



Lu pour vous

Loïc Simon, CCLin Est

l.simon@chru-nancy.fr

Sécurité d'emploi d'un vaccin vivant atténué contre *Mycobacterium tuberculosis*

La tuberculose reste l'une des maladies transmissibles les plus meurtrières dans le monde malgré l'utilisation répandue du vaccin BCG. Le MTBVAC est un nouveau vaccin vivant contre la tuberculose, reposant sur une souche de *Mycobacterium tuberculosis* génétiquement atténuée qui exprime la plupart des antigènes présents dans les isolats humains.

Une étude de phase 1, contrôlée, randomisée a été menée en double aveugle au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV, à Lausanne en Suisse). Les volontaires qui répondaient aux critères d'inclusion ont été randomisés en trois cohortes suivant des schémas posologiques croissants. Parmi les participants traités par le MTBVAC, ceux de la première cohorte ont reçu 5×10^3 unités formant colonie (UFC) de MTBVAC, ceux de la deuxième cohorte ont reçu 5×10^4 UFC de MTBVAC et ceux de la troisième cohorte ont reçu 5×10^5 UFC de MTBVAC. Dans toutes les cohortes, les participants traités par le BCG ont reçu 5×10^5 UFC de BCG. Chaque participant a reçu une seule injection intradermique du vaccin attribué, dans 0,1 ml d'eau stérile dans le bras non dominant. Le critère d'évaluation principal était la sécurité d'emploi chez tous les participants vaccinés. Les critères d'évaluation secondaires se composaient de la réponse immunitaire à médiation cellulaire dans le sang total aux vaccins vivants MTBVAC et BCG, et des résultats des tests de détection de l'interféron gamma libéré par les cellules mononucléaires du sang périphérique.

Entre janvier 2013 et novembre 2013, 36 volontaires dans les 3 cohortes ont été recrutés, chaque cohorte comprend 9 participants qui avaient reçu le vaccin MTBVAC et 3 qui avaient reçu le vaccin BCG. 34 volontaires ont terminé l'essai. La sécurité d'emploi du vaccin MTBVAC à toutes les doses était similaire à celle du BCG, et la vaccination n'a pas provoqué d'événements indésirables graves. Les résultats des tests de détection de l'interféron gamma étaient négatifs pour tous les sujets à la fin du suivi (jour 210). Après stimulation du sang total par les vaccins vivants BCG ou MTBVAC, le MTBVAC était au moins aussi immunogène que le BCG. À la même dose que le BCG (5×10^5 UFC), même en l'absence de signification statistique, il y avait un plus grand nombre de répondeurs dans le groupe MTBVAC que dans le groupe BCG, avec une plus grande fréquence de lymphocytes T CD4 polyfonctionnels, dits de mémoire centrale.

Le MTBVAC est le premier vaccin vivant atténué contre *Mycobacterium tuberculosis* à parvenir au stade d'évaluation clinique ; il démontre une sécurité d'emploi semblable au BCG. Le MTBVAC a semblé être au moins aussi immunogène que le BCG, mais l'étude n'avait pas une puissance statistique suffisante pour évaluer ce critère. D'autres projets pour utiliser davantage de critères d'évaluation de l'immunogénicité chez un plus grand nombre de participants volontaires (adultes et adolescents) sont en cours de développement, avec pour objectif de caractériser soigneusement l'immunogénicité des vaccins MTBVAC et BCG, voire de faire la distinction entre les deux, dans les pays où la tuberculose est endémique. Combinées à un excellent profil de sécurité d'emploi, ces données appuient la poursuite du développement clinique dans les pays endémiques à prévalence élevée de tuberculose.

Spertini F, Audran R, Chakour R, *et al.* Safety of human immunisation with a live-attenuated *Mycobacterium tuberculosis* vaccine: a randomised, double-blind, controlled phase I trial. *Lancet Respir Med* 2015; 3(12): 953-62. ([réf 409281](#))

Antisepsie cutanée avant césarienne : deux études aux résultats différents

- 1ère étude : aucune différence entre chlorhexidine alcoolique et povidone iodée alcoolique, seules ou associées

Les données comparatives sur la chlorhexidine et la povidone iodée pour l'antisepsie du site opératoire sont limitées et de faible niveau, empreintes en outre de biais car la composante alcoolique n'était pas forcément présente dans les différents bras étudiés.

