaincue de l'efficacité du D-mannose et utilise FEMANNOSE® N: «J'ai de très bonnes expériences avec le D-mannose; il n'est bien sûr pas efficace à 100%, mais nous avons de très nombreuses patientes qui en sont très satisfaites.»

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'est connue⁸. Le D-mannose se retrouve déjà dans la vessie 30 minutes après la prise¹. FEMANNOSE® N convient aux personnes diabétiques; il est végétalien, sans gluten, sans lactose et sans conservateurs. Il a un goût agréablement fruité, ce qui contribue à une excellente observance du traitement de la part des patientes.



Résumé:

FEMANNOSE® N peut remplacer efficacement un antibiotique dans le traitement de l'IU aiguë simple ainsi que dans la prévention de récurrences déclenchées par des bactéries E. coli.

Références

1. Domenici, L., Monti, M., Bracchi, C., Giorgini, M., Colagiovanni, V., Muzii, L. & Benedetti Panici, P. (2016). D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20, 2920-2925.
2. Kranjčec, B., Papeš, D. & Altarac, S. (2014). D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World Journal of Urology*, 32, 79 - 84.
3. Tarr, P., Baumann, K., Wallnöfer, A., Zimmerli, F., Maritz, D., Burri, U. et al. (2013). Akute Harnwegsinfektion, Teil 1: HWI in der Praxis. *Schweizerisches Medizin-Forum*, 13 (24), 467-471.
4. Cusumano, C. K., Pinkner, J. S., Han, Z., Greene, S. E., Ford, B. A., Crowley, J. R. et al. (2011). Treatment and Prevention of Urinary Tract Infection with Orally Active FimH Inhibitors. *Science Translational Medicine*, 3 (109ra 115), 1-10.
5. World Health Organization (2015). Antibiotic Resistance: Multi-country public awareness survey. Geneva: WHO.
6. Institut LINK. Enquête 2016.
7. Citation: Prof. Dr. méd. Annette Kuhn, Directrice du centre d'urogynécologie, Clinique universitaire de gynécologie et obstétrique, Hôpital de l'île de Berne.
8. Melisana: notice d'emballage de Femannose (2015)

Rubor, calor, dolor, tumor: infections de la peau et des tissus mous

Dr^s ELEFThERIA KAMPOURI^a, PARASKEVAS FILIPPIDIS^a, LOÏC LHOPITALIER^a, TRUONG-THANH PHAM^{b,c}, CAROLINE SCHUHLER^d, LAURENCE TOUTOUS TRELLU^d, MATTEO MOMBELLI^a et Pr BENEDIKT HUTTNER^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 732-8

Les infections de la peau sont fréquentes mais leur diagnostic peut représenter un défi pour le clinicien. La documentation de l'étiologie microbiologique est rare et le traitement empirique doit couvrir les germes fréquents, notamment *Streptococcus spp.* et *Staphylococcus aureus*. Des bactéries inhabituelles peuvent être retrouvées lors d'immunosuppression ou exposition spéciale. La fasciite nécrosante (FN) est une infection sévère mais rare, dont le traitement repose sur la chirurgie rapide et l'antibiothérapie. Malgré leur fréquence, peu de progrès ont été réalisés dans la prise en charge de ces infections et des incertitudes persistent par rapport à la durée optimale de traitement, la prophylaxie pour les récurrences ou l'utilité des immunoglobulines polyclonales intraveineuses pour la FN. Cet article aborde les aspects diagnostiques et thérapeutiques de ces infections.

Rubor, calor, dolor, tumor: skin and soft tissue infections

Skin infections are a frequent cause of consultation, yet the diagnosis can be challenging for physicians. Microbiological documentation is rare, and empiric antibiotic regimens should cover the most commonly identified bacteria, i.e. streptococci and Staphylococcus aureus. Other pathogens should be considered in case of immunosuppression or certain exposures. Necrotizing fasciitis (NF) is a severe but rare infection. Early surgical management in parallel with antibiotics is the cornerstone of treatment. Despite the high incidence of these infections, little progress has been made in their management and some areas of uncertainty exist, especially regarding the optimal duration of treatment, the prevention of recurrences and the use of polyclonal immunoglobulins for NF. This article reviews the main aspects of diagnosis and treatment of these infections.

INTRODUCTION

Les infections de la peau et des tissus mous sont parmi les motifs les plus fréquents de consultation, avec environ 8,4 millions de consultations en 2015 aux États-Unis.¹ En Suisse, leur traitement représente la troisième cause de prescription antibiotique en ambulatoire (après les infections respiratoires et urinaires) avec environ 2000 prescriptions par 100 000 habitants par an.²

^aService des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève, ^cService de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, HUG, Genève, ^dService de dermatologie et vénéréologie, HUG, Genève
 eleftheria-evdokia.kampouri@chuv.ch | paraskevas.filippidis@chuv.ch
 loic.lhopitalier@chuv.ch | truong-thanh.pham@hcuge.ch
 carolineanne-marie.schuhler@hcuge.ch | laurence.trellu@hcuge.ch
 matteo.mombelli@chuv.ch | benedikt.huttner@hcuge.ch

Le terme «infections de la peau et des tissus mous» englobe un large spectre de pathologies infectieuses, aux pronostics très variables, pouvant aller d'une folliculite superficielle autorésolutive jusqu'à la fasciite nécrosante (FN) menaçant le pronostic vital. Cet article aborde les aspects épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des infections non purulentes.

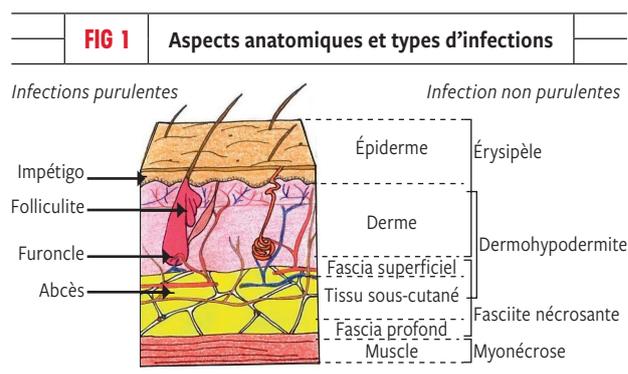
DERMOHYPODERMITE ET ÉRYSIPELE

Définitions

Les termes «dermohypodermite» (DHD) et «érysipèle» sont souvent utilisés comme des synonymes, mais anatomiquement un érysipèle est limité à l'épiderme et au derme, avec typiquement une atteinte des vaisseaux lymphatiques, alors que la DHD est une infection plus profonde qui s'étend jusqu'au tissu sous-cutané. Dans ce sens, le terme «dermohypodermite» est anatomiquement plus précis que «cellulite» dérivé de l'anglo-saxon (figure 1). Cliniquement la distinction est souvent difficile et a peu de conséquences thérapeutiques.

Présentation clinique et facteurs de risque

L'érysipèle et la DHD se manifestent classiquement par un érythème cutané, accompagné d'un œdème, d'une chaleur locale et d'une douleur. Des bulles à contenu sérique et des lésions hémorragiques peuvent aussi apparaître. Le mécanisme d'infection le plus fréquent est l'envahissement de la peau par la bactérie à travers une brèche cutanée (pas toujours visible). L'atteinte par voie hématogène ou par contiguïté avec un autre foyer profond (par exemple sur ostéomyélite) est également possible.³ À cause de sa localisation plus superficielle, l'érysipèle provoque un érythème flamboyant, mieux



délimité, souvent à bords surélevés. L'atteinte du système lymphatique se manifeste souvent par un trajet lymphangitique et/ou une adénopathie locorégionale. Généralement, on observe de la fièvre (dans 26-67% des cas et plus fréquemment lors de l'érysipèle) et une élévation des paramètres inflammatoires biologiques (leucocytose et/ou une augmentation de la CRP).^{4,5} Les membres inférieurs (MI) sont le plus souvent touchés, avec une atteinte classiquement unilatérale (les atteintes bilatérales doivent faire évoquer des diagnostics alternatifs), mais toutes les localisations sont possibles (figure 2).⁶

Des défauts de l'intégrité cutanée, de l'immunité et du système lymphatique ou vasculaire peuvent tous augmenter le risque d'infection. En effet, le lymphœdème, la présence d'une porte d'entrée (plaie, ulcère, mycose interdigitale), l'obésité, l'antécédent de DHD, l'insuffisance veineuse et la saphénectomie ont tous été décrits comme des facteurs de risque.⁷⁻⁹ En particulier, la mycose interdigitale (*Tinea pedis*) est un facteur prédisposant majeur et traitable.^{8,10}

Différentes pathologies peuvent imiter la DHD et doivent être prises en compte dans le diagnostic différentiel (tableau 1). Selon une étude récente, le diagnostic de DHD est faussement posé chez jusqu'à 30% des patients. Parmi les «imitateurs» les plus fréquents, on retrouve la dermatite de stase, qui peut mimer la totalité des signes de DHD (y compris une leucocytose légère), la goutte, les œdèmes d'insuffisance cardiaque et la thrombose veineuse profonde (TVP).¹¹ Dans des séries de cas, des spécialistes en dermatologie ont identifié un diagnostic alternatif chez 33 à 74% des patients qui leur sont adressés en raison d'un doute diagnostique.¹²⁻¹⁴

Diagnostic et microbiologie

Malgré l'inflammation cliniquement évidente, la DHD est une infection relativement paucibacillaire.¹⁵ Par conséquent, les examens microbiologiques conduisent rarement à une documentation microbiologique (< 25% même dans le contexte d'études). Dans une étude américaine rétrospective ancienne incluant 757 patients, seulement 2% des hémocultures ont identifié un pathogène cliniquement significatif (essentiellement des streptocoques bêta-hémolytiques (SBH) dans 73%

FIG 2 Dermohypodermite du membre inférieur



TABLEAU 1 Pathologies imitant fréquemment une dermohypodermite

DHD: dermohypodermite; EF: état fébrile; MI: membres inférieurs; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; MTP: métatarso-phalangienne; TVP: thrombose veineuse profonde.	
Causes	Éléments «clés»/indices cliniques
Infectieuse	
Fasciite nécrosante	Douleurs intenses, «disproportionnées» par rapport aux signes cutanés, évolution rapide avec signes systémiques ± choc
Érythème migrant (Maladie de Lyme)	Érythème indolore lentement progressif sur quelques jours, peu de signes systémiques. Anamnèse de piqûre de tiques peut être absente
Zona (stade initial)	Érythème peut précéder les lésions vésiculaires typiques, douleurs et hyperesthésie sur dermatome(s) atteint(s)
Vasculaire	
Dermite de stase	Atteinte bilatérale (extrêmement rare pour la DHD), début lent des symptômes, hyperpigmentation, œdème (ou sclérocœdème) préexistant, prurit ± lésions vésiculaires et desquamation. Pas d'EF
TVP	Œdème d'un membre, douleurs à la palpation du trajet veineux profond et dilatation des veines superficielles. Rechercher les facteurs de risque
Immunologique/inflammatoire	
Goutte	Érythème en regard de l'articulation, mobilisation douloureuse Pied (1 ^{re} articulation MTP) fréquemment atteint
Dermatite de contact	Exposition à des allergènes/toxiques/irritants, prurit, indolore Érythème délimité à la zone exposée en cas de dermatite toxique
Réactions d'hyper-sensibilité	Exposition (par exemple, piqûre d'insecte), prurit, pas d'EF Lors de piqûre d'hyménoptère, apparition immédiate, culmination à 48 heures, durée jusqu'à 7 jours
Érythème pigmenté fixe	Plaque bien délimitée, prurigineuse, récurrente au même site après chaque nouvelle administration du même médicament, hyperpigmentation résiduelle après résolution
Syndrome de Sweet (Dermatose neutrophilique aiguë fébrile)	Papules coalescentes, plaques inflammatoires, EF, leucocytose neutrophilique, localisation périorbitaire fréquente. Néoplasie hématologique sous-jacente fréquente
Syndrome de Wells (Cellulite éosinophilique)	Lésions de type urticaire, évoluant lentement, persistant pendant des semaines ou des mois. Récidives Éosinophilie périphérique et infiltration éosinophilique cutanée
Pyoderma gangrenosum	Ulcère nécrotique, violacé, très douloureux. Signes systémiques. Aggravation après débridement chirurgical. MICI, néoplasie hématologique, atteinte rhumatologique fréquente
Fièvre méditerranéenne familiale	Fièvre récurrente, douleurs abdominales, anamnèse familiale, ethnicité (Juifs séfarades, Moyen-Orient, bassin méditerranéen) Érythème souvent aux MI, résolution spontanée en 24 à 48 heures
Néoplasique	
Carcinoma erysipeloïdes	Métastase cutanée avec atteinte lymphatique, souvent localisée sur la paroi thoracique lors de cancer mammaire, d'autres localisations sont possibles (métastases distantes)

(Adapté de réf. 3,5,45).

des cas).¹⁶ Une méthode classiquement décrite, mais très peu utilisée en pratique, est la culture de l'aspiration des lésions, dont la sensibilité varie entre < 5 et 40%.¹⁷⁻²³ Enfin, la sensibilité de la biopsie-punch rapportée dans la littérature est de 20 à 30%.^{15,17}

Le spectre des germes incriminés est prévisible. Les SBH, notamment du groupe A (*S. pyogenes*) mais aussi des groupes B (*S. agalactiae*), C et G ainsi que du groupe *Streptococcus anginosus* (ancien groupe *milleri*) et, dans une moindre mesure, *Staphylococcus aureus*, sont de loin les pathogènes les plus fréquemment identifiés.²⁴ Cependant, des pathogènes plus rares peuvent être incriminés, surtout lors d'expositions particulières ou en présence de certaines comorbidités (notamment l'immunosuppression). Une anamnèse minutieuse est primordiale dans ce contexte (tableau 2).

Selon les recommandations de la Société des maladies infectieuses nord-américaine (IDSA) parues en 2014, des cultures microbiologiques ne sont pas recommandées de routine. Les hémocultures et les prélèvements locaux (biopsie cutanée, aspiration) doivent être considérés uniquement en cas d'immunosuppression, d'infection sévère avec choc septique, de facteurs de risque/expositions particulières (comme lors de traumatisme pénétrant) ou d'évolution insatisfaisante.²⁵

Traitement

Une fois le diagnostic d'infection posé, l'indication à une éventuelle hospitalisation doit être évaluée. Les signes de sepsis ou de choc septique, l'immunosuppression, les comorbidités, la malabsorption digestive et l'échec d'un traitement ambulatoire constituent les critères d'hospitalisation principaux.²⁵

TABLEAU 2		Microbiologie spéciale selon expositions particulières et comorbidités
Exposition/anamnèse	Agents infectieux possibles	
Pied diabétique	<i>S. aureus</i> , Streptocoques, bacilles Gram négatif (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>), germes anaérobies	
Immunosuppression	Bacilles Gram négatif (<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	
Morsures humaines	Anaérobies, <i>Eikenella corrodens</i> , <i>S. viridans</i> , <i>S. aureus</i>	
Morsure de chien et chat	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Capnocytophaga canimorsus</i>	
Exposition à l'eau salée	<i>Vibrio vulnificus</i>	
Expositions à l'eau douce	<i>Aeromonas hydrophila</i>	
Contamination tellurique/lésions par des épines	Mycobactéries atypiques, <i>Nocardia</i> spp., champignons	
Contact avec de la viande de porc, des poissons, des volailles (bouchers, pêcheurs)	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	
Séjour tropical (Asie du Sud-Est, Caraïbes)	<i>S. aureus</i> , Streptocoques, <i>Burkholderia pseudomallei</i> , chromoblastomycose	
Traumatisme associé à un contact avec de l'eau contaminée (aquarium)	<i>Mycobacterium marinum</i>	

(Adapté de réf. 3,5).

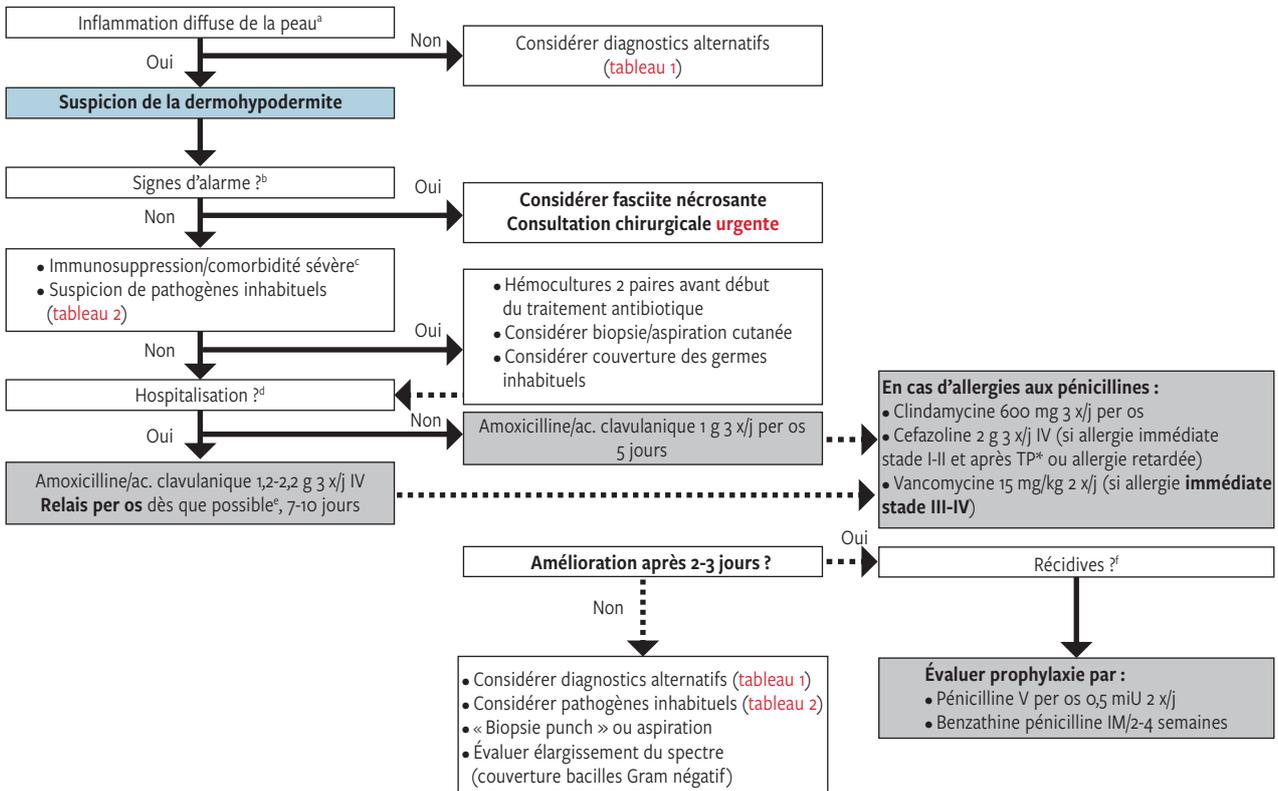
Compte tenu de la nette prédominance des bactéries Gram positif dans la pathogenèse des infections de la peau et des tissus mous, les bêta-lactames avec activité contre les streptocoques et le staphylocoque doré constituent le pilier du traitement antibiotique. En Suisse, l'association amoxicilline/acide clavulanique est souvent considérée comme le traitement de choix, bien que la flucloxacilline soit utilisée en première ligne dans certains pays.²⁶ Les céphalosporines, comme la céfazoline, sont indiquées notamment en cas d'allergie immédiate non sévère (stades I-II, selon Müller; après test de provocation) ou retardée aux dérivés de la pénicilline. En cas d'allergie sévère de type immédiat (stades III-IV) aux pénicillines et/ou aux autres bêta-lactames, la clindamycine orale ou la vancomycine intraveineuse sont des alternatives.²⁵ Compte tenu de l'épidémiologie en Suisse, le *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) ne doit pas être considéré dans le choix du traitement en dehors de situations particulières (par exemple, lors de colonisation par SARM connue, de présentation sévère, ou de voyage/provenance d'un pays avec haute prévalence de SARM). De plus, l'ajout du cotrimoxazole (comme couverture empirique du SARM) à un traitement de bêta-lactame (céphalexine) n'a pas montré d'impact sur le taux de guérison des infections non purulentes, selon une étude randomisée contrôlée menée aux États-Unis où la prévalence des SARM acquis en communauté (CA-SARM) est plus élevée qu'en Suisse.²⁷ Enfin, d'autres molécules peuvent être utilisées selon des expositions particulières: la ciprofloxacine en cas de baignade en eau douce et risque d'*Aeromonas* spp. et la doxycycline ou la lévofloxacine pour *Vibrio vulnificus* en cas de baignade dans l'eau salée.

Pour les formes non sévères traitées en ambulatoire et en l'absence d'immunosuppression ou d'autre situation à risque, une durée de 5 jours est suffisante pour le traitement de la DHD.^{25,28} En revanche, la durée optimale est moins bien établie pour les formes nécessitant une hospitalisation. Une étude randomisée contrôlée récente (DANCE) n'a pas pu démontrer la non-infériorité d'un schéma court de 6 jours par rapport à 12 jours de flucloxacilline pour le traitement de la DHD nécessitant une hospitalisation. On ne sait pas dans quelle mesure certaines limitations de l'étude (nombre insuffisant de patients et plus haute fréquence de facteurs de risque de récurrence tels que l'obésité et l'antécédent de DHD dans le groupe de 6 jours) ainsi que le choix de la flucloxacilline ont influencé les résultats et si ces derniers sont applicables en Suisse.²⁹ Pour les patients hospitalisés, la durée de traitement doit être individualisée et peut se prolonger jusqu'à 10 jours. Indépendamment de la durée de traitement décidée, un relais oral doit être envisagé dès que l'évolution est favorable, en l'absence de potentiel trouble d'absorption gastro-intestinale.