Des chercheurs du Montefiore Medical Center/Albert Einstein College of Medicine dans le Bronx (New York) ont réalisé un essai randomisé contrôlé, auprès de 1404 femmes devant accoucher par césarienne non urgente après 37 semaines de grossesse, comparant l'antisepsie cutanée pré-opératoire avec soit la chlorhexidine alcoolique, soit la povidone iodée alcoolique, soit les deux solutions utilisées de manière séquentielle.

A 30 jours, le taux d'infection du site opératoire global était plus bas que prévu, à 4,3%. Les taux étaient similaires dans les trois groupes : 4,6%, 4,5% et 3,9%, respectivement.

Chez les patientes atteintes d'obésité morbide (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 40 kg/m²) cependant, l'association des deux solutions en séquentiel entraînait une réduction statistiquement significative de 75% des infections du site opératoire, par rapport à la povidone iodée seule servant de traitement de référence.

Le faible taux d'infection observé constitue toutefois une limite à l'interprétation des résultats car l'étude n'avait

avec ce taux pas la puissance suffisante pour détecter une réduction de moitié des infections du site opératoire. Il aurait fallu avec un tel taux inclure 3000 patientes, expliquent les auteurs.

Cette étude ne permet donc pas de choisir une méthode particulière de préparation cutanée avant une césarienne.

Ngai IM, Van Arsdale A, Govindappagari S, *et al.* Skin preparation for prevention of surgical site infection after cesarean delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(6): 1251-7. ([réf 409288](#))

- 2ème étude : La chlorhexidine plutôt que l'iode avant la césarienne

Au congrès de la Society of Maternal Fetal Medicine (SMFM) à Atlanta qui vient d'avoir lieu en février 2016, un essai randomisé a été consacré à l'antisepsie cutanée avant une césarienne et publiée en parallèle dans le *New England Journal of Medicine*.

La supériorité d'agents antiseptiques à base de chlorhexidine plutôt que d'iode a été suggérée dans plusieurs essais randomisés en chirurgie générale. La plupart de ces essais, cependant, comparait la chlorhexidine associée à l'alcool, à de l'iode seule. On ne sait donc pas si la supériorité est due à la chlorhexidine, à l'alcool, ou à la combinaison des deux. Dans le cas de la césarienne, trois essais de faible taille (189 patientes au total) ont été menés sur ce sujet et n'ont pas montré de différence en termes d'infection du site opératoire.

La nouvelle étude a inclus 1147 patientes dans un même centre. L'antisepsie cutanée a été réalisée avec une solution alcoolique contenant de la chlorhexidine pour 572 patientes et contenant de l'iode pour les autres.

Dans les 30 jours suivant la césarienne, le risque d'infection du site opératoire a été réduit de 45 % dans le groupe chlorhexidine, les taux atteignant 4,0 % dans ce groupe contre 7,3 % dans le groupe recevant l'alcool iodé. La réduction du risque n'était pas affectée par le fait que la césarienne soit programmée ou réalisée en urgence, par la présence d'une obésité, le type de suture, la présence de pathologies chroniques, ou le diabète.

La fréquence des réactions cutanées indésirables était similaire dans les deux groupes.

Les auteurs soulignent que les taux d'infection du site opératoire étaient bas dans l'ensemble et la différence absolue entre les deux groupes était "relativement modeste", de -3,3 points de pourcentage.

A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. Tuuli MG, Liu J, Stout MJ *et al.* : New Engl J Med 2016 ; publication avancée en ligne le 4 février 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1511048 (réf 409283)

Evolution de l'épidémiologie des septicémies à staphylocoques dorés de l'enfant au cours des 18 dernières années

Les septicémies à *Staphylococcus aureus* (SSa) sont encore une cause importante de morbidité pour les enfants. Le staphylocoque doré est un agent notable des infections nosocomiales dont l'incidence a augmenté en raison de la multiplication des gestes invasifs en soins intensifs et du nombre croissant des patients avec un déficit immunitaire. Le pourcentage des formes résistantes aux antibiotiques (AB) a augmenté. La virulence de la bactérie a conduit à des taux de mortalité atteignant 20 % chez l'adulte mais qui restent beaucoup moins importants chez l'enfant.

Des pédiatres infectiologues de Barcelone rapportent une série de SSa observée de 1995 à 2012 dans un seul centre. En tout, 269 épisodes de SSa sont survenus chez 242 enfants, soit une incidence de 2,18 cas/1 000 patients hospitalisés, augmentant en 18 ans de 1,3 à 3,3 ‰. Durant les 6 dernières années, les SSa ont représenté 8,4 % des bactériémies. Près de la moitié des cas (n = 114) sont survenus chez des enfants de moins d'un an et 26 % (71) chez des nouveau-nés ; 60 % des SSa (n = 164) ont été contractées à l'hôpital, 29 % (76) en ville, 10 % (28) dans des centres de soins ; avant 1 an, 76 % des SSa étaient nosocomiales (P = 0,001, en comparaison des enfants > 1 an).

Le pourcentage des infections nosocomiales a cependant

baissé en 18 ans. La première source d'infection était les cathéters veineux centraux, 56 % en début d'étude, 30 % en 2010-2012 ; les cas sans cause connue ont augmenté à 35 % pendant ce temps ; les ostéoarthrites, abcès et pneumonies sont restés minoritaires (< 30 %). Le taux de résistance à la méticilline a été globalement de 8 % de tous les isolats ; le taux a augmenté de 3 % au début à 14 % par la suite, puis a baissé à 3 % en fin de période d'étude. En tout, 37 décès sont survenus (13,8 %) avec une mortalité de 18-24 % de 1995 à 2002 baissant à 4,6 % en 2010-2012 ; 40,5 % de ces enfants avaient moins d'1 an dont 21 % étaient des nouveau-nés. La mortalité cumulative sur 30 jours a été de 3,3 %, celle en relation directe avec la SSa de 1,5 %. En analyse multivariée, les infections nosocomiales et l'âge de 12-16 ans étaient des facteurs de risque indépendants.

Ainsi, l'incidence des septicémies à staphylocoques dorés a triplé en 18 ans mais elle est restée stable les deux dernières années. Le taux de résistance à la méticilline ne s'est pas modifié. Bien que la mortalité ait diminué, le staphylocoque doré est encore responsable d'une morbidité et mortalité notables.

Cobos-Carrascosa E, Soler-Palacin P, Nieves Larrosa M *et al.* *Staphylococcus aureus* bacteremia in children. Changes during eighteen years. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1329-1334 (réf 408479)

Effets secondaires associés à la transplantation fécale : résultats d'une méta-analyse

La transplantation de microbiote fécal consiste à perfuser des fèces d'un donneur sain dans l'intestin d'une personne malade afin de restaurer l'équilibre de sa flore intestinale. Cette procédure a été évaluée principalement pour traiter les infections récidivantes à *Clostridium difficile*. La littérature scientifique est dominée par des petites séries de cas, avec une standardisation insuffisante des critères d'évaluation.

Une revue de la littérature a permis d'inclure 109 publications décrivant cette procédure pratiquée chez

1555 patients. Pour 1190 d'entre eux, l'indication était une récurrence d'infection à *C. difficile*. Pour les autres, la transplantation fécale était réalisée en majorité pour traiter une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (Mici). La technique a également fait l'objet d'investigations dans le syndrome de l'intestin irritable, le syndrome métabolique et la constipation. En octobre 2014, trois essais randomisés contrôlés étaient dénombrables : un dans le syndrome métabolique, un dans la rectocolite hémorragique et un pour infection par *C. difficile*. Les méthodes d'administration étaient spécifiées pour 946 patients. En majorité (plus de 500), la transplantation était effectuée par coloscopie. Elle l'était par lavement pour plus de 156 patients et par sonde nasogastrique pour 133.