D'autres mesures comme la surélévation du membre atteint, mais surtout le traitement d'une éventuelle porte d'entrée (en particulier une mycose) et le contrôle des autres facteurs prédisposants (drainages lymphatiques, bandage des jambes, perte de poids) sont d'une grande importance clinique et une partie intégrante du traitement. Toutefois, le traitement anti-inflammatoire ne fait pas partie de la pratique habituelle.^{25,26} L'ensemble des considérations et des mesures thérapeutiques susmentionnées est résumé dans la figure 3.

FIG 3 Algorithme décisionnel de prise en charge des infections de la peau et des tissus mous

a) Érythème, chaleur, œdème, douleurs, fièvre, leucocytose/↑CRP. b) Douleurs disproportionnées, bulles à contenu hémorragique, nécrose cutanée, instabilité hémodynamique/choc. c) Neutropénie, affectations malignes, immunodéficiences primaires ou secondaires, immunosuppresseurs, splénectomie, grossesse. d) Trouble d'absorption, comorbidités sévères (décompensation par l'infection), infection sévère (symptômes systémiques, etc.), progression de l'infection malgré traitement adéquat. e) Patient afebrile, régression des signes inflammatoires, diminution des paramètres inflammatoires biologiques, pas de troubles d'absorption. f) > 3 épisodes/année malgré traitement adéquat des facteurs de risque (*Tinea pedis*, lymphœdème, stase veineuse, ulcère de stase, etc.).
* TP: test de provocation.



Une prophylaxie antibiotique peut être discutée pour les patients qui présentent des récurrences fréquentes (> 3 épisodes par année) malgré un contrôle optimal des facteurs prédisposants. En effet, l'administration d'un traitement antibiotique de pénicilline (orale ou intramusculaire) permet de réduire significativement le risque de DHD, bien que le bénéfice s'estompe à l'arrêt de la prophylaxie.^{30,31}

FASCIITE NÉCROSANTE

La FN est une infection rare mais dévastatrice, qui entraîne une destruction des tissus sous-cutanés et/ou des muscles; elle est grevée d'une mortalité élevée.

Classification, microbiologie et pathogénèse

La nomenclature de la FN peut être assez confusieuse. De multiples entités et variantes sont définies selon l'étiologie, la microbiologie ou la localisation anatomique (par exemple, les gangrènes de Fournier, progressive synergistique, gazeuse, etc.), mais malgré leur hétérogénéité, les aspects cliniques et la prise en charge de ces infections nécrosantes sont souvent similaires.

La FN est essentiellement séparée en deux types selon son origine qui peut être polymicrobienne (type I) ou monomicrobienne (type II).^{32,33}

L'infection de type I (polymicrobienne) est caractérisée par la présence de multiples bactéries aérobies et anaérobies. Le principal mécanisme physiopathologique est l'inoculation des bactéries dans les tissus mous à travers une brèche cutanée ou des muqueuses, comme dans les cas des ulcères diabétiques ou de décubitus, des pathologies érosives de la marge anale et des interventions gynécologiques, urologiques ou coliques.³³

L'infection de type II (monomicrobienne) est le plus souvent due à *Streptococcus pyogenes*, bien que d'autres streptocoques puissent aussi être incriminés (par exemple, *S. dysgalactiae*). D'autres pathogènes comme *S. aureus*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas hydrophila* et les bactéries Gram négatif sont plus rares et souvent en lien avec une immunosuppression ou une exposition particulière.³² L'infection survient aussi par envahissement *via* une rupture de la barrière cutané-muqueuse (souvent minime) ou par le biais d'une dissémination hémotogène (par exemple, bactériémie transitoire), parfois sur une lésion préexistante (par exemple, hématome, contusion),

facilitée par l'hyperhémie locale. Ce type d'infection peut être accompagnée d'un syndrome du choc toxique, médié par des exotoxines pouvant agir comme des superantigènes.^{33,34}

Finalement, l'infection à *Clostridium* spp. (*C. perfringens* dans 70% des cas), autrement connue comme gangrène gazeuse, est souvent le résultat d'un traumatisme pénétrant profond (ou d'une opération) ou en lien avec des lésions d'organes de la sphère digestive et gynécologique. Une infection spontanée peut aussi survenir (plus souvent due à *C. septicum*).³³

Présentation clinique et diagnostic

Les manifestations cliniques classiques comprennent l'œdème, l'érythème, les douleurs intenses (présentes chez ~70% des patients selon des séries de cas), la fièvre (~60% des cas) et les bulles et/ou la nécrose cutanée (~40%).^{35,36} Les tissus sous-cutanés sont souvent indurés (cartonnés) et une « porte d'entrée » parfois triviale (plaie mineure, piqure d'insecte, etc.) n'est pas toujours retrouvée. L'évolution de l'infection est souvent dramatique et les signes de toxicité systémique s'installent progressivement (état hautement fébrile, somnolence, diarrhées, choc). La fièvre peut être masquée par les anti-inflammatoires administrés pour soulager les douleurs (par exemple, en postopératoire) et les manifestations cutanées peuvent être absentes jusqu'à un stade tardif de l'évolution, surtout en cas de FN due à *S. pyogenes*. Dans ce contexte, ce sont les douleurs intenses et disproportionnées qui peuvent être la seule manifestation clinique et qui doivent faire évoquer le diagnostic.^{32,33}

L'imagerie, notamment le CT-scan et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peut montrer un œdème des tissus sous-cutanés, un épaississement de fascias intermusculaires (IRM) ou la présence de gaz (lors de gangrène gazeuse ou de FN de type I polymicrobienne), mais ces signes ne sont pas suffisamment spécifiques ni sensibles et ces examens ne doivent pas retarder la prise en charge chirurgicale. En effet, le diagnostic est clinique et il est confirmé au bloc opératoire par la mise en évidence d'une friabilité du fascia superficiel (*finger test*), d'un exsudat grisâtre (*dishwater*) et de l'absence de pus lors de l'exploration chirurgicale (**figure 4**).^{25,32,33}

Traitement

La pierre angulaire du traitement est la chirurgie précoce, qui permet de confirmer le diagnostic, d'obtenir des prélèvements microbiologiques, de déterminer l'extension de l'infection et

d'améliorer la survie (surtout si elle est précoce, dans les 24 heures après l'admission). Le débridement chirurgical doit être extensif, avec excision de tous les tissus nécrosés jusqu'à visualisation de tissus macroscopiquement sains. Une reprise (*second look*) pour exérèse complémentaire est nécessaire à 24-48 heures, puis tous les 1 à 2 jours, aussi longtemps que nécessaire.^{25,36} Au vu de la nature souvent polymicrobienne de l'infection, avec participation de germes aérobies et anaérobies, le traitement antibiotique empirique intraveineux doit comporter un antibiotique à large spectre, comme de la pipéracilline/tazobactam ou un carbapénème, ou la combinaison ceftriaxone/métronidazole, en association avec la clindamycine (900 mg 3 x/jour IV).²⁵ L'amoxicilline/acide clavulanique en association avec la clindamycine peut être envisagé pour les infections communautaires et en l'absence d'immunosuppression. La clindamycine présente une double utilité: d'une part, elle inhibe la synthèse des protéines par les bactéries, comme les exotoxines, qui demeurent les acteurs principaux de la pathogenèse lors de choc toxique (streptococcique et staphylococcique); d'autre part, elle conserve son efficacité en cas de large inoculum de bactéries. En effet, la clindamycine est efficace contre les bactéries en phase stationnaire de croissance, qui présentent une expression diminuée des *penicillin binding proteins* (PBP).³⁷

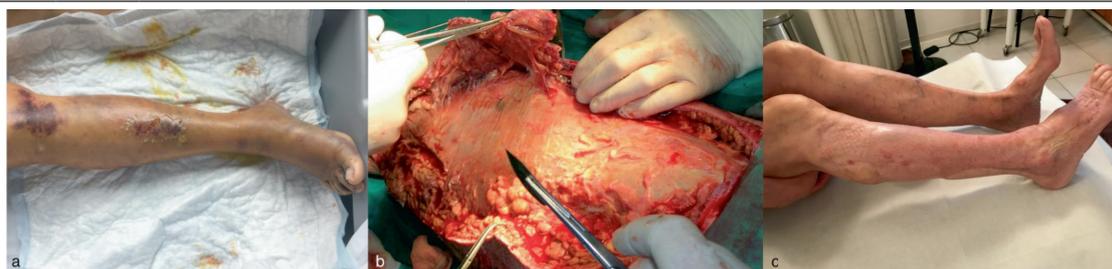
Le rationnel pour l'utilisation des immunoglobulines polyclonales intraveineuses (IVIg) lors de syndrome du choc toxique est séduisant et se base sur l'effet de neutralisation des IVIg sur les exotoxines. Néanmoins, il s'agit d'un traitement coûteux, non standardisé (variation dans la quantité des anticorps neutralisants), qui n'est pas anodin (effets indésirables possibles), et dont l'efficacité clinique n'a pas été démontrée par les études.

La FN est une maladie rare pour laquelle une étude prospective interventionnelle est difficile à réaliser tandis que les études observationnelles disponibles ont des nombreuses limitations et montrent des résultats discordants, difficiles à interpréter dans leur ensemble. La seule étude randomisée contrôlée sur ce sujet a été interrompue prématurément à cause du recrutement lent et est donc non concluante.³⁸ Les études observationnelles montrant un effet bénéfique lors de choc toxique streptococcique sont de petite taille, et les patients diffèrent par rapport à l'utilisation de clindamycine, le recours à la chirurgie ainsi que la proportion de patients avec une FN.³⁹⁻⁴¹ Une grande étude observationnelle américaine n'a pas montré d'impact sur la mortalité, mais cela pourrait être l'effet de l'inclusion de FN de toutes causes (pas uniquement

FIG 4

Fasciite de la jambe

a) et c) Même patient, avant chirurgie et après chirurgie avec greffe de peau mince. b) Photo prétexte montrant une excision extensive des tissus nécrotiques.



dues à *Streptococcus pyogenes*, pour lesquelles il y aurait un rationnel à leur utilisation).⁴² En revanche, une méta-analyse récente a montré une baisse de la mortalité (de 33,7-15,7%) en association avec les IVIg chez les patients avec un choc toxique streptococcique, traités par clindamycine (analyse groupée: RR 0,46; IC 95%: 0,26-0,83).⁴³ L'administration des IVIg était également un facteur indépendant associé à une mortalité plus faible lors de FN due à *Streptococcus pyogenes*, selon une étude prospective en Scandinavie.⁴⁴ Devant ces éléments, il n'y a actuellement pas de consensus et l'utilisation des IVIg dépend largement des habitudes et pratiques locales de chaque centre.

CONCLUSION

Les infections de la peau et des tissus mous sont une cause fréquente de consultation et comprennent un grand spectre des pathologies avec des présentations cliniques et des pronostics très variables. Le diagnostic de DHD représente un défi pour le clinicien en raison des multiples pathologies pouvant l'imiter et en l'absence de test diagnostique suffisamment sensible. La documentation microbiologique est par ailleurs exceptionnelle et les prélèvements microbiologiques ne sont pas recommandés de routine. À l'extrême du spectre de ces infections, la FN demeure une infection rare mais dévastatrice, qui doit toujours être évoquée en présence de signes d'alarme, notamment lors des douleurs disproportionnées même avec très peu de manifestations cutanées ou d'instabilité hémodynamique, et nécessite une prise en charge chirurgicale urgente.

tionnées même avec très peu de manifestations cutanées ou d'instabilité hémodynamique, et nécessite une prise en charge chirurgicale urgente.

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

Remerciements: Les auteurs aimeraient remercier Mme Cynthia Beigprégonne pour la création artistique du dessin inclus dans la figure 1 et le Dr J.-C. Richard du Service de chirurgie orthopédique et traumatologie de l'appareil moteur, HUG, Genève, pour les photos de la figure 4.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le diagnostic de dermohypodermite est clinique. Des prélèvements microbiologiques sont indiqués uniquement en cas d'infection avec des signes de sévérité, d'immunosuppression ou d'exposition particulière
- Les bêta-lactames constituent le pilier du traitement de la dermohypodermite. Une durée de 5 jours est suffisante pour une infection sans signes de sévérité traitée en ambulatoire, mais une durée plus longue peut être nécessaire pour les patients hospitalisés avec des infections plus sévères
- Les douleurs disproportionnées doivent faire évoquer une fasciite nécrosante; la prise en charge chirurgicale précoce est la pierre angulaire du traitement et ne doit pas être retardée

- 1 Fritz SA, Shapiro DJ, Hersh AL. National Trends in Incidence of Purulent Skin and Soft Tissue Infections in Patients Presenting to Ambulatory and Emergency Department Settings, 2000-2015. *Clin Infect Dis* 2019; epub ahead of print.
- 2 Federal Office of Public Health and Federal Food Safety and Veterinary Office. Swiss Antibiotic Resistance Report 2018. Usage of Antibiotics and Occurrence of Antibiotic Resistance in Bacteria from Humans and Animals in Switzerland. 2018. (Disponible sur : www.bundespublikation.admin.ch/cshop_mimes_bbl/8C/8CDCD4590EE41ED8B9C944668445697E.pdf.)
- 3 Swartz MN. Clinical practice. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004;350:904-12.
- 4 Gunderson CG. Cellulitis: definition, etiology, and clinical features. *Am J Med* 2011;124:1113-22.
- 5 Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: A Review. *JAMA* 2016;316:325-37.
- 6 Ginsberg MB. Cellulitis: analysis of 101 cases and review of the literature. *South Med J* 1981;74:530-3.
- 7 Bjornsdottir S, Gottfredsson M, Thorisdottir AS, et al. Risk factors for acute cellulitis of the lower limb: a prospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1416-22.
- 8 Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;318:1591-4.
- 9 Karppein M, Siljander T, Vuopio-Varkila J, et al. Factors predisposing to acute and recurrent bacterial non-necrotizing cellulitis in hospitalized patients: a prospective case-control study. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:729-34.
- 10 Roujeau JC, Sigurgeirsson B, Korting HC, Kerl H, Paul C. Chronic dermatomycoses of the foot as risk factors for acute bacterial cellulitis of the leg: a case-control study. *Dermatology* 2004;209:301-7.
- 11 Weng QY, Raff AB, Cohen JM, et al. Costs and Consequences Associated With Misdiagnosed Lower Extremity Cellulitis. *JAMA Dermatol* 2017;153:141-6.
- 12 Arakaki RY, Strazzula L, Woo E, Kroshinsky D. The impact of dermatology consultation on diagnostic accuracy and antibiotic use among patients with suspected cellulitis seen at outpatient internal medicine offices: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2014;150:1056-61.
- 13 Levell NJ, Wingfield CG, Garioch JJ. Severe lower limb cellulitis is best diagnosed by dermatologists and managed with shared care between primary and secondary care. *Br J Dermatol* 2011;164:1326-8.
- 14 Strazzula L, Cotliar J, Fox LP, et al. Inpatient dermatology consultation aids diagnosis of cellulitis among hospitalized patients: A multi-institutional analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:70-5.
- 15 Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH. Quantitative cultures of biopsy specimens from cutaneous cellulitis. *Arch Intern Med* 1989;149:293-6.
- 16 Perl B, Gottehrer NP, Raveh D, et al. Cost-effectiveness of blood cultures for adult patients with cellulitis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1483-8.
- 17 Hook EW, Hooton TM, Horton CA, et al. Microbiologic evaluation of cutaneous cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1986;146:295-7.
- 18 Kielhofner MA, Brown B, Dall L. Influence of underlying disease process on the utility of cellulitis needle aspirates. *Arch Intern Med* 1988;148:2451-2.
- 19 Lebre C, Girard-Pipau F, Roujeau JC, et al. Value of fine-needle aspiration in infectious cellulitis. *Arch Dermatol* 1996;132:842-3.
- 20 Leppard BJ, Seal DV, Colman G, Hallas G. The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas. *Br J Dermatol* 1985;112:559-67.
- 21 Newell PM, Norden CW. Value of needle aspiration in bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *J Clin Microbiol* 1988;26:401-4.
- 22 Sachs MK. The optimum use of needle aspiration in the bacteriologic diagnosis of cellulitis in adults. *Arch Intern Med* 1990;150:1907-12.
- 23 Sigurdsson AF, Gudmundsson S. The etiology of bacterial cellulitis as determined by fine-needle aspiration. *Scand J Infect Dis* 1989;21:537-42.
- 24 Jeng A, Beheshti M, Li J, Nathan R. The role of beta-hemolytic streptococci in causing diffuse, nonculturable cellulitis: a prospective investigation. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:217-26.
- 25 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147-59.
- 26 Cranendonk DR, Lavrijsen APM, Prins JM, Wiersinga WJ. Cellulitis: current insights into pathophysiology and clinical management. *Neth J Med* 2017;75:366-78.
- 27 Moran GJ, Krishnadasan A, Mower WR, et al. Effect of Cephalexin Plus Trimethoprim-Sulfamethoxazole vs Cephalexin Alone on Clinical Cure of Uncomplicated Cellulitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:2088-96.
- 28 Hepburn MJ, Dooley DP, Skidmore PJ, et al. Comparison of short-course (5 days) and standard (10 days) treatment for uncomplicated cellulitis. *Arch Intern Med* 2004;164:1669-74.
- 29 Cranendonk DR, Opmeer BC, van Agtmael MA, et al. Antibiotic treatment for 6 days versus 12 days in patients with severe cellulitis: a multicentre randomized, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Clin Microbiol Infect* 2019; epub ahead of print.
- 30 Dalal A, Eskin-Schwartz M, Mimouni D, et al. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD009758.
- 31 Thomas KS, Crook AM, Nunn AJ, et al. Penicillin to prevent recurrent leg cellulitis. *N Engl J Med* 2013;368:1695-703.
- 32 Peetermans M, de Prost N, Eckmann C, et al. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:8-17.
- 33 Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections. *N Engl J Med* 2017;377:2253-65.
- 34 Schmitz M, Roux X, Huttner B, Pugin J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2018;8:88.
- 35 Alayed KA, Tan C, Daneman N. Red Flags for Necrotizing Fasciitis: A Case Control Study. *Int J Infect Dis* 2015;36:15-20.

- 36 McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg* 1995;221:558-63; discussion 63-5.
- 37 Stevens DL, Gibbons AE, Bergstrom R, Winn V. The Eagle effect revisited: efficacy of clindamycin, erythromycin, and penicillin in the treatment of streptococcal myositis. *J Infect Dis* 1988;158:23-8.
- 38 Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
- 39 Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, et al. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. *Clin Infect Dis* 2014;59:358-65.
- 40 Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-7.
- 41 Linner A, Darenberg J, Sjölin J, et al. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis* 2014;59:851-7.
- 42 *Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis* 2017;64:877-85.
- 43 *Parks T, Wilson C, Curtis N, Norrby-Teglund A, Sriskandan S. Polyspecific Intravenous Immunoglobulin in Clindamycin-treated Patients With Streptococcal Toxic Shock Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2018;67:1434-6.
- 44 *Bruun T, Rath E, Bruun Madsen M, et al. Risk factors and Predictors of Mortality in Streptococcal Necrotizing Soft-Tissue Infections: A Multicenter Prospective Study. *Clin Infect Dis* 2020; epub ahead of print.
- 45 Falagas ME, Vergidis PI. Narrative review: diseases that masquerade as infectious cellulitis. *Ann Intern Med* 2005;142:47-55.

* à lire

** à lire absolutement

Ebola: vaccin et traitements efficaces mais épidémie persistante

Dr PAULINE VETTER^{a,b} et Pr LAURENT KAISER^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 739-43

L'épidémie de maladie à virus Ebola (MVE) qui sévit dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri en République démocratique du Congo dans le nord-est du pays a déjà touché plus de 3400 personnes dont plus de 2200 sont décédées. Depuis la grande épidémie d'Afrique de l'Ouest en 2014-2016, d'énormes progrès ont été faits en termes de prise en charge et de prévention de la maladie. Il existe maintenant un vaccin homologué en Europe et d'autres sont en développement. L'efficacité des traitements spécifiques permet de modifier le devenir des patients infectés. De mortelle, la MVE est devenue évitable et guérissable. L'insécurité de la région, zone de conflit depuis plus de 30 ans, rend cependant le contrôle de l'épidémie difficile.

Ebola: an uncontrolled outbreak despite vaccines and new treatments

The Ebola virus disease outbreak raging in the North-Kivu and Ituri provinces of Democratic Republic of the Congo already accounts for more than 3400 cases, from which 2200 died. Major progress have been achieved since the 2014-2016 West Africa outbreak. A vaccine is now approved by the European Medicine Agency and has been administered to more than 250 000 volunteers in the field. New specific antiviral treatments are now available. Ebola virus disease shifted from a deadly disease to a preventable, curable one. However, the long-lasting conflict and repeated attacks of civilians and health workers hampers the control of the outbreak.

INTRODUCTION

L'épidémie de MVE qui sévit dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri en République démocratique du Congo (RDC) dans le nord-est du pays depuis le mois d'août 2018 a déjà touché plus de 3400 personnes dont plus de 2200 sont décédées (figure 1).

La MVE est une zoonose secondaire à l'infection par le virus Ebola, grand virus enveloppé à acide ribonucléique (ARN) simple brin à polarité négative de la famille des filovirus,¹ et dont le réservoir serait certaines chauves-souris frugivores et insectivores.² Son génome de 19 kb contient 7 gènes, qui codent pour 9 différentes protéines. Le virus a été identifié pour la première fois en 1976 en RDC, à l'époque appelée Zaïre, et tire son nom de la rivière Ebola.³ On en connaît

6 espèces, dont 3 ont déjà été à l'origine d'épidémies chez l'homme: Ebola virus Zaïre, Ebola virus Soudan et Ebola virus Bundibugyo. Les virus des autres espèces sont rares (Ebola virus forêt de Thai), n'entraînent pas de symptôme chez l'homme (Ebola virus Reston)⁴ ou n'ont pour le moment été décrits que dans leur réservoir (Ebola virus Bombali).⁵ L'espèce la plus étudiée est l'Ebola Zaïre, la plus fréquemment à l'origine des épidémies, et de loin la plus meurtrière, avec un taux de mortalité pouvant atteindre 90% sans traitement. C'est ce virus qui a été responsable de la grande épidémie de MVE d'Afrique de l'Ouest en 2014-2016, et qui est à l'origine de l'épidémie actuelle sévissant en RDC.⁶

La genèse d'une épidémie requiert le passage du virus de son milieu naturel jusqu'à l'homme, qui s'infecte par contact avec de la viande de brousse contaminée. Des épidémies affectant les grands singes et précédant celles chez l'humain sont décrites.⁷

La transmission interhumaine a lieu par contact direct avec les fluides biologiques infectés⁸ (sang, salive, diarrhées, urines, sueur, larmes, sperme ou encore lait maternel). Les personnes les plus à risque sont les soignants et les membres

	FIG 1	Épidémiologie	
--	--------------	----------------------	--

En date du 17 février 2020, 3461 cas ont été rapportés, dont 3309 confirmés et 123 probables, 2253 décès et 1165 survivants. 167 agents de santé ont été infectés, dont 41 sont décédés.

Nord-Kivu: orange clair; Ituri: rouge.



(Carte adaptée de Wikipédia.)

^aCentre des maladies virales émergentes et laboratoire de virologie, HUG, 2015 Genève, ^bService des maladies infectieuses, Département des spécialités médicales, HUG, 2015 Genève
pauline.vetter@hcuge.ch | laurent.kaiser@hcuge.ch.

de la famille qui s'occupent des malades. Le taux de reproduction R_0 , c'est-à-dire le nombre de cas secondaires que va engendrer une personne malade, est faible, de l'ordre de 0,8 à 1,2. Les épidémies s'entretiennent grâce à des événements à très haut risque de transmission, comme les funérailles, pendant lesquelles a lieu un contact direct avec le cadavre très infectieux.

PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE

Après inoculation par les muqueuses ou à travers la peau lésée, le virus Ebola cible d'abord les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages, qui vont participer à la dissémination virale. Dans les ganglions, il se réplique, avant d'entamer une phase de dissémination hématogène atteignant tous les organes, dont le foie, la rate, les reins et les surrénales, où il continue à se multiplier.^{1,9,10} Quelques jours après l'apparition des symptômes, on observe des virémies atteignant 10 millions de copies/ml de sang. Le virus échappe au système immunitaire inné (inhibition de la synthèse et du signal interféron)¹¹ et adaptif (synthèse de forme tronquée de la glycoprotéine de surface qui agit comme un piègeur d'anticorps).¹² Le mécanisme d'altération tissulaire est mixte, à la fois par effet cytopathogène direct du virus sur les cellules, mais aussi par la tempête cytokinique qu'il induit (figure 2).

Après une période d'incubation de 2 à 21 jours, les symptômes débutent par un syndrome pseudo-grippal, suivi d'une gastro-entérite; les pertes digestives peuvent atteindre 10 l par jour.^{13,14} La coagulopathie est peu fréquente et décrite dans moins de 5% des cas selon les séries. Sans traitement, les patients décèdent dans un tableau de défaillance multiviscérale. L'observation de taux de séropositivité pour Ebola allant jusqu'à 10% chez l'humain dans les milieux ruraux,¹⁵ où la transmission du virus à partir du réservoir animal jusqu'à l'homme est favorisée, ou encore chez les contacts restés en bonne santé des patients infectés par la MVE, montre que des infections paucisymptomatiques existent et que le spectre des présentations cliniques est large.¹⁶

DIAGNOSTIC

Le diagnostic différentiel est large avec les autres maladies infectieuses endémiques en Afrique subsaharienne, comme la malaria, la fièvre typhoïde, les rickettsioses, la leptospirose, les autres fièvres hémorragiques virales (fièvre de Lassa, fièvre de Crimée-Congo...). Le diagnostic de confirmation se fait par RT-PCR, habituellement dans le sang (plasma ou sang total), mais tous les fluides peuvent être testés.¹⁷ La sérologie est peu utilisée en raison de son manque de spécificité à la phase aiguë: les immunoglobulines M (IgM) apparaissent en 1 semaine, et les immunoglobulines G (IgG) entre 10 et 14 jours. Des tests rapides de détection antigénique sont validés uniquement pour le diagnostic rétrospectif sur des cadavres, mais ont une sensibilité trop limitée au début de la maladie pour être utilisés comme tests diagnostiques en routine. Ces analyses doivent être réalisées dans un laboratoire de haute sécurité en raison du risque biologique; le Centre national de référence pour les infections virales émergentes (CRIVE), basé à Genève, est le laboratoire de référence diagnostique pour la Suisse.

VACCIN ET TRAITEMENTS EFFICACES

Lorsque le virus est découvert en 1976, il devient rapidement évident que les soignants sont particulièrement à risque de contracter la maladie,³ et que le soin des patients nécessite un équipement de protection individuel couvrant la totalité du corps. Cette barrière limite le contact avec le patient et entretient la peur. La petite taille des épidémies (< 250 patients avant celle d'Afrique de l'Ouest), leur géographie restreinte à l'Afrique centrale et l'aspect confidentiel de ces cas expliquent partiellement l'absence de vaccin et de traitements pendant des décennies. L'importante flambée de MVE d'Afrique de l'Ouest, lors de laquelle 28 patients ont été traités aux États-Unis et en Europe,^{18,19} a permis de faire évoluer les connaissances et les armes à disposition de la communauté médicale (tableau 1).²⁰

FIG 2 Physiopathologie de la maladie à virus Ebola

IL-1: interleukine-1; IL-6: interleukine-6; MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1; MIP-1β: macrophage-inflammatory proteins-1Beta; ml: millilitre; NO: monoxyde d'azote; sGP: small glycoprotein; TNF-α: tumor necrosis factor-alpha; TRAIL: tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand.

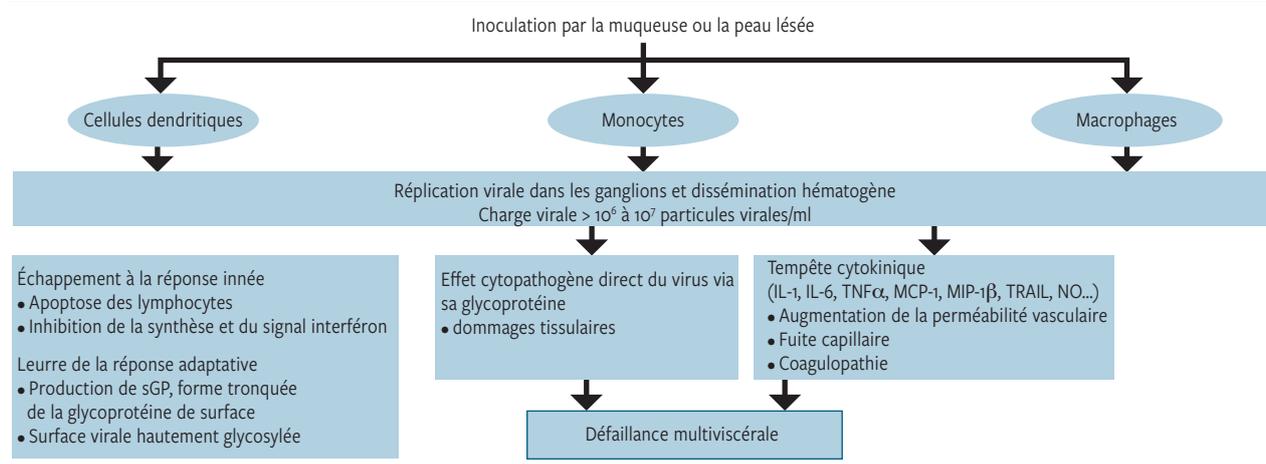


TABLEAU 1 Vaccins et traitements spécifiques de la maladie à virus Ebola

GP: glycoprotéine; HIV: human immunodeficiency virus; IgG1: immunoglobuline G1; MVA: modified vaccinia Ankara; NP: nucléoprotéine; RDC: République démocratique du Congo; SAE: serious adverse event, «événement indésirable grave».

Vaccins							
Nom	Description	Efficacité clinique	Nombre de doses nécessaires	Nombre de personnes vaccinées en décembre 2019	Effets secondaires	Statut	Contraintes
rVSV-ZEBOV	Vaccin vivant monovalent vecteur viral: virus de la stomatite vésiculeuse dont la GP a été remplacée par celle d'Ebola	Immunogénicité Dose dépendante	Dose unique	> 300 000	Réactogénicité: fièvre, frisson, arthralgie/myalgie après la vaccination	Approuvé par l'Agence européenne des médicaments en octobre 2019	Nécessite une chaîne de froid contraignante (-60 à -80 °C)
		100% efficace dans une étude de vaccination en anneau			Arthrite jusque dans 15% des cas dans une série, rarement mise en évidence sur le terrain	Autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission européenne en novembre 2019	
		97% d'efficacité dans l'épidémie actuelle				Étude clinique de phase III en cours en RDC	
		Diminution de la mortalité chez les vaccinés qui développent tout de même la maladie			Vésicules, purpura	Étude de phase II chez les patients VIH «ACHIV-Ebola» au Canada	
Ad26+MVA-BN-Filo	Vaccins non réplicatifs, 2 vecteurs viraux différents	Très immunogène dans les études de phase I	Deux doses	> 7000 vaccinés	Fièvre majoritairement après adénovirus	Essai clinique de phase III en cours en RDC	Chaîne de froid classique (2-8 °C)
		1 monovalent: adénovirus 26 recombinant exprimant la GP d'Ebola Zaïre	Primovaccination		Réaction locale		
		1 multivalent MVA: virus modifié Ankara (poxvirus), exprimant la GP d'Ebola Zaïre, d'Ebola Soudan et du virus de Marburg, ainsi que la NP d'Ebola forêt de Thai	Rappel avec un vaccin hétérologue		Myalgies/nausées/fatigue		
Traitements							
Nom	Description	Efficacité clinique	Nombre de doses nécessaires	Nombre de personnes traitées	Effets secondaires	Statut	Contraintes
ZMapp	Cocktail de 3 anticorps monoclonaux	Près de 80% de survie dans une étude incomplète en 2015-2016. Mortalité 49,7% RDC en 2019	3 doses à 72 heures d'intervalle	< 1500	Hypotension pouvant entraîner la mort - état fébrile	Essai clinique randomisé en cours	Administration sur 4 à 16 heures Chaîne du froid (-20 °C)
mAb114	Anticorps monoclonal dérivé d'un survivant d'Ebola	Mortalité 35,1% RDC 2019	1 dose unique		Hypotension. Pas d'effet secondaire sévère grave décrit		Chaîne de froid classique (2-8 °C)
REGN-EB3	Cocktail de 3 anticorps monoclonaux humains IgG1	Mortalité 33,5% RDC en 2019	1 dose unique		Hypotension - état fébrile. Pas d'effet secondaire grave décrit		
Remdesivir	Analogue nucléosidique - inhibiteur de la polymérase virale	Mortalité 53,1% RDC en 2019	1 dose par jour pendant 10 jours		Hypotension pouvant entraîner la mort		Traitement long de 10 jours Pas de chaîne de froid

Un vaccin vivant, basé sur un vecteur viral, le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) dont la glycoprotéine a été remplacée par celle de l'Ebola Zaïre, appelé rVSV-ZEBOV, a obtenu en novembre 2019 l'approbation de mise sur le marché par la Commission européenne, suite à la recommandation positive de l'Agence européenne des médicaments. Ce vaccin avait été testé pour la première fois aux HUG en 2014-2015, où il avait été montré sûr et immunogène, et a confirmé son efficacité sur le terrain.^{3,21,22} Depuis le début de l'épidémie de RDC, il a été offert à plus de 250 000 personnes: des soignants ou des contacts de patients infectés ainsi que leurs contacts, dans le cadre d'une vaccination en anneau. Les premiers chiffres communiqués par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le ministère de la Santé de la RDC rapportent une excellente efficacité de plus de 97%.²³ Jusqu'à ce qu'il soit disponible à l'achat dans un pays européen, le vaccin peut être administré aux HUG au personnel soignant avant leur départ en zone d'épidémie, sous couvert d'une autorisation temporaire d'administration délivrée par Swissmedic.

Un second vaccin, nommé Ad26.ZEBOV/MVA-BN-Filo, dont les données d'immunogénicité sont elles aussi encourageantes,^{24,25} est actuellement administré dans le cadre d'une étude de phase III de large ampleur en RDC.

Les traitements spécifiques antiviraux ont aussi évolué. De nombreuses molécules ont été administrées en Afrique de l'Ouest, soit à titre compassionnel, soit dans le cadre d'essais cliniques. Un cocktail d'anticorps monoclonaux, ciblant spécifiquement la glycoprotéine du virus Ebola de l'espèce Zaïre, le ZMapp, avait alors montré des résultats encourageants dans un essai interrompu précocement en raison du déclin de l'épidémie.²⁶ Un essai clinique randomisé multicentrique et contrôlé versus le ZMapp, visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de 3 différents anticorps ou cocktails d'anticorps monoclonaux et d'un antiviral direct, débute en 2018. Les résultats de l'analyse intermédiaire ont mené à restreindre prématurément la randomisation à 2 anticorps monoclonaux au vu de leur spectaculaire efficacité allant jusqu'à 88% de survie chez les personnes traitées dès les premiers symptômes.²⁷ En 2020, 5 ans après l'épidémie dévastatrice d'Afrique de l'Ouest, il existe un traitement efficace contre la MVE de l'espèce Zaïre. Ces anticorps devraient être adaptés dans le cas d'une épidémie due à une autre espèce.

UNE ÉPIDÉMIE COMPLEXE: POURQUOI N'EST-ELLE PAS ENCORE CONTRÔLÉE?

L'épidémie de 2014-2016 a été une exception et une première du fait de sa taille; près de 30 000 cas, et plus de 11 000 morts ont été recensés. Certains facteurs ayant contribué à sa propagation, notamment son apparition dans une zone de conflit, en milieu urbain, comprenant peu d'infrastructures sanitaires, en proie à une crise économique et politique et où les croyances des populations favorisent la transmission du virus, sont tous présents en RDC.

En août 2018 est déclarée la dixième épidémie de MVE en RDC. Elle s'étend rapidement à de grandes villes et reste non contrôlée après plus de 18 mois d'évolution, 3400 cas et

2200 morts.²⁸ Le 17 juillet 2019, l'OMS caractérisait cette flambée comme une «urgence de santé publique de portée internationale». Malgré les nouvelles armes à disposition, le taux de mortalité de l'épidémie reste aussi important qu'avant les années 2000, et atteint près de 70%. Ce paradoxe est notamment expliqué par les difficultés auxquelles sont confrontées les équipes sur le terrain pour atteindre les populations qui en ont besoin. Les malades infectés consultent tardivement, parfois ne viennent pas chercher des soins et décèdent dans la communauté. Cela entraîne une impossibilité de suivre les chaînes de transmission, et donc d'identifier précocement les personnes infectées qui pourraient bénéficier d'un traitement efficace, ainsi que leurs contacts qui pourraient être vaccinés. L'accès aux soins, déjà extrêmement limité hors période d'épidémie pour ces populations démunies, devient encore plus compliqué.

La taille du pays, les difficultés de transport, les contextes politique et social avec l'élection d'un nouveau Président au plus fort de l'épidémie, et l'insécurité de la région rongée par les conflits armés depuis plus de 30 ans, empêchent les travailleurs de la santé d'accéder aux populations concernées. Les équipes de lutte contre l'épidémie ont essuyé de nombreuses attaques en plus d'une année, notamment l'incendie de plusieurs structures de soins spécialisés; plusieurs décès secondaires à ces violences ont suspendu le travail, et chaque relâchement est suivi d'une nouvelle flambée de cas. Les commanditaires et les motivations de ces affrontements restent peu clairs. La population comprend mal la présence des équipes de lutte contre la MVE, d'une part en raison d'une représentation particulière de la maladie, qui effraie par les moyens de protection qu'elle requiert, mais aussi en raison de l'intérêt particulier suscité par cette pathologie spécifique. Pendant des années de conflits, très peu de présence humanitaire soutenait la population locale, qui était laissée à elle-même. À cause de l'insécurité, certaines organisations se sont adjoint la protection de l'armée, augmentant encore l'incompréhension des habitants. La corruption endémique d'une région aux infrastructures sanitaires peu développées et ravagées par la guerre civile est un frein à l'implémentation d'interventions efficaces.

CONCLUSION: DES QUESTIONS EN SUSPENS

Le risque que la MVE devienne endémique dans la région en raison des difficultés d'accès aux soins est réel. Les nouveaux traitements efficaces n'ont pas fait diminuer le taux de mortalité dans cette région troublée par les conflits, et le manque d'identification et de suivi des contacts a limité l'effet de la vaccination. Des centres de soins intégrés ont été développés par des acteurs internationaux pour inclure la prise en charge spécifique de la MVE aux traitements des maladies infectieuses classiques et faciliter l'acceptation de la communauté.

Si le nombre de nouveaux cas est en net déclin depuis le mois d'octobre 2019, la résolution de cette épidémie reste un espoir ténu qui nécessite une collaboration sans relâche avec la communauté et qui devrait passer par une plus grande transparence des institutions. Seuls l'apaisement des conflits et un accès optimal aux mesures de santé publique permettront le contrôle de l'épidémie.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La maladie à virus Ebola sévissant en République démocratique du Congo depuis août 2018 est toujours une urgence de santé publique de portée internationale
- Il existe un vaccin préventif et des traitements efficaces s'ils sont administrés au début de la maladie
- En raison de difficultés politiques, économiques et culturelles, l'épidémie n'est pas contrôlée après plus de 18 mois d'évolution, et il existe un risque que la maladie devienne endémique dans la région

- 1 Baseler L, Chertow DS, Johnson KM, Feldmann H, Morens DM. The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol* 2017;12:387-418.
- 2 Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005;438:575-6.
- 3 Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, et al. Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:1647-60.
- 4 Miranda ME, Miranda NL. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. *J Infect Dis* 2011;204(Suppl. 3):S757-60.
- 5 Goldstein T, Anthony SJ, Gbakima A, et al. The discovery of Bombali virus adds further support for bats as hosts of ebolaviruses. *Nat Microbiol* 2018;3:1084-9.
- 6 Mbala-Kingebeni P, Aziza A, Di Paola N, et al. Medical countermeasures during the 2018 Ebola virus disease outbreak in the North Kivu and Ituri Provinces of the Democratic Republic of the Congo: a rapid genomic assessment. *Lancet Infect Dis* 2019;19:648-57.
- 7 Bermejo M, Rodriguez-Teijeiro JD, Illera G, et al. Ebola outbreak killed 5000 gorillas. *Science* 2006;314:1564.
- 8 *Vetter P, Fischer WA, Schibler M, et al. Ebola Virus Shedding and Transmission: Review of Current Evidence. *J Infect Dis* 2016;214:S177-S84.
- 9 Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol* 2003;163:2371-82.
- 10 Martines RB, Ng DL, Greer PW, Rollin PE, Zaki SR. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. *J Pathol* 2015;235:153-74.
- 11 Audet J, Kobinger GP. Immune evasion in ebolavirus infections. *Viral Immunol* 2015;28:10-8.
- 12 Zhu W, Banadyga L, Emeterio K, Wong G, Qiu X. The Roles of Ebola Virus Soluble Glycoprotein in Replication, Pathogenesis, and Countermeasure Development. *Viruses* 2019;11.
- 13 Bah EI, Lamah MC, Fletcher T, et al. Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *N Engl J Med* 2015;372:40-7.
- 14 Chertow DS, Kleine C, Edwards JK, et al. Ebola virus disease in West Africa—clinical manifestations and management. *N Engl J Med* 2014;371:2054-7.
- 15 Mulangu S, Alfonso VH, Hoff NA, et al. Serologic Evidence of Ebolavirus Infection in a Population With No History of Outbreaks in the Democratic Republic of the Congo. *J Infect Dis* 2018;217:529-37.
- 16 Dean NE, Halloran ME, Yang Y, Longini IM. Transmissibility and Pathogenicity of Ebola Virus: A Systematic Review and Meta-analysis of Household Secondary Attack Rate and Asymptomatic Infection. *Clin Infect Dis* 2016;62:1277-86.
- 17 WHO. World Health Organization, Laboratory diagnosis of Ebola virus disease. 19 septembre 2014. Disponible sur : https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/134009/WHO_EVD_GUI-DANCE_LAB_14.1_eng.pdf?sequence=1
- 18 Schibler M, Vetter P, Cherpillod P, et al. Clinical features and viral kinetics in a rapidly cured patient with Ebola virus disease: a case report. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1034-40.
- 19 Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, et al. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. *N Engl J Med* 2016;374:636-46.
- 20 Devi S. FRONTLINE: a new treatment facility for Ebola virus disease. *Lancet* 2018;392:2428.
- 21 Huttner A, Dayer JA, Yerly S, et al. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:1156-66.
- 22 Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet* 2017;389:505-18.
- 23 *WHO. World Health Organization, Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo: an example of integration of research into epidemic response. 12 avril 2019. Disponible sur : www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-ring-vaccination-results-12-april-2019.pdf.
- 24 Mutua G, Anzala O, Luhn K, et al. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccine Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis* 2019;220:57-67.
- 25 Winslow RL, Milligan ID, Voysey M, et al. Immune Responses to Novel Adenovirus Type 26 and Modified Vaccinia Virus Ankara-Vectored Ebola Vaccines at 1 Year. *JAMA* 2017;317:1075-7.
- 26 Group PIW, Multi-National PIIST, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection. *N Engl J Med* 2016;375:1448-56.
- 27 *Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303.
- 28 WHO. Ebola Situation Report. 26 novembre 2019. Disponible sur : www.who.int/publications-detail/ebola-virus-disease-democratic-republic-of-congo-external-situation-report-69-2019

* à lire

** à lire absolument

Stigmatisation et VIH: tous concernés

ISABEL COBOS MANUEL^{a,b}, DAVID JACKSON-PERRY^b, CORINE COURVOISIER^{a,b}, CRISTINA BLUNTSCHLI^{a,b}, SYBILLE CAREL^{b,c}, EDITH MUGGLI^b, VRENELI WAELTI^a, da COSTA^a, Dr ELEFThERIA KAMPOURI^a, Pr MATTHIAS CAVASSINI^{a,b} et Dr KATHARINE E. A. DARLING^{a,b}

Rev Med Suisse 2020; 16: 744-8

Les progrès des 35 dernières années dans la prise en charge médicale du VIH ont permis aux personnes vivant avec ce virus (PVVIH) d'avoir une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Avec un traitement efficace, les PVVIH ne peuvent plus transmettre le virus. Cependant, la stigmatisation associée au VIH reste considérable, y compris dans les milieux de soins. La stigmatisation n'est pas une vague notion sociologique, mais un véritable enjeu de santé publique pouvant avoir un impact tant chez les personnes séronégatives que chez les PVVIH. Elle a un impact néfaste sur la prévention de l'infection, le dépistage, l'accès aux soins, et sur la gestion de la santé des PVVIH. Une prise en considération de la stigmatisation est essentielle pour garantir aux PVVIH un accompagnement médical et psychosocial optimal, ainsi que pour lutter contre l'épidémie du VIH/sida.