Cette sous-analyse porte sur les 1190 patients ayant reçu une transplantation fécale pour infection à *C. difficile* récurrente.

Une perforation caecale s'est produite au cours d'une transplantation fécale ce qui a nécessité la réalisation d'une colectomie. Deux cas de contaminations par un norovirus ont été répertoriés ainsi que quatre bactériémies à Gram- dont deux qui ont entraîné la mort des patients. Parmi les patients atteints également d'une Mici, dans six cas la transplantation fécale réalisée pour traiter l'infection par *C. difficile* a été suivie d'une exacerbation de la maladie inflammatoire. Dans cette indication, une dizaine d'épisodes fébriles et une centaine d'effets secondaires gastro-intestinaux légers sont répertoriés (nausées, douleurs abdominales, constipations...). Outre les décès survenus après une bactériémie, trois autres ont été recensés. Pour un des patients, les investigateurs ont estimé que le lien entre le choc septique ayant entraîné la mort et la transplantation fécale n'était "pas clair". Pour un autre patient, c'est la sédation délivrée pour réaliser la coloscopie qui est en cause. Un troisième patient est décédé d'un choc septique. Sous anesthésie générale, il a régurgité la matière fécale introduite par endoscopie puis a été victime d'une pneumonie d'inhalation. D'autres décès survenus à plus long terme ont été notifiés sans que le lien avec la greffe soit établi. S'agissant des 226 patients traités pour une Mici, l'effet secondaire le plus courant était un épisode fébrile (14 cas). Les deux auteurs notent six aggravations de la maladie inflammatoire et 28 effets secondaires gastro-intestinaux : flatulence, vomissements, douleurs abdominales.

Globalement, les auteurs jugent la littérature sur la

transplantation fécale "de mauvaise qualité" et les recommandations actuelles "insuffisantes" pour permettre aux praticiens d'être correctement informés.

Sur la base de leur analyse de la littérature, ils considèrent la procédure "généralement sûre", tout en soulignant la notification de plusieurs cas d'effets indésirables graves. Néanmoins, sans comparateur, il n'est pas possible de déterminer quelle part de ces effets secondaires est liée à l'état de santé initial.

Khanafer N, Voirin N, Barbut F, *et al.* Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *Journal of Hospital Infection* 2015; 90 (2): 91-101 (réf 397420)

Flore bactérienne humaine : grosse erreur sur la quantification du microbiote

Des scientifiques israéliens viennent de revoir fortement à la baisse le nombre de bactéries hébergées dans le corps humain. On avait fini par trouver le chiffre normal, bien qu'exorbitant : cent mille milliards de bactéries vivent dans notre gros intestin (côlon). À force de le lire dans quasiment toutes les publications relatives à la flore microbienne peuplant nos intestins [...], tout le monde considérait comme acquis que le nombre de bactéries [...] puisse être 10 fois supérieur à celui des cellules du corps humain.

Un mythe s'effondre !

Trois chercheurs de l'Institut des sciences Weizman (Rehovot, Israël) se sont rendu compte que ce chiffre traînait dans la littérature médicale depuis 1977 et qu'il avait été lui-même repris d'un article publié en 1972. Bref, depuis tout ce temps, tout ce monde se copie, sans que personne n'aille vérifier ce qu'il en est vraiment sur la base des données disponibles les plus fiables et les plus récentes.