Stigma and HIV: relevant for everyone

Medical advances in the treatment of HIV over the last 35 years mean that people living with HIV (PLHIV) now have a life expectancy close to that of the general population. Further, when successfully treated, PLHIV cannot transmit the virus. Despite this, HIV-related stigma remains widespread, including within healthcare settings. Stigma is not a vague sociological notion but represents a real threat to public health, with repercussions for both PLHIV and HIV-negative individuals. Stigma has been shown to have a negative impact on HIV prevention, testing, access to health services, and on the healthcare management of PLHIV. Taking stigma into consideration is essential, both in meeting the medical and psycho-social needs of PLHIV and in order to effectively combat HIV/AIDS.

INTRODUCTION

Environ 38 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VIH.¹ Durant les années 1980, l'OMS identifiait trois types d'épidémies du VIH/sida: celles du virus, du sida et, finalement, celle de la réaction sociale au sida, y compris le préjugé – ou stigmatisation –, à l'égard des personnes vivant avec le VIH (PVVIH).^{2,3} Les avancées médicales de ces 35 dernières années, qui ont vu l'infection par le VIH passer d'une maladie mortelle à une maladie chronique, ont permis de lutter activement contre les deux premières épidémies. En

revanche, les avancées concernant la stigmatisation associée au VIH demeurent encore modestes, et ceci a été décrit par l'ONUSIDA comme l'une des plus grandes barrières pour faire face au VIH.⁴ La recherche ainsi que notre propre expérience au sein de la consultation des maladies infectieuses au CHUV indiquent que la stigmatisation en lien avec le VIH constitue un véritable enjeu de santé publique, que ce soit au niveau de la prévention au sein de la population générale ou lors de la prise en charge des PVVIH.

STIGMATISATION ET VIH

Les particularités de la stigmatisation ont comme point d'ancrage les travaux du sociologue Goffman. Il définit la stigmatisation comme un attribut discréditant, une différence non souhaitée par les attentes sociales.⁵ Cette différence perçue va engendrer un phénomène de discrimination en diminuant les opportunités et droits de la personne. L'ONUSIDA définit la stigmatisation et la discrimination associées au VIH comme faisant partie d'un même processus: un «processus de dévaluation» où la discrimination serait une conséquence de la stigmatisation, la manifestation concrète d'un concept qui peut parfois paraître flou.⁶ Le degré de stigmatisation serait d'autant plus élevé si la maladie est associée à un comportement moralement contesté, si le patient est considéré comme étant responsable de sa survenue ou si la maladie fait peur.⁷ Le VIH, ayant longtemps été associé en grande partie à des groupes de personnes tenant un rôle souvent socialement et moralement contesté (homosexuels, toxicomanes, travailleurs-ses du sexe), remplit à lui seul ces trois catégories.

Malgré le fait que la stigmatisation *structurelle* (par exemple: difficulté, voire impossibilité, d'affiliation des PVVIH à une assurance complémentaire) continue à être très répandue, nous nous concentrerons ici sur les trois catégories de stigmatisation les plus proches de notre expérience. La stigmatisation *effective*: les PVVIH vivent la discrimination concrète de la part d'autrui (par exemple: «Dès le moment où il a su que j'étais séropositif, il a séparé notre vaisselle»). La stigmatisation *anticipée*: la conscience de la part des PVVIH des perceptions sociales négatives attribuées au VIH et l'attente qu'elles pourraient être victimes de préjugés et de discrimination dans le futur (par exemple: «Je n'annonce pas ma séropositivité car elle va certainement me rejeter»). La stigmatisation *internalisée*: degré selon lequel les PVVIH vont intégrer des croyances et sentiments négatifs sociétaux associés au VIH vis-à-vis d'elles-mêmes (par exemple: «Je suis responsable de mon infection et mérite les conséquences»⁸).

Par ces mécanismes, la stigmatisation aboutit à de nombreuses conséquences négatives sur la santé mentale et physique des PVVIH.^{4,9} La stigmatisation est associée à la dépression,¹⁰

^a Consultation ambulatoire des maladies infectieuses, Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne, ^b Antenne de la consultation des maladies infectieuses, CHUV, 1003 Lausanne, ^c Service social somatique, CHUV, 1011 Lausanne
isabel-maria.cobos@chuv.ch | david.jackson-perry@chuv.ch
corine.courvoisier@chuv.ch | cristina.bluntschli@chuv.ch
sybille.carel@chuv.ch | edith.muggli@chuv.ch | vreneli.waelti@chuv.ch
eleftheria-evdokia.kampouri@chuv.ch | matthias.cavassini@chuv.ch
katharine.darling@chuv.ch

l'anxiété¹¹ et l'idéation suicidaire, et peut avoir des conséquences sur l'adhésion au traitement antirétroviral.¹² Elle peut également influencer leurs prises en charge médicales dans le contexte de la non-divulgation de leur diagnostic VIH par crainte du rejet social.³ En effet, les PVVIH pourraient être réticentes à accéder aux soins, puisque ces derniers impliquent souvent la divulgation de leur statut VIH.

La stigmatisation associée au VIH a aussi un impact sur les personnes non infectées en termes de prévention et de dépistage. Chez ces personnes, les mécanismes de la stigmatisation pourraient se manifester par des préjugés concernant des émotions négatives, telles que la peur et le dégoût, ou les stéréotypes reliés à un type d'individu.⁸ Ces mécanismes ont des conséquences sur la fréquence des dépistages VIH et sur de potentielles prises de risques d'acquisition du VIH qui ne seraient pas identifiées comme telles, étant donné que ces personnes ne se voient pas comme faisant partie des groupes considérés à risque. Ces individus sont alors vulnérables de tomber entre les mailles du filet de la prévention, y compris des mesures telles que la prophylaxie pré et postexposition (PrEP/PEP) (figure 1).

COMMENT MESURER LA STIGMATISATION ASSOCIÉE AU VIH?

Une quantification de la prévalence et des conséquences de la stigmatisation est nécessaire afin de pouvoir développer des interventions et d'en évaluer leur efficacité. L'échelle de mesure développée par Berger et coll., la *HIV stigma scale*, demeure une des plus connues et utilisées, avec un niveau élevé de validité et de fiabilité.¹⁰ Une version courte consiste en 12 questions représentant les 3 catégories de la stigmatisation (tableau 1). La prévalence de la stigmatisation des PVVIH en Suisse est encore largement méconnue, de ce fait, la *Swiss HIV Cohort Study* a décidé d'inclure en 2020 la version courte de la *HIV stigma scale*.¹³

TABLEAU 1		HIV stigma scale de 12 items (traduction en français)
Pour chaque question, choisir une réponse		
1: pas du tout d'accord; 2: pas d'accord; 3: d'accord; 4: tout à fait d'accord		
1.	Je me sens coupable car je suis atteint du VIH	1 2 3 4
2.	J'ai l'impression d'être une moins bonne personne que les autres car je suis atteint du VIH	1 2 3 4
3.	L'attitude des autres par rapport au VIH me fait me sentir moins bien dans ma peau	1 2 3 4
4.	Des personnes qui comptent pour moi ont arrêté de m'appeler après avoir appris que je suis atteint du VIH	1 2 3 4
5.	J'ai perdu des amis après leur avoir confié que je suis atteint du VIH	1 2 3 4
6.	Certaines personnes évitent de me toucher depuis qu'ils savent que je suis infecté par le VIH	
7.	Dire à quelqu'un que je suis atteint du VIH est risqué	1 2 3 4
8.	Je fais beaucoup d'efforts pour que mon infection par le VIH reste secrète	1 2 3 4
9.	Je fais très attention à qui je dis être infecté par le VIH	1 2 3 4
10.	La plupart des gens croient que les personnes atteintes du VIH sont «sales»	1 2 3 4
11.	La plupart des gens sont mal à l'aise avec les personnes atteintes du VIH	1 2 3 4
12.	Les personnes vivant avec le VIH sont marginalisées	1 2 3 4

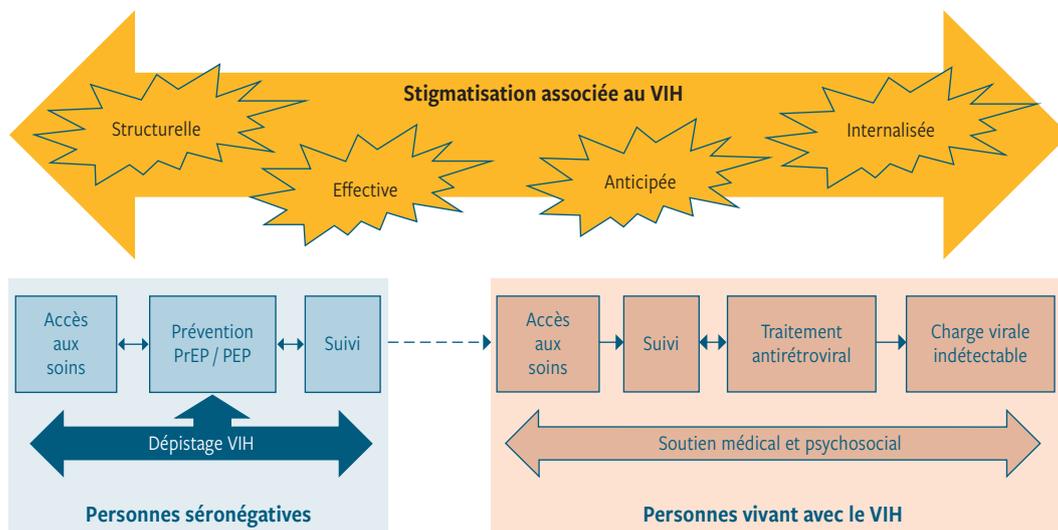
(Adapté de l'article «Development of a 12-item short version of the HIV stigma scale» de Reinius et coll.¹³).

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DE LA STIGMATISATION ASSOCIÉE AU VIH AUPRÈS DES PVVIH?

La stigmatisation associée au VIH a un impact sur des facteurs psychosociaux et de santé chez les PVVIH.⁹ Ici nous nous concentrerons sur deux axes: l'impact de la stigmatisation sur la prise en charge des PVVIH par les professionnels

FIG 1 Impact des mécanismes de la stigmatisation associée au VIH

PrEP: prophylaxie préexposition; PEP: prophylaxie postexposition.



de la santé, et ses effets dans la gestion de la santé de ces derniers.

Stigmatisation dans la prise en charge des PVVIH par les professionnels de la santé

La discrimination ici est considérée comme étant une manifestation de la stigmatisation, même si la stigmatisation internalisée peut aussi se développer en l'absence de discrimination. Des phénomènes de stigmatisation envers les PVVIH à travers divers services de santé peuvent se manifester *via* un refus de soins, des violations de la confidentialité, des attitudes négatives et humiliantes de la part de soignants.³

Trois catégories de comportement des professionnels de la santé peuvent propager la stigmatisation.³

La gestion des risques

Les diverses procédures de gestion des risques institutionnalisées dans les soins sont potentiellement discriminatoires envers les PVVIH. Une prise en charge inadaptée des PVVIH pourrait se traduire par des mesures de précautions excessives induites par une méconnaissance des modes de transmission du VIH et une non-prise en considération des précautions standards (figure 2). Des stratégies telles que l'utilisation de questionnaire permettant de filtrer le diagnostic VIH ou une réinterprétation des précautions standards en créant de nouvelles règles lors de la prise en charge des PVVIH (rendez-vous en fin de journée ou refus de soins) ont été mises en évidence, par exemple, chez les dentistes.¹⁴

La gestion de la peur

De fausses idées concernant la transmission du VIH sont présentes parmi certains professionnels de la santé et pourraient alimenter la peur de l'infection. Cette notion de peur rejoint la gestion du risque citée ci-dessus. Des précautions excessives dans la prise en charge des PVVIH,³ telles que le port de doubles gants, ont été identifiées dans les milieux de soins (figure 3). Ces précautions sont non seulement inutiles, discriminatoires et stigmatisantes pour les PVVIH, mais peuvent de surcroît avoir un effet délétère lors de gestes techniques en diminuant la dextérité des professionnels.

Les jugements moraux

Bien plus difficiles à quantifier, les jugements moraux de la part des professionnels de santé sont liés à la moralisation sociale en lien avec l'infection VIH. La qualité des soins reçus peut être influencée par la perception du mode de transmission et du degré de responsabilité attribuée lors de l'acquisition du virus de la personne concernée (usage de substances, voie sexuelle, transmission sanguine, transmission verticale). Ces éléments peuvent avoir un effet délétère sur la communication et la confiance entre patient et soignant, et avoir un effet négatif sur des aspects à la fois psychosociaux et somatiques.

Stigmatisation et impact dans la gestion de la santé par les PVVIH

La stigmatisation est un élément avec lequel les PVVIH doivent naviguer dans leurs démarches d'accès aux soins ainsi que

FIG 3	Stigmatisation d'une personne séropositive par un professionnel des soins en 2019
--------------	------------------------------------------------------------------------------------------

L'utilisation de doubles gants et des questions pertinentes à poser aux personnes séropositives sont des sujets décrits dans le texte et présentés dans le **tableau 2**.



TABLEAU 2	Interactions avec les patients
------------------	---------------------------------------

Dans vos interactions avec vos patient-e-s, ayez conscience:

- que la stigmatisation liée au VIH pourrait être un élément dissuasif au dépistage VIH des personnes séronégatives
- de vos propres valeurs et attitudes liées aux personnes vivant avec le VIH (PVVIH)
- de vos propres valeurs et attitudes liées aux IST, à la sexualité et à la consommation de substances
- que les précautions standards s'appliquent à tous les patient-e-s indépendamment de leur statut VIH
- de la stigmatisation et de la violence subies par les PVVIH
- de la stigmatisation et de la violence subies par les PVVIH appartenant à des groupes marginalisés, comme la communauté LGBTQ, les travailleur-euse-s du sexe ou les consommateurs de substances (double/multiple stigmatisation)
- des préjugés ou des inégalités liées au genre
- du rapport de force entre vous et les patient-e-s qui peut les faire se sentir vulnérables
- qu'un langage, des questions et des suppositions inappropriés peuvent être blessants et intrusifs
- qu'il peut être difficile pour les patients de parler du vécu en lien avec leur séropositivité, leur sexualité et/ou de leurs consommations de substances
- de ne poser que des questions pertinentes pour les soins des PVVIH

Quelques pistes pour tenter de diminuer la stigmatisation envers les PVVIH lors de consultations soignantes, adaptées du document « Réduire la stigmatisation et la discrimination » de l'Association canadienne de santé publique.¹⁵

FIG 2	«Accueil» reçu par une personne séropositive en 2019
--------------	-------------------------------------------------------------



dans tous les autres domaines de leur vie, avec un impact potentiel sur plusieurs aspects de leur santé.

Impact sur l'adhésion

La stigmatisation impacterait fortement l'adhésion à la thérapie antirétrovirale (ART).¹² Celle-ci étant synonyme de statut VIH en soi, sa prise peut engendrer une divulgation par inadvertance. De nombreuses PVVIH, pour maintenir le secret lié à leur statut, vont éviter de prendre leurs médicaments devant témoins. Cela est régulièrement exprimé par les PVVIH et multiplie les difficultés afin de garantir l'adhésion optimale nécessaire au maintien de leur santé. De plus, il n'est pas rare que des patients utilisent une autre maladie moins stigmatisée afin de justifier leurs prises de médicaments quotidiennes,³ entrant ainsi dans un cercle vicieux impactant leurs possibilités de vivre sereinement avec leur maladie.

Impact sur la santé mentale

La gestion de la stigmatisation à travers l'utilisation des services de santé peut également avoir un effet délétère sur la santé mentale des individus, incluant l'anxiété, l'usage de substances, la dépression ou des idées suicidaires.³ La dépression a été identifiée comme étant une composante négative entre la stigmatisation associée au VIH et l'adhésion thérapeutique.⁹ De plus, la consommation de substances a été identifiée comme étant un mécanisme de résilience pour faire face à la stigmatisation associée au VIH. La stigmatisation peut être associée à d'autres formes de marginalisation telles que l'origine, le statut socio-économique, l'identité de genre, l'orientation sexuelle ou l'âge. Lorsque la personne cumule la stigmatisation liée au VIH à une ou plusieurs formes de marginalisation, on parle alors de « double stigmatisation » ou de « stigmatisation multiple ».³

QUELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LA STIGMATISATION ASSOCIÉE AU VIH?

À ce jour, il existe peu d'études qui démontrent des stratégies efficaces pour lutter contre la stigmatisation du VIH.

Réflexions et perspectives futures

Afin de réduire l'impact de la stigmatisation, nous présentons des programmes actuellement en cours ou en voie de développement dans notre service.

Programme de pairs

De nombreuses PVVIH ne partagent pas leur statut avec leur entourage par crainte du jugement ou des conséquences qu'un tel dévoilement pourrait avoir dans leur vie. Il se peut que les professionnels de santé soient les uniques interlocuteurs des PVVIH. Selon une récente enquête des besoins réalisés auprès de 356 PVVIH au sein de notre service, seuls 11% ont répondu trouver du soutien auprès d'une autre PVVIH. Or, les PVVIH partagent un vécu expérientiel unique leur permettant une compréhension mutuelle. Les programmes de pairs se basent sur le postulat que les individus partageant une même maladie chronique sont les mieux placés pour pouvoir apporter du soutien aux personnes concernées. Le développement de programmes de pairs est un élément leur permet-

tant de faire face à la stigmatisation, soutenues par des personnes pouvant partager un vécu similaire. Un projet de soutien par les pairs est actuellement en cours d'élaboration au sein de notre consultation.

Développer des compétences d'empowerment chez les PVVIH

La lutte contre la stigmatisation devrait également permettre au PVVIH de pouvoir développer des compétences d'*empowerment*.⁴ L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir (ou maintenir) les compétences nécessaires pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique, afin de réduire les effets de la stigmatisation. Un programme d'ateliers collectifs d'éducation thérapeutique avec des thématiques telles que l'annonce de la séropositivité ou vieillir avec le VIH a été initié au sein de notre service.

Formation et actualisation des connaissances du VIH chez les professionnels de santé

Il est aussi important de ne pas faire porter tout le poids de la gestion du VIH aux personnes concernées, mais également de travailler sur les connaissances et attitudes des professionnels de santé. Ces derniers pouvant parfois être les seuls interlocuteurs des personnes concernées, il est essentiel qu'ils puissent adopter des attitudes non jugeantes afin de pouvoir créer un espace sécuritaire d'échanges.³ Respecter la vie privée des patients, par exemple, va au-delà du maintien de la confidentialité. Il est important que le professionnel de santé puisse poser uniquement des questions pertinentes pour les soins des patients de manière circonstancielle. Les précautions standards s'appliquant à tous, certaines questions telles que le statut sérologique de la personne ou le mode d'acquisition du VIH peuvent être ressenties comme intrusives et être inutiles selon le contexte de soin (**figure 3, tableau 2**).

Le développement des programmes de formation et d'actualisation des connaissances du VIH à tous les professionnels de la santé pourrait permettre une prise en charge non différenciée entre les PVVIH et le reste de la population et ainsi diminuer ou faire disparaître des peurs infondées.