Les chercheurs israéliens ont décidé d'effectuer de nouveaux calculs, et leur résultat bat en brèche ce chiffre de 10^{14} bactéries. Le rapport bactéries/cellules serait plus

proche de 1,3/1. En d'autres termes, il y aurait sensiblement le même nombre de bactéries que de cellules humaines. Leurs estimations tiennent compte, notamment d'analyses du contenu en ADN permettant de déduire le nombre de cellules contenus dans différents organes, ainsi que de calculs du volume de ces derniers à partir de l'imagerie médicale. Ces chercheurs estiment que le nombre total de bactéries hébergées par un "homme de référence" (être humain âgé de 20 à 30 ans, pesant 70 kg et mesurant 1,70 m) est de $3,9 \times 10^{13}$, avec une marge d'erreur de 25 %. Au total, les cellules sanguines représenteraient environ 90 % de la totalité des cellules du corps humain. Un homme standard serait, lui, composé de 3×10^{13} cellules, autrement dit de 30 mille milliards de cellules, avec une marge d'incertitude de 2 %.

Selon les auteurs, les globules rouges représentent 84 % de la totalité des cellules du corps humain, les plaquettes sanguines 4,9 %, les lymphocytes (globules blancs) 1,6 %, les cellules endothéliales qui tapissent l'intérieur des bronches 4,9 %, les cellules endothéliales qui recouvrent l'intérieur des vaisseaux sanguins 2,1 %, les cellules de la moelle osseuse 2,5 %, les cellules graisseuses (adipocytes) 0,2 %, etc.

Il ressort néanmoins que le poids des globules rouges ne serait finalement que de 2,5 kg, alors que celui des adipocytes serait de 13 kg et celui des cellules musculaires de 20 kg. Ainsi, selon les chercheurs, 75% de la masse cellulaire totale serait constituée par deux types cellulaires : les cellules graisseuses et les cellules musculaires, toutes deux de grande taille. Il existerait donc un surprenant décalage entre le nombre de certains types de cellules et leur masse. Cette nouvelle estimation à la baisse ne saurait cependant conduire à une sous-estimation de l'importance du microbiote.

Les chercheurs concluent, le plus sérieusement du monde, en précisant que le nombre de bactéries et de cellules humaines est finalement semblable, à tel point qu'il se peut que chaque défécation, en expulsant son lot de matières fécales, rétablisse le ratio bactéries/cellules humaines en faveur de ces dernières.

Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. <http://dx.doi.org/10.1101/036103> (réf 409287)

Limitier l'utilisation des antibiotiques : différer la prescription d'antibiotiques en cas d'infection respiratoire aiguë non compliquée

Quand et comment prescrire un antibiotique en cas d'infection respiratoire aiguë non compliquée ?

Pour répondre à cette question, des chercheurs ont recruté 405 adultes âgés en moyenne de 45 ans, dont plus de 93 % étaient dénués de toute comorbidité respiratoire, et consultant dans l'un des 23 centres de soins espagnols sélectionnés. Ils ont réparti ces patients dans quatre groupes.

Les premiers recevaient une prescription d'antibiotique dès la première consultation à utiliser seulement si les symptômes ne s'atténaient pas dans les jours suivant cette visite ou s'ils s'aggravaient. Les deuxièmes devaient revenir au cabinet récupérer leur prescription d'antibiotique si, de la même façon, les symptômes n'évoluaient pas favorablement. Les troisièmes se voyaient prescrire des antibiotiques d'entrée de jeu et le dernier quart n'a eu aucune prescription d'antibiotique.

Pour chaque groupe, les auteurs ont analysé la durée des symptômes et leur sévérité mais également le recours aux antibiotiques et la satisfaction globale des patients. Ils ont constaté que la durée des symptômes était équivalente dans les différents groupes, mais ils étaient légèrement plus sévères en l'absence de prescription et dans le groupe disposant de son ordonnance rédigée au cours de la première visite pour une utilisation différée en cas de besoin.

Un inconvénient rapidement contrebalancé par le fait que l'absence de prescription et le fait de la différer sont associés à une moindre utilisation d'antibiotique et qu'en outre, les patients estimaient le plus souvent qu'ils n'étaient pas utiles.

de la Poza Abad M, Mas Dalmau G, Moreno Bake-dano MD *et al.* Prescription strategies in acute uncomplicated respiratory infections. A randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2016; 176(1): 21-29. (réf 407824)

Découverte de souches hypervirulentes de *Listeria monocytogenes*

Toutes les souches de *Listeria monocytogenes* ne se valent pas, certaines sont hypervirulentes et peuvent infecter le système nerveux central et causer des listérioses materno-néonatales chez les personnes non immunodéprimées alors que d'autres sont peu retrouvées dans les infections graves.