CONCLUSION

La stigmatisation associée au VIH demeure un défi majeur qui a peu évolué depuis le début de l'épidémie du VIH/sida. Cette stigmatisation est complexe et multifactorielle et peut influencer tant la qualité de vie et l'accès aux soins des PVVIH que les mesures de prévention chez les personnes séronégatives. Aborder cette question est essentiel pour améliorer la prise en charge des PVVIH mais aussi pour contrôler l'épidémie. Bien que des mesures sociales et politiques soient indispensables afin de mieux défendre les droits des PVVIH, à travers cet article, nous avons mis en évidence trois axes pouvant atténuer la stigmatisation. Premièrement, mesurer la prévalence de la stigmatisation auprès des PVVIH en Suisse. Deuxièmement, la mise en place de programmes favorisant l'*empowerment* et l'autonomie des personnes concernées. Et finalement, sensibiliser et former les professionnels de santé au risque d'entretenir le phénomène de la stigmatisation associée au VIH, non pas par malveillance mais par méconnaissance et inadvertance.

Conflit d'intérêts: Isabel Cobos Manuel, David Jackson-Perry, Cristina Bluntschli, Sybille Carel, Edith Muggli et Vreneli Waelti da Costa n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article. L'institution de Mme Corine Courvoisier a reçu un soutien pour sponsoring de prestations éducatives de Gilead, MSD et ViiV. L'institution du Dr Eleftheria Kampouri a reçu un soutien de Gilead afin d'assister aux congrès. L'institution du Pr Matthias Cavassini a reçu un financement en lien avec des subsides de recherche de Gilead et ViiV, et suite à son avis d'expert à AbbVie, Gilead, MSD, Sandoz et ViiV. L'institution du Dr Katharine Darling a reçu un financement en lien avec des subsides de recherche de Gilead et un soutien de MSD afin d'assister aux congrès.

Remerciements: Nous remercions sincèrement Mlle Anastasia Darling qui a réalisé les illustrations électroniques originales pour cet article (figures 2 et 3).

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La stigmatisation associée au VIH est un enjeu de santé publique avec un impact négatif majeur tant chez les personnes séronégatives que chez les personnes vivant avec le VIH (PVVIH)
- Les conséquences de la stigmatisation sont complexes et multiples, et vont toucher tant la prévention et le dépistage chez les personnes séronégatives que l'accès aux soins et la gestion de la santé des PVVIH
- Pouvoir mesurer et identifier l'ampleur de la stigmatisation associée au VIH est essentiel. Une étude de la Swiss HIV Cohort Study va prochainement mesurer la prévalence de la stigmatisation en Suisse à travers l'utilisation d'un questionnaire simple
- Des stratégies de lutte pour diminuer la stigmatisation associée au VIH devraient pouvoir apporter du soutien aux PVVIH à travers la mise en place de programmes visant le développement de compétences d'*empowerment*, la formation des professionnels de santé ainsi que des mesures sociétales et politiques défendant les droits des PVVIH

1 ONUSIDA. Global HIV & AIDS statistics: 2019 fact sheet. 2019. Accessible sur :

www.unaids.org/en/resources/fact-sheet

2 ** Mann JM. Statement at an informal briefing on AIDS to the 42nd session of the united nations general assembly. New York: WHO;1987.

3 ** Chambers LA, Rueda S, Baker DN, et al. Stigma, HIV and health: a qualitative synthesis. BMC Public Health 2015;15:848.

4 * Logie C, Gadalla TM. Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV. AIDS Care 2009;21:742-53.

5 Goffman E. Stigma: Notes on the management of spoiled identity. New York: Simon & Schuster; 1963.

6 ONUSIDA. Lutter contre la stigmatisa-

tion et la discrimination liées au VIH – un élément essentiel des programmes nationaux de lutte contre le sida. 2009. Accessible sur :

data.unaids.org/pub/report/2009/jc1521_stigmatisation_fr.pdf

7 Bichsel N, Conus P. La stigmatisation : un problème fréquent aux conséquences multiples. Rev Med Suisse 2017;13:478-81.

8 Earnshaw VA, Chaudoir SR. From conceptualizing to measuring HIV stigma: a review of HIV stigma mechanism measures. AIDS Behav 2009;13:1160-77.

9 Rueda S, Mitra S, Chen S, et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses. BMJ Open 2016;6:e011453.

10 Berger BE, Ferrans CE, Lashley FR. Measuring stigma in people with HIV: psychometric assessment of the HIV stigma scale. Res Nurs Health 2001;24:518-29.

11 Capron DW, Gonzalez A, Parent J, Zvolensky MJ, Schmidt NB. Suicidality and anxiety sensitivity in adults with HIV. AIDS Patient Care STDS 2012;26:298-303.

12 Katz IT, Ryu AE, Onuegbu AG, et al. Impact of HIV-related stigma on treatment adherence: systematic review and meta-synthesis. J Int AIDS Soc 2013;16(Suppl. 2):18640.

13 * Reinius M, Wettergren L, Wiklander M, et al. Development of a 12-item short version of the HIV stigma scale. Health Qual Life Outcomes 2017;15:115.

14 * Thibert C. Un tiers des dentistes refuseraient les patients séropositifs. Le Figaro [En ligne]. 2015. Accessible sur :

sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/04/23809-tiers-dentistes-refuseraient-patients-seropositifs

15 Association canadienne de santé publique. Réduire la stigmatisation et la discrimination. 2017. Accessible sur :

www.cpha.ca/sites/default/files/uploads/resources/stbbj/confidentialitystigma_f.pdf

* à lire

** à lire absolutement

Testez vos connaissances...

Stigmatisation et VIH: tous concernés

(voir article p. 744)

1. Parmi les affirmations suivantes concernant la stigmatisation associée au VIH/sida, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. Elle est estimée comme négligeable en 2020
 - B. Elle peut avoir un impact négatif sur l'adhésion au traitement antirétroviral
 - C. Elle permet d'augmenter le nombre de dépistages chez les personnes séronégatives
 - D. Les professionnels de santé stigmatisent parfois les patients de manière inconsciente
 - E. Elle est surtout présente dans les pays à ressources limitées ou en Europe de l'Est

Effets indésirables à ne pas manquer de certains antibiotiques

(voir article p. 719)

2. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. L'utilisation de linézolide au-delà de 2 semaines est associée à un risque accru de neutropénie
 - B. La toxicité du métronidazole sur le système neurologique périphérique se présente le plus souvent sous forme de polyneuropathie irréversible
 - C. Les effets indésirables sévères dus à la nitrofurantoïne sont rares en cas d'utilisation de ≤ 14 jours
 - D. La grande majorité des tendinopathies dues aux fluoroquinolones surviennent à distance (> 1 mois) de la fin du traitement

Ebola: vaccin et traitements efficaces mais épidémie persistante

(voir article p. 739)

3. Parmi les propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. Les épidémies de maladie à virus Ebola (MVE) débutent par une transmission depuis un réservoir animal, le plus probablement les chauves-souris
 - B. Le virus Ebola entraîne très fréquemment des saignements
 - C. Il n'existe pas de vaccin efficace contre la MVE
 - D. Le virus Ebola dérégule le système immunitaire, ce qui lui permet d'y échapper et d'induire une forte réponse inflammatoire responsable de sa pathogénie

Rubor, calor, dolor, tumor: infections de la peau et des tissus mous

(voir article p. 732)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. Les hémocultures sont positives dans $> 50\%$ des cas de dermo-hypodermite
 - B. Une aspiration cutanée est recommandée pour tous les cas de dermo-hypodermite
 - C. Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline est la première cause de dermo-hypodermite en Suisse
 - D. La fasciite nécrosante nécessite une prise en charge chirurgicale urgente

Nouveaux antibiotiques pour la clinique: un tour d'horizon

(voir article p. 713)

5. Quelle nouvelle bêtalactamine résiste à toutes les carbapénèmes?
- A. La plazomicine
 - B. Le céfidérocol
 - C. Le céftobiprol
 - D. La céftazidime/avibactam

Réponses correctes: 1BD, 2C, 3AD, 4D, 5B

Ordonnance 2 COVID-19: pas de fermeture obligatoire des cabinets

PHILIPPE GEISSBÜHLER et GRÉGOIRE GEISSBÜHLER

Rev Med Suisse 2020; 16: 750-1

INTRODUCTION

L'ordre est donné en ce 16 mars 2020: il est interdit aux cabinets médicaux de réaliser des examens, des traitements et des thérapies non urgents. Comment peut-on prendre une pareille décision? La non-urgence est définie comme ce qui peut être différé sans préjudice autre que mineur. Parce qu'on le sait d'avance? La vraie urgence est rare dans la pratique ambulatoire parce qu'on s'emploie justement à éviter qu'elle adienne. Faut-il continuer à consulter clandestinement? Sommes-nous punissables si l'on continue à faire ce qui est de notre devoir?

Face à cette nouvelle problématique juridico-médicale, les deux docteurs Geissbühler, père et fils, reprennent du service.

DISPOSITIONS LÉGALES PERTINENTES

Le texte légal pertinent est l'Ordonnance 2 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (COVID-19) du 13 mars 2020, dite «Ordonnance 2 COVID-19».¹ Cette Ordonnance a été adoptée directement par le Conseil fédéral en vertu des pouvoirs qui lui sont conférés par l'art. 7 de la Loi sur les épidémies en cas de «situation extraordinaire» et directement par l'art. 185 al. 3 de la Constitution fédérale en cas de menace grave pour l'ordre public ou la sécurité intérieure.

Dans le contexte qui nous intéresse ici, deux dispositions sont plus particulièrement intéressantes: l'article 6, qui liste quels établissements restent ouverts ou doivent être fermés, et l'article 10a, qui porte spécifiquement sur les établissements de santé. Dans la mesure où ils concernent les cabinets médicaux, ces dispositions méritent d'être citées dans leur intégralité:

Pour l'article 6:

«Les établissements publics sont fermés, notamment: [...] les prestataires offrant des services impliquant un contact physique tels que salons de coiffure, de massage, de tatouage ou

de beauté.» (art. 6 al. 2 let. e O2 COVID-19);

«L'al. 2 ne s'applique pas aux établissements et manifestations suivants: [...] établissements de santé tels qu'hôpitaux, cliniques et cabinets médicaux ainsi que cabinets et établissements gérés par des professionnels de la santé au sens du droit fédéral et cantonal;» (art. 6 al. 3 let. m O2 COVID-19);

«Les établissements et manifestations visés à l'al. 3 doivent respecter les recommandations de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) en matière d'hygiène et d'éloignement social. Ils doivent limiter en conséquence le nombre de personnes présentes et empêcher les regroupements de personnes.» (art. 6 al. 4 O2 COVID-19).

Pour l'article 10a:

«Il est interdit aux établissements de santé au sens de l'art. 6, al. 3, let. m, notamment aux hôpitaux, aux cliniques, aux cabinets médicaux et aux cabinets dentaires, de réaliser des examens, des traitements et des thérapies (interventions) non urgents.» (art. 10a al. 2 O2 COVID-19);

«Sont notamment considérées comme non urgentes les interventions: (a) qui peuvent être réalisées à une date ultérieure sans que la personne concernée ne risque de subir d'autres inconvénients que des atteintes ou des troubles physiques et psychiques mineurs, ou (b) qui sont réalisées, principalement ou entièrement, à des fins esthétiques ou pour améliorer les performances ou le bien-être.» (art. 10a al. 2 O2 COVID-19);

«Les établissements de santé peuvent pratiquer les interventions légales, prescrites pour des raisons de sécurité au travail, sur les personnes exerçant ou prévoyant d'exercer une activité notamment dans les soins, dans la protection de la population et la protection civile, au sein d'autorités et d'organisations de sauvetage ainsi que pour un service public de sécurité et d'ordre.» (art. 10a al. 4 O2 COVID-19 »).

Signe d'une forme de rétropédalage ou d'une nécessité de clarifier la situation, l'alinéa 2 a été adopté le 16 mars, mais les précisions apportées aux alinéas 3 et 4 n'ont été faites que quatre jours plus tard, le 20 mars – une éternité à l'échelle du temps de crise.

ANALYSE

À sa lecture, l'O2 COVID-19 semble donner des indications contradictoires sur la pratique en cabinet médical: les établissements où un contact physique avec un patient a lieu sont en principe fermés (art. 6 al. 2 O2 COVID-19), mais les cabinets médicaux sont autorisés (art. 6 al. 3 O2 COVID-19), à condition toutefois de respecter les recommandations en matière de l'OFSP (art. 6 al. 4 O2 COVID-19).

De même, les traitements non urgents sont en principe interdits (art. 10a al. 2 O2 COVID-19), sauf s'ils sont nécessaires pour la sécurité du travail (art. 10a al. 4 O2 COVID-19). La notion de «non-urgence» est elle-même précisée par l'Ordonnance, mais avec un seuil assez bas: seuls les atteintes mineures et les traitements esthétiques, de performance ou de bien-être sont concernés (art. 10a al. 3 O2 COVID-19).

Pour clarifier ces points, l'OFSP a rendu un Rapport explicatif concernant l'O2 COVID-19 le 25 mars, qu'il a ensuite actualisé.² Il apporte plusieurs informations additionnelles intéressantes.

En premier lieu, il n'est pas question de fermer tous les cabinets médicaux, au contraire:

«Les établissements de santé tels qu'hôpitaux, cliniques, cabinets médicaux, dentaires et vétérinaires doivent poursuivre leur activité. Cela vaut également pour les établissements gérés par des professionnels de la santé au sens du droit fédéral et cantonal.» (Rapport explicatif, p. 10, mise en évidence ajoutée).

En second lieu, la notion d'établissement de santé est large et ne couvre pas uniquement la médecine «facultaire», les autres professions médicales, les professions de la psychologie ou de la santé ainsi que les professions réglementées par le droit cantonal (p.ex. «les acuponcteurs, les opticiens, les hygiénistes dentaires, les guérisseurs-naturopathes, les homéopathes, les podologues, les logopédistes et les thérapeutes en médecine traditionnelle chinoise»), sont aussi visées (Rapport

explicatif, p. 10).

Toutes ces professions sont soumises aux règles de l'art. 10a O2 COVID-19. Toutefois, on comprend bien que les enjeux de santé publique ne sont pas les mêmes pour les hôpitaux universitaires que pour les homéopathes. L'approche «one-size-fits-all» de l'O2 COVID-19 doit donc être relativisée.

C'est dans ce sens que doivent être comprises les restrictions de l'art. 10a O2 COVID-19: le but n'est pas d'arrêter la médecine de ville, mais d'éviter des regroupements de personnes potentiellement malades qui accroîtraient le risque de contamination et – surtout pour les hôpitaux – de concentrer les moyens disponibles sur l'épidémie actuelle (Rapport explicatif, p. 17).

Ainsi, les hôpitaux doivent limiter les interventions qui ne sont pas vitales, et les médecins doivent éviter de les favoriser. Le Rapport explicatif donne à cet égard des exemples extrêmes: une injection des lèvres serait interdite, mais les «opérations vasculaires qui, si elles ne sont pas effectuées, entraînent la perte permanente de la fonction d'un membre» seraient autorisées... on pourrait ajouter «évidemment».

Ce sont toutes les interventions «intermédiaires» qui forment une zone grise que l'Ordonnance n'adresse pas. Or, François Pilet faisait déjà remarquer dans un article de 2010³ que l'on ne pouvait simplement distinguer entre urgences vitales d'un côté et «bobologie» de l'autre. Il existe une myriade de situations intermédiaires, qui ne nécessitent pas une hospitalisation, mais où la présence d'un médecin est nécessaire.

Cette approche doit être reprise ici: ces consultations sont nécessaires pour la population et sans elles, la situation de certains patients pourrait s'aggraver, voire nécessiter une hospitalisation – ce que l'O2 COVID-19 vise précisément à éviter (p.ex.: un traitement mal ajusté, une fracture négligée, une fièvre dissimulant une maladie plus grave, etc.)

Le Rapport explicatif apporte à cet égard deux précisions bienvenues, et qui auraient mérité de figurer dans le texte de l'O2 COVID-19: il n'est souvent pas possible de savoir à l'avance ce qui est urgent ou non, et faute de pouvoir déterminer clairement quelles opérations sont autorisées ou interdites, c'est aux praticiens de terrain plutôt qu'à Messieurs de Berne de déterminer quelles interventions sont urgentes et nécessaires et lesquelles ne le sont pas (Rapport explicatif, p. 18).

CONCLUSIONS

L'O2 COVID-19 ne fixe pas des règles strictes, pas plus qu'elle n'appelle à la fermeture de tous les cabinets médicaux. D'ailleurs, les mesures de l'art. 10a ne sont pas visées par les dispositions pénales de l'art. 10f O2 COVID-19. Il s'agit plutôt d'un guide pour les intervenants du monde de la santé.

La loi ne s'interprète pas uniquement selon son texte ou les explications qu'en donnent le législateur ou ses affidés: elle s'interprète également selon son but (interprétation dite «téléologique»). Quel est le but de cette Ordonnance pour les professions médicales? Elle vise à protéger la santé de la population. Les cabinets médicaux n'ont pas les ressources pour traiter les patients qui nécessitent des soins intensifs, mais ils ont un rôle important pour décharger les hôpitaux et maintenir la population en bonne santé au travers de la crise. Le législateur ferait bien de s'en rappeler.

Cette crise majeure révèle crûment comment les experts et les dirigeants considèrent la médecine ambulatoire en général et la médecine de premier recours en particulier: comme de la camelote dont on peut aisément se passer. Comment interpréter autrement la première réaction du Conseil fédéral et l'interdiction faite aux cabinets médicaux de traiter leurs patients hors urgence, sans plus de précisions? Urgences qui le plus souvent devraient être prises en charge par la médecine hospitalière.

Médecin de premier (et de dernier) recours, le premier auteur de cet article s'est fait au fil du temps une image mentale de sa pratique: une grosse boule de médecine molle englobant un noyau de médecine dure.

La médecine dure est celle que l'on apprend lors de notre cursus hospitalier et universitaire et que l'on remodèle perpétuellement par la formation continue. C'est le domaine de la médecine algorithmique, protocolée, evidence based, scientifique autant que faire se peut, décisionnelle, rapide, puissante, efficace et aussi dangereuse. Celle dont Harari dans Homo deus prétend qu'une intelligence artificielle maîtrise mieux qu'un humain qu'elle pourrait remplacer.

La médecine molle enrobe ce noyau dur d'une couche qui s'épaissit avec le temps. Là se joue l'essentiel: la relation, le temps long, la négociation, le soutien, la discussion, le suivi des traitements, bref la médecine dans un style et un art propre à

chacun et qui s'apparente à une sorte de magie relationnelle. Elle permet d'éviter le recours intempestif au noyau dur, les fausses pistes, les effets secondaires. Elle est avant tout thérapeutique, mais il est difficile de chiffrer son efficacité, ce qui la rend vulnérable aux attaques d'experts avides de lean management et de dégraisages, ceux qui nous ont déjà amputés de la liberté de disposer du temps de consultation.

Toutefois, cette efficacité se traduit en creux par l'économie des ressources de la médecine dure qu'elle permet. La médecine d'urgence et hospitalière n'est pas faite pour le suivi des patients. Empêchez la médecine ambulatoire de pratiquer et le système cassera: il sera débordé par des consultations inappropriées pour le système hospitalier de patients laissés à l'abandon. Dans la période actuelle, laissez donc la médecine molle amortir le choc!

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Peut-on, en l'absence de nouvelle contrainte fédérale, continuer à exercer son art au chevet de l'humanité souffrante ?
- La réponse est oui
- Mais ne pas oublier de porter un masque

1 Publié au recueil systématique du droit fédéral sous la référence 818.101.24 ; <https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20200744/index.html>

2 www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/mt/k-und-i/aktuelle-ausbrueche-pandemien/2019-nCoV/covid-19-erlaeuterungen-zur-verordnung-2.pdf.download.pdf/Rapport_explicatif_concernant_l_ordonnance%20COVID-19.pdf

3 Pilet François. Vous avez dit « bobologie » ? Rev Med Suisse 2010;6:736-7.

DR PHILIPPE GEISSBÜHLER

Spécialiste médecine interne
25 place de la Gare, 2800 Delémont
geissbuhler.ph@hin.ch

DR IUR. GRÉGOIRE GEISSBÜHLER

Avocat (LALIVE, Genève),
Chargé de cours à l'Université de Lausanne
gregoire.geissbuhler@unil.ch

Il est urgent d'aider les cabinets médicaux

INTERVIEW DE PHILIPPE EGGIMANN PAR FRANCESCA SACCO

Rev Med Suisse 2020; 16: 752-3

Des mesures concrètes doivent être prises rapidement pour soutenir les cabinets médicaux dans la lutte contre le Covid-19, sans quoi la pandémie risque d'avoir des séquelles durables pour la société tout entière. Le point avec Philippe Eggimann, président de la Société vaudoise de médecine (SVM) et de la Société médicale de la Suisse romande (SMSR).

Afin d'endiguer la propagation du Covid-19, la Confédération a décidé d'interdire, le 16 mars dernier, tous «les traitements et interventions non urgents». Dans un premier temps, une interprétation très restrictive de l'ordonnance fédérale a conduit les cabinets médicaux à limiter leur activité aux seules urgences. Depuis, les médecins installés dans le canton de Vaud ont obtenu le droit de rélargir leur palette de soins. Les groupements de spécialités font des propositions d'adaptation pour leur activité en fonction de la crise sanitaire et le médecin cantonal est en train de valider ces adaptations.

En effet, il est primordial que les 99,5% de la population qui ne souffre pas du coronavirus puisse être pris en charge en cas de nécessité. Certains problèmes de santé ne peuvent pas attendre trois mois. Si les situations considérées aujourd'hui comme non urgentes sont mises de côté trop longtemps, elles risquent de dégénérer, causant un flot d'arrivées supplémentaires aux urgences à un moment où l'épidémie ne sera probablement pas encore sous contrôle. «Pendant les deux premières semaines de confinement, beaucoup de médecins ont contacté leurs patients par téléphone. Ils se sont rendu compte que certains d'entre eux n'allaient pas bien et avaient besoin de soins», affirme Philippe Eggimann. La Société vaudoise de médecine (SVM) vient d'ailleurs de lancer une campagne d'information sous forme d'un clip d'animation pour aviser la population qu'ils ne doivent pas attendre pour consulter (www.svmed.ch/infos-patients/).

ANTICIPATION DES CABINETS MÉDICAUX

L'ordonnance fédérale visait à limiter les contacts humains non indispensables

et à protéger de ce fait même les effectifs médicaux, en particulier dans les hôpitaux, qui doivent être capables de poursuivre leur action et prendre en charge les centaines de cas COVID-19 nécessitant une hospitalisation. Mais les mesures d'urgence ne doivent pas exclure la perspective à long terme. Il faut donc les réévaluer constamment pour les adapter à l'évolution de la situation. En l'occurrence, il est inquiétant de constater que de nombreuses consultations ont été annulées ou repoussées par les patients eux-mêmes, soucieux de ne pas surcharger leur médecin, ou peut-être anxieux à l'idée de risquer d'attraper le virus en croisant des malades dans sa salle d'attente, estime Philippe Eggimann. Les cabinets vaudois sont pourtant devenus plus sûrs que jamais, assure-t-il. Dès la promulgation de l'ordonnance du 16 mars, ils ont pris des mesures pour garantir à leur clientèle restante qu'elle ne risquait pas d'être contaminée en venant consulter: espacement des rendez-vous, désinfection encore plus stricte des surfaces, séparation des flux de patients en fonction de leur probabilité d'être atteints du virus, port de masques de protection, etc. Parallèlement, ils ont fait basculer les trois quarts de leurs consultations vers la télémedecine, selon un sondage de la SVM portant sur plus de 1200 cabinets vaudois et publié début avril.

URGENT BESOIN DE SOLUTIONS EN TÉLÉMÉDECINE

La SVM travaille d'arrache-pied pour mettre rapidement à disposition des médecins vaudois des outils pratiques en matière de télémedecine. «Il existe des logiciels sophistiqués, mais nous sommes dans une situation d'urgence où il faut une solution proposant des fonctions basiques, à savoir l'envoi d'ordonnances, de certificats médicaux et de factures. Les médecins ont besoin d'un système facile à utiliser, y compris par les patients, et accessible depuis tout type de périphérique (mobiles, tablettes, etc.), avec un support technique et un contrat type limité à la durée de l'épidémie, c'est-à-dire sans engagement pour l'avenir», explique Philippe Eggimann.

Des négociations sont en cours avec des sociétés éditrices de logiciels. «Ce que nous sommes en train d'entreprendre actuellement nous fera sans doute gagner des années dans le développement du futur dossier électronique du patient.»

Les outils actuellement disponibles pour effectuer des consultations à distance par visioconférence peuvent être classés en trois catégories. Tout d'abord, les solutions intégrables au logiciel de gestion de cabinet et auxquelles le dossier du patient est automatiquement rattachable. «Sur le principe, c'est l'idéal, mais il n'en existe à notre connaissance que peu de solutions offrant les garanties de sécurité nécessaires», précise Philippe Eggimann. Il y a ensuite les logiciels dédiés. Spécifiquement voire uniquement conçus pour la téléconsultation, ils ne permettent pas tous de produire des ordonnances et des certificats médicaux. Citons par exemple *soignez-moi.ch*, *OneDoc* et *Que dit le médecin*, ou *docteur@home*, géré par l'Association des médecins de Genève (AMG) qui met à disposition une partie de son serveur sécurisé hébergeant ce logiciel. Enfin, il y a les solutions génériques: ce sont les nombreuses applications «standard» de visioconférence disponibles sur internet et qui peuvent être utilisées à des fins de télémedecine, comme *Infomaniak meet*, *Skype*, *Facetime*, *Hangouts*, *Zoom*, *WhatsApp*, etc. Elles n'offrent aucune possibilité d'intégration au système de gestion du cabinet.

Pour ce qui est de conseiller une solution plutôt qu'une autre, l'exercice est jugé «périlleux» par Philippe Eggimann. D'autant que le transfert des consultations en face à face vers la télémedecine soulève des questions d'ordre juridique; on songe évidemment à la sécurisation et donc à la confidentialité des échanges. En l'état, la SVM considère qu'il est probablement sage de privilégier les solutions informatiques dont les serveurs sont situés sur territoire suisse. Il est également utile de vérifier les normes et les certifications du produit. D'une manière générale, la SVM invite ses membres à faire preuve d'une grande circonspection vis-à-vis des solutions totalement gratuites; elle leur conseille de préférer les solutions payantes

qui, a priori, offrent un business model clair.

Sur son site spécialement dédié au COVID-19 et accessible depuis sa page d'informations www.svmed.ch/infos-covid-19/, la SVM a mis en ligne un comparatif régulièrement mis à jour. Ce site sert de plateforme d'information centralisée sur l'évolution de la crise sanitaire; elle est constamment alimentée en informations, documents et liens utiles par la cellule de crise de la SVM. L'association a également créé un groupe Facebook privé (que 300 médecins ont déjà rejoint) afin que ses membres puissent échanger des informations et une page Facebook pour dialoguer avec la population.

LES MÉDECINS PRIVÉS FRAPPÉS DE PLEIN FOUET

Mais les cabinets médicaux et leur personnel paient le prix de leur engagement sur le front. Le sondage de la SVM révèle en effet que le taux de contaminés est six fois plus élevé dans l'échantillon des professionnels vaudois interrogés que dans la population du canton. «Quelque 3% des médecins vaudois et près de 4% de leur personnel sont positifs au Covid-19, contre 0,5% dans la population générale. Ces chiffres soulignent, si besoin était, qu'il faut absolument étendre à l'ensemble des cabinets médicaux les mesures prises dans les hôpitaux pour protéger les professionnels de la santé contre l'exposition au Covid-19. Un bon nombre de cabinets médicaux manquent de matériel adapté pour se protéger suffisamment eux-mêmes.

Les masques sont rationnés», déplore Philippe Eggimann. «Cette situation justifie une uniformisation rapide des mesures d'hygiène dans l'ensemble du dispositif sanitaire».

Dans le canton de Vaud, qui est, en chiffres absolus, le deuxième canton le plus touché par le coronavirus dans le pays, les nombreuses annulations de rendez-vous font planer un autre danger sur la survie des cabinets médicaux. Avec un taux d'activité résiduel de 35% révélé par le sondage de la SVM, ils font face à des problèmes de trésorerie. Après moins de trois semaines de confinement de la population, 30% des cabinets médicaux éprouvaient déjà des difficultés financières importantes et certains d'entre eux craignent de devoir déposer leur bilan d'ici l'été, selon Philippe Eggimann. «Les enquêtes effectuées par l'OFS révèlent que nombre de cabinets ont dû se résoudre à mettre une partie de leur personnel au chômage technique.» Il faut savoir que ces structures emploient en moyenne 2,5 personnes et qu'elles doivent assumer des coûts fixes représentant environ les deux tiers de leur chiffre d'affaires, entre les frais de personnel, le loyer et les leasings pour les équipements médico-techniques.

Si, tout en étant officiellement ouverts, les cabinets médicaux ne peuvent pas fonctionner à peu près normalement, ils seront mis en danger de faillite sans avoir droit à une aide étatique. La SVM demande donc au Secrétariat d'État à l'économie (Seco) de les assimiler à des PME, afin qu'ils puissent être indemnisés.

Les fermetures qui, autrement, seraient pour ainsi dire programmées, pourraient

entraîner des conséquences importantes et durables pour l'ensemble de la société.

UN ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE MAJEUR À L'HORIZON

En supposant que la situation ne soit pas rapidement rectifiée, l'état de santé général de la population risquerait de s'aggraver de manière considérable, car aucune donnée scientifique ne vient étayer l'idée selon laquelle les troubles cardiaques, les maladies chroniques et plus généralement les problèmes de santé liés au vieillissement seraient moins fréquents ou moins nombreux en période de crise. La SVM demande donc aux autorités fédérales et cantonales d'assouplir au plus vite et au maximum les limitations de pratiques imposées en urgence aux cabinets médicaux. Il en va de la qualité et de la densité du réseau des cabinets de proximité et des spécialistes. À l'issue de la crise sanitaire du Covid-19, la Suisse risquerait de se retrouver avec un réseau à reconstruire et de retourner en arrière de vingt ou trente ans en termes de santé de la population et d'espérance de vie. «Typiquement, on compte une quarantaine de gastro-entérologues dans le canton de Vaud. Si un quart d'entre eux seulement ferment, cela signifie que la population ne pourra plus bénéficier d'un dépistage du cancer colorectal, troisième cancer le plus fréquent en Suisse.» C'est un défi majeur posé par la crise sanitaire actuelle: après avoir géré l'urgence, il faut maintenant faire en sorte de pouvoir prendre en charge, dans un second temps, les malades dont la santé se sera péjorée. À quoi servirait finalement de mettre en place des mesures drastiques pour protéger à court terme la frange la plus faible de la population, si c'est pour se retrouver dans l'incapacité d'en prendre soin plus tard?

DR PHILIPPE EGGIMANN

Président de la Société vaudoise de médecine (SVM)
Président de la Société médicale de la Suisse romande (SMSR)
Chemin de Mornex 38, 1002 Lausanne
philippe.eggimann@svmed.ch

Télé-médecine : une facturation à dépolluer

Le passage massif à la télé-médecine pose des problèmes de facturation qui appellent une résolution rapide. Le Conseil fédéral, à présent seul habilité à modifier la structure TARMED, ne reconnaît en effet que le téléphone comme moyen de télé-médecine (ou plus exactement de téléconsultation), alors que la télé-médecine se définit généralement comme «une pratique médicale effectuée par un médecin à distance en mobilisant des technologies de l'information et de la communication».

Par conséquent, la Société vaudoise de médecine (SVM) demande au Conseil fédéral d'introduire en urgence des positions permettant de facturer les prestations de téléconsultation et d'en préciser les modalités en cette période de crise.

Les pratiques actuelles de facturation se partagent entre une application stricte du tarif TARMED (soit la facturation d'une simple consultation téléphonique) et une interprétation plus «souple», avec la facturation d'une consultation normale considérée comme présenteielle en raison de la vidéo interposée.

VACCINS ANTI-COVID-19 : LES RECHERCHES DE JOHNSON & JOHNSON, SANOFI ET PASTEUR

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Moins de quatre mois après l'émergence, en Chine, du SARS-CoV-2 on peinerait à recenser, à travers le monde, tous les programmes de recherche scientifique visant à mieux comprendre et à lutter contre la pandémie de Covid-19. Plusieurs, déjà, émergent et les informations qui sont données les concernant permettent de prendre date dans une perspective vaccinale.

Depuis son siège de New Brunswick (New Jersey), la multinationale pharmaceutique Johnson & Johnson annonçait il y a quelques jours¹ qu'elle venait de sélectionner un « candidat vaccin Covid-19 » à partir d'études sur lesquelles elle travaille depuis janvier 2020. Elle annonçait aussi une « augmentation rapide de la capacité de production dans le but de fournir au niveau mondial plus d'un milliard de doses de vaccins ». Johnson & Johnson prévoit de commencer les études cliniques chez l'homme au plus tard en septembre 2020. Elle prévoit aussi que les premiers lots d'un vaccin COVID-19 « pourraient être disponibles pour une autorisation d'utilisation d'urgence au début de 2021 ».

La multinationale américaine dit avoir commencé ses travaux en janvier 2020, dès que la séquence du nouveau coronavirus est devenue disponible, pour rechercher des candidats vaccins potentiels. Les équipes de recherche de Janssen, en collaboration avec le Beth Israel Deaconess Medical Center, qui fait partie de la Harvard Medical School, ont identifié et testé plusieurs candidats vaccins. Puis, grâce à des collaborations établies avec des scien-

tifiques de plusieurs institutions universitaires, les vaccins identifiés ont ensuite été testés pour sélectionner ceux qui étaient les plus prometteurs pour produire une réponse immunitaire lors des essais pré-cliniques.

Sur la base de ces travaux, un « candidat vaccin Covid-19 de premier plan » a pu être identifié. Grâce à un calendrier accéléré, la firme vise le lancement d'une étude clinique de phase 1 en septembre 2020, avec des données cliniques sur la sécurité et l'efficacité qui devraient être disponibles d'ici la fin de l'année. « Cela pourrait permettre la disponibilité du vaccin pour une utilisation d'urgence au début de l'année 2021, précise-t-elle. À titre de comparaison, le processus classique de développement d'un vaccin implique un certain nombre d'étapes de recherche différentes, s'étendant sur cinq à sept ans, avant même qu'un candidat ne soit considéré pour approbation. »

Son programme s'appuie sur les technologies éprouvées AdVac® et PER.C6® de Janssen qui permettent de développer rapidement de nouveaux candidats vaccins et de produire à grande échelle. La même technologie avait été utilisée pour développer et fabriquer le vaccin Ebola et construire nos candidats vaccins Zika, RSV et VIH qui sont en phase 2 ou 3 de développement clinique.

Johnson & Johnson parle encore d'un « partenariat historique » avec BARDA (Biomedical Advanced Research and Development Authority), qui relève de l'Office chargé des préparatifs et réponses aux situations d'urgence en santé publique du ministère américain de la Santé. Les deux ont conjointement engagé plus d'un milliard de dollars d'investissement pour cofinancer la recherche, le développement et les essais cliniques de ce vaccin; avec un financement supplémentaire « qui permettra d'étendre leurs travaux communs en cours pour identifier des traitements antiviraux potentiels contre

le SARS-CoV-2 ».

La multinationale annonce qu'elle développe également la capacité de production mondiale, notamment par la mise en place de nouvelles capacités de fabrication de vaccins aux États-Unis et par l'extension des capacités dans d'autres pays. « Nous apprécions grandement la confiance et le soutien du gouvernement américain pour nos efforts », a déclaré le Dr

Paul Stoffels, directeur scientifique de Johnson & Johnson. La firme prend soin de préciser que depuis plus de vingt ans, elle a « investi des milliards de dollars dans les antiviraux et les vaccins ».

Pour sa part Sanofi Pasteur, l'entité mondiale Vaccins de Sanofi, annonçait fin février qu'elle mettait à profit ses recherches antérieures sur le syndrome respiratoire aigu

sévère (SRAS) pour tenter d'accélérer le développement d'un vaccin contre le Covid-19 – également en coopérant avec la BARDA américaine.

« Dans le cadre d'études non cliniques menées sur des animaux, le vaccin-candidat contre le SRAS avait montré qu'il était immunogène et conférait une protection partielle, expliquait alors Sanofi Pasteur. Ce travail expérimental mené par Protein Sciences, dont Sanofi a fait l'acquisition en 2017, donne une longueur d'avance à Sanofi dans la mise au point rapide d'un vaccin contre le Covid-19. De surcroît, l'existence d'un vaccin homologué fondé sur cette technologie permettra à l'entreprise de mener des recherches et de produire du matériel dans des délais relativement courts en vue de tests cliniques. La plateforme de Sanofi est également capable de produire le vaccin-candidat en grandes quantités. »

Plus récemment, Sanofi a fait savoir qu'il allait coopérer avec la biotech américaine Translate Bio. Les deux entreprises étudieront conjointement plusieurs candidats en vue de l'entrée en phase clinique d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Des recherches sont également conduites au sein de l'Institut Pasteur de Paris qui vient de faire le point sur l'ensemble de ses projets.² Une « Task Force » réunissant un petit groupe multidisciplinaire de scientifiques et les responsables des services

LES PREMIERS LOTS D'UN VACCIN COVID-19 POURRAIENT ÊTRE DISPONIBLES POUR UNE AUTORISATION D'URGENCE AU DÉBUT DE 2021



© istockphoto/Telav7

concernés a été constituée, coordonnée par le Pr Christophe d'Enfert, directeur scientifique, et le Pr Bruno Hoen, directeur de la recherche médicale de l'Institut Pasteur.

Parmi les différents thèmes retenus, la recherche vaccinale figure en bonne place. «Fort de son expertise historique en vaccinologie, l'Institut Pasteur mène actuellement trois projets pour proposer des candidats vaccins contre le Covid-19» explique-t-on à Paris. Le premier projet, qui a reçu un financement de la part de CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) repose sur l'utilisation du vaccin de la rougeole comme vecteur d'un nouveau candidat vaccin contre le SARS-CoV-2.

On sait qu'en utilisant le vaccin contre la rougeole comme vecteur, des vaccins recombinants ont pu être conçus pour exprimer des antigènes d'autres agents pathogènes (fragments du virus du sida, de la dengue, du Nil occidental, de la fièvre jaune, de la fièvre de Lassa, ou d'autres maladies émergentes). Leur potentiel vaccinal chez l'homme a pu être démontré dans le cas du Chikungunya (essai de phase III en cours). «Cette stratégie très prometteuse est donc appliquée au SARS-CoV-2 avec la possibilité d'aboutir à une application chez l'homme à l'automne 2021» souligne l'Institut Pasteur.

Le deuxième projet vise à développer un candidat-vaccin contre le SARS-CoV-2, basé sur des vecteurs vaccinaux lentiviraux. L'intérêt des vecteurs lentiviraux vaccinaux réside dans leur grand potentiel d'induction de réponses immunitaires adaptatives durables. Les chercheurs ont déjà établi la remarquable efficacité protectrice de ces vecteurs chez la souris dans plusieurs situations (contre des infections à papillomavirus ou à certains flavivirus par exemple) et un vecteur à base de lentivirus a également été étudié avec succès dans un essai de phase 1 sur un vaccin contre le VIH, qui a établi son innocuité chez l'homme.

Le troisième projet, enfin, consiste à évaluer l'immunogénicité et l'efficacité de candidats vaccins à base d'ADN. «La vaccination par ADN est une technique de protection contre les maladies par injection d'ADN codant pour un antigène d'intérêt, rappelle-t-on à Pasteur. L'ADN injecté entraîne une réponse immunologique protectrice, par exemple par la production d'anticorps contre l'antigène.» Aucune date n'est ici avancée.

1 Novel Coronavirus, SARS-CoV-2 Johnson & Johnson's Response to the Outbreak.

2 La Task Force Coronavirus de l'Institut Pasteur. Projets de recherche. Institut Pasteur de Paris, 24 mars 2020.

CARTE BLANCHE



Dr Thomas Bischoff

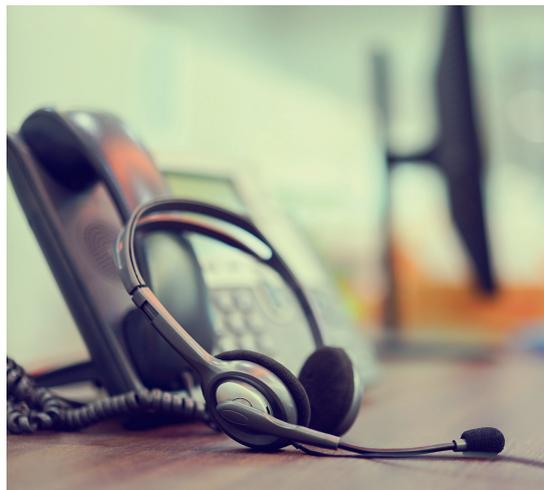
Route de Vevey 31
1096 Cully
th.bischoff@bluewin.ch

HOTLINE

C'est difficile aujourd'hui d'écrire quelque chose en relation avec la crise actuelle, parce que tout semble déjà avoir été décrit, réfléchi et argumenté. En plus, la situation évolue si rapidement que j'ai l'impression que mes réflexions sont facilement en décalage avec l'actualité et le seront davantage au moment de la publication de ce texte. Toutefois, comme tout le vécu et toutes les pensées de notre quotidien sont imprégnés par le Covid-19, il serait encore plus difficile d'écrire sur un sujet qui n'y est pas lié, d'en faire abstraction. Donc, j'assume...

Comme médecin à la retraite je me sens dans une position très privilégiée. Je fais partie d'un groupe de la population considéré comme vulnérable, dont on se préoccupe particulièrement. Je devrais donc rester tranquille à la maison, mais j'ai la chance de pouvoir me rendre utile: j'ai été recruté pour contribuer à l'effort commun des professionnels de la santé en travaillant à la Hotline Corona de notre canton.

Le travail dans une centrale téléphonique n'est évidemment pas comparable avec ce que vivent aujourd'hui tous les soignants qui sont en contact physique avec les patients, directement atteints par le virus ou bien avec d'autres problèmes de santé dont il faut s'occuper malgré le virus.



© istockphoto/Chainarong Prasertthai

Je suis pourtant profondément touché par cette expérience, comme témoin d'un événement inouï pour notre société. Ensemble avec une vingtaine d'infirmières et infirmiers nous répondons aux appels de personnes soucieuses, de patients infectés par le Covid, de proches inquiets pour leurs parents, de citoyens qui aimeraient proposer leur aide... Les demandes sont multiples et reflètent une situation pour laquelle nous ne sommes pas préparés et où beaucoup reste à être inventé et improvisé. Nous prenons nos directives, interprétons des ordonnances fédérales et utilisons des algorithmes, en essayant de les appliquer au mieux à des situations complexes dans la vraie vie. Il y a beaucoup de soucis, de l'inquiétude, parfois aussi des angoisses et je suis impressionné par le calme et le professionnalisme avec lequel les infirmières et infirmiers répondent, informent, orientent et rassurent les gens.

Il y a aussi beaucoup d'appels de professionnels de la santé: un médecin avec des questions cliniques, une infirmière à la recherche de matériel médical, un responsable d'EMS avec des soucis de confinement dans son établissement, un éducateur qui ne sait pas comment gérer la distance

avec ses résidents handicapés dans son foyer. Fréquemment il s'agit de situations où il n'existe pas de solution prête et pour lesquelles nous explorons et élaborons ensemble une réponse aussi adéquate que possible. Ce qui me frappe alors, c'est à quel point dans chacune de ces sollicitations transparait un souci profond et un engagement pour les patients concernés. Au fond, cela devrait être une évidence, mais notre société en a de plus en plus douté ces derniers temps. Je suis impressionné avec quel naturel tous ces soignants se sont rapidement adaptés aux conditions de la crise et avec quelle évidence ils ont accepté ces nouvelles tâches. Je constate la volonté et l'engagement à travers travers les initiatives multiples entreprises pour parer aux faiblesses de notre système de soins. Dans cette période difficile les professionnels de la santé démontrent à quel point la solidarité est importante dans une société et ils prouvent que nous sommes davantage que de simples prestataires de soins. Quand les gens sortent le soir sur les balcons et applaudissent les soignants, je suis fier d'en faire partie.

LU POUR VOUS Covid-19: que sait-on des patients admis en soins intensifs?

Résumé: depuis le début de l'épidémie Covid-19, de nombreuses descriptions de séries de patients admis aux soins intensifs ont été publiées, permettant de mieux comprendre les formes sévères de la maladie. Cependant, le petit nombre de malades inclus, le plus souvent en Asie, et des publications très précoces dans le développement de l'épidémie, ne permettent qu'une compréhension partielle des caractéristiques épidémiologiques des malades de réanimation. Cette étude rétrospective analyse les caractéristiques de 1591 patients infectés par le SARS-CoV-2 et

admis en unité de soins intensifs en Lombardie entre le 20 février et le 18 mars. C'est la description la plus récente et la plus importante publiée à ce jour, dans un pays voisin, dont les caractéristiques de population et de système de santé ne sont pas très différentes des nôtres. On peut retenir de cette série un âge moyen de 63 ans, une nette prédominance d'hommes (82%), présentant une co-morbidité dans 68% des cas, le plus souvent une hypertension (49%). 99% des patients ont nécessité un support ventilatoire, dans 88% par ventilation mécanique invasive.

Les caractéristiques radiologiques, mécaniques et des échanges gazeux sont celles d'un ARDS modéré ou sévère. A la fin de la période d'observation (25 mars), 58% des patients étaient encore aux soins intensifs, et la mortalité était de 26%, avec comme facteurs prédictifs significatifs l'hypertension et un âge supérieur à 64 ans. Seuls 16% des malades avaient quitté les soins intensifs vivants.

Commentaire: Malgré de nombreuses limitations, dont beaucoup de données manquantes, cette série de cas permet d'un peu mieux cerner la typologie des patients Covid-19 admis aux soins intensifs: ce sont le plus souvent des hommes hypertendus de plus de 60 ans, avec un tableau clinique d'ARDS sévère (définition de Berlin) une fois sur deux, nécessitant le plus souvent une ventilation mécanique invasive. Ceci correspond à ce que voient les intensivistes de notre pays dans leurs unités. Cette étude permet également de bien démontrer que la durée de séjour des patients est longue, et que la mortalité est significative, même si la courte période d'obser-

vation la sous-évalue probablement assez fortement. En effet, dans les autres séries de patients Covid-19 sévères, le taux de mortalité était de 16 à 78%, comparable à la mortalité habituelle de l'ARDS, d'environ 30 à 40%. Cette description est précieuse, car elle permet de mieux préparer nos unités de soins intensifs à la vague Covid-19 qui s'étend en Suisse. La Société Suisse de Médecine Intensive a mis en place un registre des patients admis aux soins intensifs pour une infection à SARS-CoV-2, et les données de ce registre permettront certainement de générer des informations pertinentes pour la compréhension des formes sévères de la maladie.

Pr Thierry Fumeaux
Hôpital de Nyon, Nyon

Coordination: Dr Jean Perdrix,
Unisanté (jean.perdrix@unisante.ch)

Grasselli G, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* doi:10.1001/jama.2020.5394.



© istockphoto/Violetastock

POINT DE VUE**COVID-19, DANS LES BROUILLARDS DE L'HYDROXYCHLOROQUINE (2)**

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Poursuivons ici la chronique de «l'affaire de la chloroquine», cette polémique grossissante déclenchée et alimentée en France par le Pr Didier Raoult (Institut hospitalo-universitaire Méditerranée, Marseille).¹ Une polémique se nourrissant de l'absence de toute thérapeutique spécifique contre l'épidémie de Covid-19 – mais aussi du renom et de la personnalité provocatrice du promoteur d'une médication qui n'a pas fait les preuves scientifiquement contrôlées de son efficacité. Une polémique aux confins du pharmaceutique et de la déontologie, de l'éthique et du politique. Et, à ce titre un phénomène redoutablement

passionnant.

Nous avons rapporté les premières publications préliminaires, chinoises et françaises, contestées. Puis, après un premier refus, la prise en compte de cette hydroxychloroquine (Plaquénil, Sanofi) dans l'essai clinique européen Discovery;² essai randomisé, ouvert, comportant cinq modalités de traitement. Puis un avis du Haut Conseil français de la santé publique³ émettant de nouvelles recommandations élaborées «en concertation avec de nombreuses sociétés savantes» aussitôt traduites en termes réglementaires par le gouvernement français et autorisant l'usage de la chloroquine dans des cas très encadrés et uniquement en présence de signes de gravité, après décision collégiale. Puis la décision du Pr Didier Raoult de ne pas respecter ces

règles et de prescrire comme il l'entendait l'association hydroxychloroquine (200 mg x 3 par jour pour dix jours) + azithromycine (500 mg le 1er jour puis 250 mg par jour pour cinq jours de plus); et ce «conformément au serment d'Hippocrate» dans «le respect des règles de l'art et les données les plus récemment acquises de la science médicale».

Il devait ensuite développer son point de vue sur les rapports entre les médecins et les méthodologistes dans une dans une tribune publiée par *Le Monde*.⁴ «Je pense qu'il est temps que les médecins reprennent leur place avec les philosophes et avec les gens qui ont une inspiration humaniste et religieuse dans la réflexion morale, même si on veut l'appeler éthique, et qu'il faut nous débarrasser des mathématiciens, des

météorologistes dans ce domaine, écrivait-il. On voit bien dans le cadre actuel de la lutte contre le coronavirus, les gens qui s'occupent de maladies infectieuses, dont le travail thérapeutique a consisté à faire des comparaisons d'essais thérapeutiques chez des patients infectés par le virus du sida avec des molécules nouvelles. Ils ne sont pas en phase avec les moments de découvertes, où la mise au point rapide de stratégies thérapeutiques évolutives est nécessaire.»

Suivit une prise de position du Conseil national français de l'Ordre des médecins.⁵ «Depuis plusieurs jours se développe une polémique entre chercheurs et soignants de différentes équipes à l'origine d'informations contradictoires, causant un trouble tant chez les professionnels que chez les citoyens de notre pays» soulignait l'institution ordinaire. Les jours qui viennent permettront d'avoir des réponses scientifiquement validées et il appartiendra ensuite au Gouvernement d'agir rapidement en matière d'accessibilité, d'autorisation, de limitation ou d'interdiction d'utilisation. Les médecins doivent aujourd'hui agir en professionnels responsables qu'ils sont, et attendre la confirmation ou l'infirmité de l'utilité de la prescription de ce traitement. Il n'y aurait en effet rien de pire pour nos concitoyens que le sentiment d'un espoir.»

L'Ordre rappelait aussi que les Académies françaises de médecine et de pharmacie venaient de rappeler la communauté médicale et scientifique à leurs responsabilités.⁶ Le 28 mars, Olivier Véran, ministre français des Solidarités et de la santé, était à nouveau publiquement interrogé sur la question des essais médicamenteux contre le Covid-19.

«Sans attendre, la France et ses pays voisins européens ont initié un certain nombre d'études cliniques, de protocoles de recherche pratiques sur malades dans les hôpitaux pour tester plusieurs molécules thérapeutiques porteuses d'espoir, notamment l'hydroxychloroquine, mais également des molécules antivirales qui sont connues pour être efficaces dans d'autres types de maladies infectieuses, expliquait-il alors. Aucune n'a fait preuve de son efficacité en France et dans le monde; je le déplore mais c'est là, hélas, un fait. La recherche bat son plein, tous les laboratoires sont concentrés sur un traitement contre le coronavirus, notamment l'hydroxychloroquine mais également d'autres antiviraux. Treize projets d'essais cliniques sont en cours, une dizaine

obtiendront un agrément très rapide pour ne pas manquer d'identifier en France et ailleurs un traitement efficace pour les patients.»

Puis, le 30 mars, on apprenait que la Food and Drug Administration (FDA) américaine venait d'autoriser le recours à la chloroquine et à l'hydroxychloroquine pour les personnes atteintes du Covid-19 – et ce uniquement en milieu hospitalier. La décision faisait suite aux sorties du président Donald Trump sur le sujet. Le 24 mars le chef d'Etat américain avait publiquement les mérites de ces spécialités pharmaceutiques. «Il y a de bonnes chances que cela

puisse avoir un énorme impact. Ce serait un don du ciel si ça marchait», avait-il déclaré.

Dans un communiqué, le département américain de la Santé précisait que la FDA donnait son feu vert pour que ces traitements soient «distribués et prescrits par des médecins aux patients adolescents et adultes hospitalisés

atteints du Covid-19, de manière adaptée, quand un essai clinique n'est pas disponible ou faisable».

Et le même jour, une alerte officielle faisait état d'une trentaine de cas d'intoxications observées chez des personnes craignant d'être infectées par le nouveau coronavirus et ayant pris, en automédication, de l'hydroxychloroquine (Plaquénil). Des cas qui ont «parfois nécessité une hospitalisation en réanimation». Trois suspicions de décès liés à ces automédications étaient à l'étude.

Pour sa part l'Agence française de sécurité du médicament précisait qu'elle avait enregistré en quelques jours un quasi-doublement des ventes dans les pharmacies d'officine où cette spécialité pharmaceutique est disponible, sur prescription médicale obligatoire uniquement, dans des indications comme le lupus, de

polyarthrite rhumatoïde ou encore, à titre préventif, pour les allergies au soleil (lucite).

C'est alors que la revue mensuelle *Prescrire*, indépendante de l'industrie pharmaceutique, publia son analyse des données disponibles sur ce sujet.⁷ «Les résultats d'un essai randomisé publiés en Chine début mars 2020, chez 30 patients atteints de covid-19, n'ont pas montré d'efficacité clinique de l'hydroxychloroquine, résumait-elle. Dans cet essai randomisé chinois et dans une étude marseillaise médiatisée mi-mars 2020 (avec des résultats complémentaires rendus publics le 27 mars 2020), l'état de santé de plusieurs patients s'est aggravé, tous parmi les patients exposés à l'hydroxychloroquine. Cette donnée peut être interprétée comme un signal de risque d'aggravation du covid-19 par l'hydroxychloroquine, utilisée par ailleurs comme immunodépresseur faible dans certaines affections auto-immunes. Avant d'exposer les patients en routine, la conduite d'autres essais comparatifs randomisés, de plus grande ampleur, est justifiée pour explorer cette hypothèse, tel l'essai en cours au niveau européen (essai dit Discovery).»

(À suivre)

- 1 Épidémie de coronavirus et polémique sur la chloroquine *Rev Med Suisse* 2020; volume 16. 510-511.
- 2 Lancement d'un essai clinique européen contre le Covid-19. Communiqué de presse de l'Inserm, 22 mars 2020.
- 3 Coronavirus SARS-CoV-2: recommandations thérapeutiques. Haut Conseil français de la santé publique, 24 mars 2020.
- 4 «Le médecin peut et doit réfléchir comme un médecin, et non pas comme un méthodologiste», *Le Monde*, 25 mars 2020.
- 5 Polémique sur l'hydroxychloroquine, Conseil national français de l'Ordre des médecins, 27 mars 2020.
- 6 Communiqué des académies nationales française de médecine et de pharmacie sur les traitements à base d'hydroxychloroquine dans le cadre de la pandémie de Covid-19, 26 mars 2020.
- 7 Covid-19 et hydroxychloroquine: prudence, *Revue Prescrire*, 30 mars 2020.

IL N'Y AURAIT RIEN DE PIRE POUR NOS CONCITOYENS QUE LE SENTIMENT D'UN ESPOIR



MISCELLANÉES CORONAVIRALES, PROCRÉATRICES ET ANIMALIÈRES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

La France gèle toutes les activités de procréation médicalement assistée

C'est l'une des innombrables conséquences de l'épidémie de Covid-19. Hier encore les médias français ne cessaient de traiter de la polémique alimentée par la volonté gouvernementale d'élargir «à toutes les femmes» la possibilité de l'accès aux techniques de procréation médicalement assistée (PMA). Aujourd'hui, toutes ces activités de PMA sont gelées, et ce pour une durée indéterminée – comme l'indiquent, rendues publiques aujourd'hui, les recommandations de l'Agence française de biomédecine.¹ Cette décision, prise avec l'ensemble des associations et sociétés savantes concernées concerne désormais tous les patients concernés par une technique de PMA, qu'ils soient ou non infectés par le SARS-CoV-2. L'Agence française de biomédecine estime que les données scientifiques disponibles ne permettent pas, à l'heure actuelle, de connaître l'impact du SARS-CoV-2 sur la grossesse au stade précoce. Aussi la Société européenne de reproduction

humaine et d'embryologie (Eshre) préconise-t-elle une attitude de prudence. Du fait de la circulation très importante de ce virus sur le territoire national français (majorant ainsi le risque de contamination lors des déplacements des patients) le ratio bénéfice-risque conduit l'Agence française de biomédecine à émettre les recommandations suivantes:

1. Il est conseillé de reporter les activités cliniques et biologiques de PMA, quelle que soit la technique (fécondation in vitro, transfert d'embryon congelé, insémination artificielle, don de gamètes, préservation de la fertilité non urgente).
2. Il est préconisé, dans le contexte actuel, de ne pas regarder l'âge et la diminution de la réserve ovarienne comme une urgence imposant la réalisation d'une PMA, quand bien même ils constituent habituellement des conditions de prise en charge rapide.
3. Pour la préservation de la fertilité urgente (pour raison oncologique): Concernant la conservation d'ovocytes et de tissus germinaux, l'évaluation actuelle du ratio bénéfice/risque

n'est pas en faveur de la poursuite de cette activité; il est donc recommandé, sauf cas très particulier, de ne pas la conduire. Concernant la conservation des spermatozoïdes, le ratio bénéfice/risque, spécifique à chaque patient, établissement et contexte épidémiologique, peut conduire à renoncer à une prise en charge.

Le Sars-Cov-2, l'Académie française de médecine et les animaux domestiques

C'est une prise de position qui aura un large écho chez tous les propriétaires et amis des

animaux. L'Académie nationale française de médecine vient, dans le cadre de la pandémie de Covid-19 de répondre à deux questions

pratique «Y a-t-il un risque à côtoyer un animal domestique?» «Mon animal domestique peut-il être contaminé?».² On disposait déjà de deux avis éminents sur les risques de contamination de l'animal à l'homme: celui de l'Organisation de la santé animale (OIE, avis du 9 mars 2020) et celui, rassurant, de l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.³

Dans les deux cas, les experts avaient, autant que faire se peut, été rassurants. On sait en effet que parce qu'ils sont spécifiques d'espèce, la grande majorité des coronavirus présents chez les animaux de compagnie (comme chez les animaux de ferme) sont sans aucun danger pour l'Homme. Seuls certains coronavirus (*Betacoronavirus*), dont le réservoir naturel est la chauve-souris, ont la capacité de franchir la barrière d'espèce et de déclencher une zoonose

chez l'Homme, parfois source d'une épidémie (SRAS en 2003; Mers en 2012; Covid-19 fin 2019 et 2020). Il est d'autre part établi, à ce jour, qu'il n'y a pas de démonstration scientifique sur le risque de contamination de l'Homme par le virus à partir des animaux domestiques, ni sur le risque de contamination avec réplique et forte excrétion virale d'un animal domestique à partir d'un malade ayant le Covid-19. Pour autant, l'Académie nationale de médecine estime qu'il est désormais indispensable de formuler de nouvelles recommandations et précautions. Il s'agit notamment de renforcer les mesures habituelles de bio-sécurité vis-à-vis des nombreux agents pathogènes pouvant être transmis (aérosols, salive, déjections) par les animaux de compagnie (chien, chat, furet, rongeurs notamment) – une réalité souvent ignorée des propriétaires. «Il importe de se laver fréquemment les mains lorsque l'on s'occupe de l'animal (litière, promenade, alimentation, etc.), surtout s'il a été caressé, et il ne faut pas le laisser lécher le visage» souligne l'Académie. Il importe aussi, selon elle, de «séparer le propriétaire ayant le Covid-19 de son animal de compagnie pendant la période où le malade peut être excréteur du virus». «Autant que possible, il faudrait instaurer une quarantaine permettant de limiter tout contact rapproché de l'animal avec les autres membres de la famille (animal dans la chambre, par exemple)» expliquent les académiciens, médecins et vétérinaires. Ils ajoutent que le virus responsable du Covid-19 est proche du SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS de 2003. «Le Sars-CoV avait pu être isolé chez plusieurs espèces animales dont le chien viverrin,⁴ les chats ou infecter expérimentalement des furets et des rongeurs (cobayes et hamsters), le plus souvent sans signes cliniques, observe encore l'Académie. La possibilité d'un portage du virus



D.R.

par les animaux de compagnie est évoquée depuis la découverte à Hong Kong de deux chiens positifs alors que leurs propriétaires avaient le Covid-19.» Ici les données scientifiques disponibles suggèrent que le Covid-19 «peut se transmettre aux chiens à partir du propriétaire contaminé». Mais rien n'indique en revanche «que les chiens peuvent à leur tour contaminer, par des aérosols ou la salive, des personnes non infectées ou d'autres animaux rencontrés». L'Académie nationale française de médecine conclut en ces

termes: «ces recommandations ne doivent pas faire oublier que dans un foyer où une personne malade a le Covid-19, le risque pour les personnes vivant sous le même toit est bien plus lié aux contacts avec ce malade qu'avec l'animal de compagnie». Et ajoute que «l'animal de compagnie est bien plus un ami qu'un danger». Tout particulièrement en période de confinement,

1 «Recommandations mises à jour concernant les activités d'assistance médicale à la procréation durant l'épidémie de SARS-CoV-2». Agence française de la bio-

médecine, 25 mars 2020. Ces recommandations ont été établies en collaboration avec la Fédération nationale des biologistes des laboratoires d'étude de la fécondation et de la conservation de l'œuf (BLEFCO), la Fédération nationale des centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Fédération des CECOS), le Collège national des gynécologues et obstétriciens de France (CNGOF), la Fédération nationale des collèges de gynécologie médicale (FNCGM), le Groupe d'étude pour le don d'ovocytes (GEDO), le Groupe d'études sur la fécondation in vitro en France (GEFF), le Groupe de recherche et d'études sur la cryoconservation ovarienne et testiculaire (GRECOT) et la Société de médecine de la reproduction (SMR).

2 Animaux de compagnie et Covid-19. Communiqué de l'Académie nationale française de médecine, 24 mars 2020. Ce texte résulte des travaux de la Cellule de

veille scientifique Covid-19 de l'Académie nationale de Médecine - composée de Patrick Berche, Jeanne Brugère-Picoux, Yves Buisson, Anne-Claude Crémieux, Gérard Dubois, Didier Houssin, Dominique Kerouédan et Christine Rouzioux, avec la contribution de Jean-Luc Angot et Eric Leroy.

3 COVID-19: pas de transmission par les animaux d'élevage et les animaux de compagnie. Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), 11 mars 2020.

4 Le chien viverrin, ou «chien martre» (de l'allemand Marderhund) est également appelé Raccoon dog par les Anglais et Wasbeerhond par les Néerlandais (chien raton laveur). Il est également connu sous le nom japonais de tanuki.

REVUE DE PRESSE

Les cantons romands ont détecté moins d'un cas sur cinq

Le nombre d'infections par le nouveau coronavirus Sars-CoV-2 en Suisse serait environ cinq fois supérieur aux quelque 25000 annoncés par les cantons et dépasserait aujourd'hui les 125000. C'est la conclusion d'une étude publiée par onze chercheurs britanniques de la prestigieuse London School of Hygiene and Tropical Medicine. (...)

Les résultats sont étonnants: dans le canton de Vaud, seul un cas sur cinq a été détecté, tandis que dans le canton de Genève la proportion est d'un sur quatre. En Valais, la part des cas détectés chute à 18%. Dans le Jura, Neuchâtel et Fribourg - qui ont été groupés pour atteindre la masse critique permettant ces calculs -, elle n'est que de 15%. Quant au Tessin, ce nombre chute à 12%. En clair, pour chaque malade du Covid-19 détecté au Tessin, sept autres personnes infectées n'ont pas été testées. À Zurich, en revanche, quatre cas sur dix auraient été détectés. (...) Au Tessin, la séroprévalence serait au maximum de 10%. Et à Genève, même si au lieu des quelque 4500 cas détectés, il étaient plutôt 20000, cela représenterait toujours moins de 5% de la population

genevoise.

Plusieurs Cantons ont mis sur pied des études pour évaluer de façon précise cette séroprévalence au sein de la population, grâce à un nouveau type de test qui identifie la présence d'anticorps dans le sang. Genève est l'un des cantons les plus avancés. Sous la supervision du professeur Idris Guessous et de la docteure Silvia Stringhini, une étude populationnelle sera effectuée sur 5600 personnes. Les premiers résultats sur un échantillon réduit de personnes pourraient déjà tomber dans quelques jours. On saura alors si l'estimation des chercheurs britanniques était trop prudente ou non.

Titus Plattner et Sven Cornehl
Tribune de Genève du 13 avril 2020

Vers un déconfinement à la suisse allemande?

Depuis que le pic épidémique a été atteint en Suisse, les spéculations quant aux potentiels scénarios de déconfinement vont bon train. Lors de sa conférence de presse du 8 avril, le Conseil fédéral a annoncé vouloir présenter sa stratégie le 16 avril prochain. Certaines mesures devraient être allégées déjà avant fin du mois. Mais quand et à quelle vitesse?

Quels secteurs seront relaxés en premiers? Quand rouvriront les écoles? Des divergences d'opinions notables semblent émerger entre Romands et Suisses-alsaciens. Les stratégies de déconfinement sont sur toutes les lèvres... surtout celles des Alsaciens. Le débat outre-Sarine battait déjà son plein avant même que le pic épidémique soit atteint en Suisse. Poussés par une majorité politique nationale impatiente de remettre le pays au travail, les confédérés romands ayant une réputation de bon-vivants, proche de l'Etat («Les Romands, toujours rigole, jamais travail», n'est-ce pas?) risquent d'être surpris par un retour à la normale plus prompt qu'escompté. (...)

Dans la population, des différences d'attitudes notables entre les régions linguistiques du pays se dessinent également. Bien que les Suisses continuent, dans leur ensemble, à faire confiance aux mesures prises par le Conseil fédéral, en Suisse romande, 65% des sondés sont pour un durcissement ou maintien des mesures, contre 57% au Tessin et 45% en Suisse alsacienne. 32% des Suisses alsaciens pensent que les mesures de fermeture des magasins vont trop loin (contre 8% en Suisse romande et 14% au Tessin). Près de la moitié des sondés alsaciens (48%) sont pour la réouverture

des écoles contre 16% en Suisse romande et 17% au Tessin. C'est du moins ce qui ressort d'un sondage SSR effectué par l'institut Sotomo du 3 au 6 avril auprès d'un échantillon de 29891 personnes. (...) Une hypothèse pour expliquer ces différences d'attitude serait que les cantons suisses alsaciens sont moins touchés que les cantons romands et le Tessin. L'incidence cantonale (nombre de cas de Covid-19 déclarés pour 100000 habitants) semble suggérer que les cantons latins (à l'exception des deux Bâle et des Grisons) sont plus touchés par la pandémie. A Genève (qui a désormais dépassé le Tessin) et au Tessin plus de 790 personnes sur 100000 habitants sont atteints du coronavirus. A Soleure, en Thurgovie et à Schaffhouse moins de 100 pour 100000 habitants - plus de huit fois moins.

Pour que ce genre de chiffres soient utiles à la prise de décision et à la planification des capacités hospitalières dans les cantons, il faudrait procéder à des tests sérologiques représentatifs de toute la population. Un échantillon représentatif de 5000 à 8000 personnes testées de tous les cantons devrait suffire.» (...)

Noémie Roten

Heidi.news du 12 avril 2020

PANDÉMIE SUR LE DIVAN

Tousser sa folie, repenser sa vie

Menace sans précédent pour l'humanité, le Covid-19 interpelle. D'abord en Chine, son rapprochement géographique éveille l'intérêt et la vigilance, avec un paroxysme atteint ces dernières semaines en Italie. Devant la gravité de la contagion, de nombreux individus développent des symptômes psychiatriques, de la simple angoisse à des phénomènes délirants multiples. Néanmoins, ces manifestations varient de par leurs natures et intensités. Elles sont également influencées par le moment de leur survenue dans cette pandémie. Ainsi, plusieurs phases de changement et d'adaptation des comportements s'observent et s'embranchent.

En Suisse, des mesures sont rapidement prises pour limiter cette contagion exponentielle. Une première phase, appelons-la «d'incubation», est caractérisée par la perte des repères. Une incertitude totale face à la maladie se met en place (taux de mortalité, modalités de transmissions et contagion, capacité du système de santé à soigner les personnes atteintes). Le quotidien est par ailleurs complètement bouleversé, tant au niveau du fonctionnement sociétal (travail, écoles, magasins), qu'au niveau individuel (risque de contagion et de maladie, solitude imposée pour éviter la contamination). Aucune projection dans le futur n'est possible, l'incertitude face au lendemain est complète. L'angoisse, la peur de ne pas avoir de quoi survivre sont prépondérantes. Paradoxalement, alors que la mort semble pouvoir frapper à la porte à tout moment, certains comportements étranges sont observés, bien loin de la maladie a priori. Durant cette première phase, certaines personnes présentent des symptômes respiratoires sans avoir été exposés à un risque de contamination. Les supermarchés sont envahis par des hordes d'individus inquiets pour leur survie. Plusieurs produits, parfois bien loin des nécessités de l'instant, sont en rupture de stock. Des vols de masques ont lieu dans différentes cliniques. Les soignants eux-mêmes développent des comportements irrationnels, allant jusqu'à manifester une foi quasi-divine en des traitements dont l'efficacité reste à prouver. L'angoisse se développe de manière diffuse et violente, parfois jusqu'à un morcellement massif de l'individu. L'angoisse bloque, l'angoisse provoque, l'angoisse morcelle.

Après 3 semaines de côtoiement avec le virus, de perte de repères et d'adaptations du quotidien, l'esquisse d'une nouvelle

étape semble se dessiner. Comme le calme après la tempête, une réorganisation voit le jour. Le trajet pour le travail laisse la place à un réveil parfois moins brutal face à son écran. Les rencontres avec proches et amis se transforment en vidéoconférences. Un rendez-vous peut maintenant être fixé et maintenu. Une projection dans l'instant et les jours qui suivent est à nouveau possible. Dès lors, un nouvel espace, défini par la recréation de repères («re-père» ou «repare»), est utilisé, habitable. Bien que restreint et sujet au changement, cet horizon inédit calme. Il apaise justement par sa fonction de champ de projection. Ainsi, une diminution de l'intensité de l'angoisse est possible et observée. Néanmoins, la latence que provoque l'attente d'un changement imminent cristallise les mouvements et initiatives des individus. Aujourd'hui nous sommes dans l'attente. L'attente de la définition de la prochaine normalité, des repères et de la réalité de demain. Bien que soulageant l'angoisse, la possibilité d'une projection restreinte dans le temps diminue quant à elle l'anticipation du plaisir. Comme si cette situation de latence provoquait de facto une forme d'anhédonie et d'aboulie chez les individus. Ainsi, nous voilà face à un autre phénomène, celui non pas d'angoisse mais de dépression induite par cette phase.

À travers les phénomènes observés durant ces deux premières phases, la notion de pandémie psychiatrique pourrait être évoquée, dont l'intensité et la force de propagation semblent avoir un impact encore plus important que la pandémie virale en elle-même – en tout cas telle qu'elle se manifeste et a pu être prise en charge en Suisse.

Pour autant, une propagation aussi rapide et importante au niveau mondial ne peut s'expliquer sans un vecteur offrant un ancrage plus solide que le récepteur cellulaire ACE2. C'est en effet d'abord sur nos écrans, systèmes de diffusion de l'information et réseaux sociaux que le Covid-19 s'est disséminé, insidieusement, depuis début 2020. Comme si, l'individu, en exposant publiquement son angoisse, devenait contaminant. Ainsi, un smartphone, un ordinateur ou même un journal quotidien pourraient «être porteurs» d'une charge virale psychiatrique. Le manque de confiance en les autorités sanitaires ou la désinformation propagés par les différentes plateformes de médias/réseaux sociaux

semblent être principalement responsables aujourd'hui de la transmission de la pandémie psychiatrique. Par leur fonction et capacité à transmettre un flux d'information continu et parfois erroné, le potentiel de ces vecteurs à «infecter» des individus sains pourrait rivaliser avec les virus les plus pathogènes identifiés.

La contagion psychiatrique semble donc encore renforcée par la propagation médiatique, au point qu'on peut parler de contagion médiatique. Les grandes épidémies et pandémies historiques ont fortement marqué les populations à l'époque mais l'adjuvant médiatique actuel catalyse ces menaces psychiques de manière exponentielle, en termes d'espace et aussi bien que de temps. Cette notion de pandémie psychiatrique renforcée d'une contagion médiatique serait donc importante à prendre en considération dans l'analyse des conséquences que va avoir cette pandémie – initialement virale – dans l'économie psychique à l'échelle mondiale.

La question des phases et étapes qu'il reste à traverser reste bien entendu ouverte, tant cette situation est unique sur un plan historique. Tenter de prédire son évolution est ainsi une tâche bien périlleuse. Néanmoins, le questionnement quant au retour à la vie dite «normale» se pose. Est-il possible? La notion de normalité d'aujourd'hui n'a-t-elle pas déjà pris la place de celle de hier? Finalement, la vie normale ou la normalité est cadrée par des limites, écartant l'anormal. Ainsi, des repères conscients et inconscients sont posés pour nous permettre à nous, individus, de nous retrouver dans l'équation de la vie sociétale. Cependant, la violence du changement de normalité, à l'image d'un coup de burin sculptant le marbre, va laisser une trace. Une cicatrice. Cette dernière, il ne faudra pas la laisser de côté, l'ignorer et/ou la nier, car comme dans chaque traumatisme, ce rejet pourrait favoriser sa répétition.

DR AURÉLIO RESTELLINI

Service de psychiatrie adulte,
Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14
aurelio.restellini@hcuge.ch

DR MARIE CHIEZE

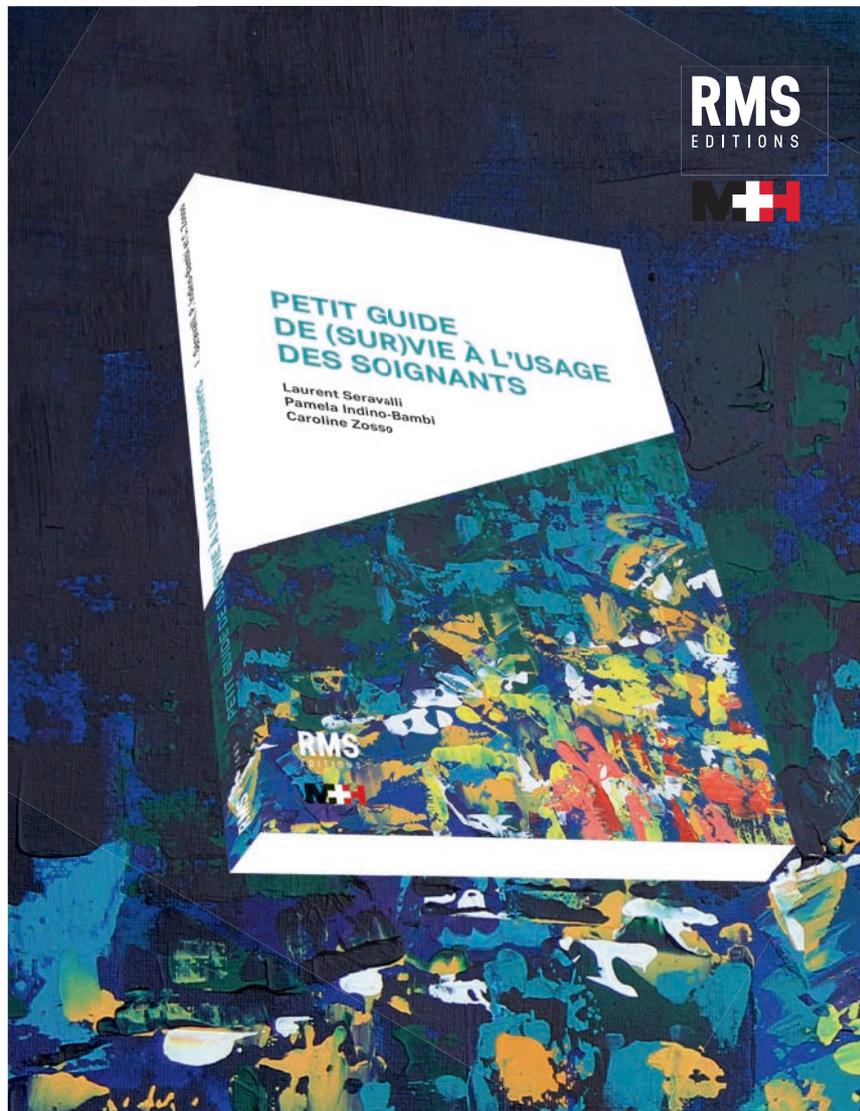
Service de psychiatrie gériatrique,
Département de psychiatrie, HUG, 1211 Genève 14
marie.chieze@hcuge.ch

PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

Un soignant sur dix lira ce livre... bientôt les neuf autres risquent de le consulter

**Laurent Seravalli,
Pamela Indino-Bambi,
Caroline Zosso**

132 pages
Format: 11.5 x 18 cm
18 CHF, 16 €
ISBN: 9782880494612
© 2020



RMS
EDITIONS



PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS

Laurent Seravalli, Pamela Indino-Bambi, Caroline Zosso

Vous ne savez plus comment conjuguer vie familiale et activité professionnelle ?

Vous adorez votre métier... mais détestez votre travail ?

Vous présentez un épuisement psychique majeur après seulement quelques mois de travail dans un nouveau service ?

Dans un ouvrage unique, trois soignants-auteurs du mettent en commun les fruits de leurs formations, de leurs compétences et de leurs expériences afin de vous aider à garder ou à retrouver votre cap au sein du relief accidenté du système de santé dans lequel vous évoluez. Que vous soyez à la recherche de réponses à vos questions afin de poursuivre votre route dans les meilleures conditions possibles, ou que vous vous sentiez perdu.e au milieu de votre itinéraire de vie, ce livre ne répondra pas seulement à vos attentes: il changera votre compréhension de vous-même et du monde qui vous entoure.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **PETIT GUIDE DE (SUR)VIE À L'USAGE DES SOIGNANTS**

CHF 18.-/16 €

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:

A POWERFUL START



A COMPLETE REGIMEN



POWERED BY DOLUTEGRAVIR
at the core

**EFFICACITÉ
NON INFÉRIEURE ET DURABLE –
AVEC 0 RÉSISTANCE –**
par rapport à DTG+TDF/FTC à la semaine 96
chez des patients naïfs de traitement¹

**MOINS DE SUBSTANCES
ANTIRÉTROVIRALES**
qu'une trithérapie:
sans TDF, TAF et ABC^{2,3}

Les profils de tolérance à la semaine 96 étaient comparables dans les deux bras d'étude avec des taux significativement plus faibles d'EI liés au médicament pour Tivicay + lamivudine vs DTG + TDF/FTC. L'EI lié au médicament survenu le plus fréquemment étaient les maux de tête (1%) et les interruptions de l'étude en raison d'EI liés aux médicaments étaient de 2%; cela dans les deux bras de l'étude.¹

Convient uniquement au traitement de l'infection par le VIH-1 chez des adultes naïfs de traitement, ne présentant aucune mutation du VIH connue pour être associée à des résistances à la classe des INI et à la lamivudine.²

Références: 1. Cahn P et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection – 96-week results from the GEMINI studies. 10th IAS Conference on HIV Science (IAS 2019), 21-24 July 2019, Mexico City. Oral abstract WEAB0404LB. 2. Tivicay Swiss Prescribing Information. www.swissmedinfo.ch. 3. 3TC Swiss Prescribing Information. www.swissmedinfo.ch.

Tivicay comprimés pelliculés. PA: Dolutegravir. **I:** Traitement de l'infection à VIH-1 chez les adultes et les enfants d'un poids corporel d'au moins 30 kg, en association avec d'autres agents antirétroviraux. **P:** Adultes: patients sans résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de l'intégrase: 50 mg une fois par jour. Patients avec résistance du VIH-1 (documentée ou cliniquement suspectée) aux inhibiteurs de l'intégrase: 50 mg deux fois par jour. Adolescents (à partir de 12 ans) naïfs de tout traitement aux inhibiteurs de l'intégrase et pesant au moins 40 kg: 50 mg une fois par jour. Enfants pesant au moins 30 kg et sans résistance du VIH-1 aux inhibiteurs de l'intégrase: la dose recommandée dépend du poids de l'enfant. **CI:** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des composants. Utilisation concomitante de dofétildé ou de pilsicainide. **M/P:** L'administration de Tivicay et d'autres médicaments suspectés doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité et l'état clinique doit être surveillé. Éventuellement instaurer un traitement. Des valeurs augmentées aux tests fonctionnels hépatiques, évocatrices d'un syndrome de restauration immunitaire, ont été observées au début du traitement par Tivicay chez certains patients présentant une co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C. Chez ces patients les paramètres hépatiques cliniques et chimiques doivent être surveillés avant et pendant le traitement par Tivicay. Une surveillance des patients est recommandée afin de détecter une hépatotoxicité. Les patients traités simultanément par la metformine doivent être surveillés étroitement et un ajustement de la dose de metformine doit être envisagé. Précaution chez les insuffisants hépatiques sévères. Utilisation pendant la grossesse: voir G/A. La bithérapie associant dolutegravir 50 mg une fois par jour et lamivudine 300 mg une fois par jour convient uniquement au traitement de l'infection par le VIH-1 chez des adultes naïfs de traitement, ne présentant aucune mutation du VIH connue pour être associée à des résistances à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et à la lamivudine. **IA:** Éviter l'utilisation concomitante d'inducteurs d'enzymes (p. ex. anticonvulsifs, millepertuis). Le dolutegravir doit être pris 2 h avant ou 6 h après l'administration d'antiacides contenant des cations polyvalents (p. ex. Mg, Al) ou l'administration de suppléments contenant du fer ou du calcium. Dans le cas d'une utilisation en association avec la carbamazépine, l'éfavirenz, la névirapine, le tipranavir/ritonavir ou la rifampicine, la dose de Tivicay doit être adaptée à 50 mg deux fois par jour. Utilisation simultanée d'étravirine nécessite un PI boosted ou une augmentation de la dose du dolutegravir. **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 Tivicay et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer qui prennent Tivicay 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 Tivicay, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée. Tivicay 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 fréquents: céphalées, diarrhées, nausées. Fréquents: insomnie, vertige, rêves anormaux, dépression, anxiété, vomissements, flatulences, douleurs épigastriques, douleur abdominale, gêne abdominale, éruption cutanée, prurit, fatigue. Occasionnels: hypersensibilité, syndrome de restauration immunitaire, idées suicidaires ou tentative de suicide, hépatite, arthralgie, myalgie, prise de poids. Rare: défaillance hépatique aigüe. **P:** Tivicay 10 mg, 25 mg ou 50 mg: 30 comprimés pelliculés. **Catégorie de remise: A. Mise à jour de l'information:** Juillet 2019. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

3TC comprimés, 3TC solution buvable. PA: Lamivudine. **I:** Traitement des patients infectés par le VIH en association avec d'autres substances antirétrovirales. **P:** Adultes et adolescents: Comprimés: 1 comprimé à 150 mg deux fois par jour ou 1 comprimé à 300 mg une fois par jour. Solution buvable: 150 mg (15 ml) 2 fois par jour ou 300 mg (30 ml) 1 fois par jour. Enfants: Comprimés: Pour les enfants de plus de 14 kg. La dose recommandée dépend du poids de l'enfant. Solution buvable: Pour les enfants à partir de 3 mois et jusqu'à 25 kg 0.5 ml/kg (5 mg/kg) deux fois par jour ou 1 ml/kg (10 mg/kg) une fois par jour. **CI:** Hypersensibilité avérée à la lamivudine ou à l'un des autres composants des comprimés ou de la solution. Ne pas administrer en association avec de fortes doses de co-trimoxazole. **M/P:** En cas de suspicion de pancréatite, il faut interrompre immédiatement le traitement par 3TC. Des cas d'acidose lactique, généralement associés à une hépatomégalie et à une hépatostéatose, ont été rapportés au cours du traitement par les analogues des nucléosides, y compris le 3TC. Les patients chez lesquels des symptômes à type pancréatite, acidose lactique symptomatique ou neuropathies apparaissent en association avec une faiblesse musculaire doivent être étroitement surveillés, pendant au moins un mois après l'arrêt du 3TC. Un syndrome de restauration immunitaire a été observé chez certains patients au début du traitement. Lors de l'arrêt de l'administration de 3TC chez un patient présentant une infection à VIH et une hépatite B à la fois, il convient de procéder à un contrôle périodique de la fonction hépatique et de la réplication du VHB. Précaution chez les insuffisants rénaux. **IA:** La coadministration de médicaments contenant du sorbitol doit être évitée dans la mesure du possible. Si cela est inévitable, la charge virale en VIH doit être contrôlée étroitement. La coadministration avec le ganciclovir ou le foscarnet intraveineux ainsi que l'emtricitabine ou d'associations à dose fixe contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandée. Si une administration concomitante de triméthoprimé ou triméthoprimé/sulfaméthoxazole est considérée comme nécessaire, il faut maintenir le patient sous surveillance clinique. **G/A:** La lamivudine ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Éviter l'allaitement. **EI:** Fréquent: hyperlactatémie, céphalées, insomnie, toux, symptômes nasaux, nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée, éruption cutanée, alopécie, arthralgies, troubles musculaires, fièvre, maux de gorge. Occasionnel: neutropénie, anémie, thrombocytopénie, élévation transitoire des enzymes hépatiques, hépatomégalie sévère avec stéatose. Rare: acidose lactique, élévation de l'amylassémie, pancréatite, hépatite, rhabdomyolyse. **P:** Comprimés sécables à 150 mg: 60 comprimés. Comprimés à 300 mg: 30 comprimés. Solution buvable (10 mg/ml): 240 ml. **Catégorie de remise: A. Mise à jour de l'information:** Mars 2019. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.