L. monocytogenes est responsable de près de la moitié des décès associés à des infections d'origine alimentaire dans les pays occidentaux, les décès étant liés aux complications cérébrales et materno-néonatales. Jusqu'à présent, on considérait que toutes les souches avaient une virulence équivalente.

Les chercheurs du CNR de l'Institut Pasteur ont étudié 6633 souches collectées durant neuf ans de surveillance, dont 2584 isolées en clinique et 4049 isolées sur des aliments infectés.

Ils ont constaté que certaines souches de *L. monocytogenes* étaient isolées principalement en clinique, à la suite d'une pathologie, alors que d'autres étaient isolées principalement dans des aliments. Ainsi, certains clones peuvent être présents dans des aliments mais causeraient rarement des maladies alors que d'autres seraient plus virulents et causeraient des infections avec des complications. Les souches qualifiées d'hypervirulentes étaient capables d'infecter des personnes non immunodéprimées alors que les peu virulentes infectent les personnes ayant des comorbidités qui induisent une immunodépression.

Il existerait des caractéristiques génétiques associées à l'hypervirulence ; ces résultats ouvrent la voie à la compréhension des mécanismes responsables des listérioses neurologiques et materno-néonatales.

Maury MM, Tsai YH, Charlier C, *et al.* Uncovering *Listeria monocytogenes* hypervirulence by harnessing its biodiversity. Nat Genet 2016; in press: 1-6. (réf 409289)

Alternatives aux antibiotiques : quoi de neuf ?

L'augmentation des résistances microbiennes et le ralentissement du développement de nouvelles molécules dans ce domaine nécessitent d'envisager d'autres approches. Dans ce cadre, un groupe d'experts britanniques a réalisé une revue des traitements alternatifs des pathologies infectieuses, différentes des antibiotiques classiques. Au terme de leur enquête, ces spécialistes ont identifié 19 pistes thérapeutiques parmi lesquelles les plus avancées sont les anticorps, les probiotiques et les vaccins. Des produits qui devraient être utilisés plutôt comme des adjuvants ou de façon préventive et donc ne pas remplacer les antibiotiques, mais plutôt optimiser leur effet.

Dans le "top ten" de ces molécules, figurent tout d'abord des anticorps capables d'inactiver des organismes pathogènes ou leurs facteurs de virulence ou bien encore leurs toxines. Les probiotiques permettent d'améliorer la réponse de l'hôte, notamment dans les diarrhées à *Clostridium difficile* ou aux antibiotiques. Les lysines sont des enzymes utilisées par les bactériophages pour détruire les parois cellulaires de certaines bactéries et qui peuvent donc constituer une arme antibactérienne. Les bactériophages naturels, c'est-à-dire "sauvages", ont le potentiel de remplacer les antibiotiques puisqu'ils peuvent infecter et tuer les bactéries. Leurs homologues synthétiques ont également leur place.

Dans la mesure où l'efficacité des traitements antibiotiques dépend aussi de la réponse immune, la stimulation immunitaire représente aussi une option, surtout en adjuvant d'un traitement antibiotique.

Les vaccins dirigés contre de nouvelles cibles peuvent aussi diminuer la nécessité de recours aux antibiotiques. Parmi les autres approches, il faut citer les peptides antimicrobiens, qui ont l'avantage d'avoir un large spectre et peu de résistances et d'immunogénicité. Néanmoins, des résultats négatifs ont freiné beaucoup de projets concernant. De peptides de défense de l'hôte seraient également des atouts potentiels, ainsi que certains peptides qui inhibent la formation de biofilms bactériens.

Neuf autres stratégies moins bien documentées ont aussi fait l'objet d'études, comme l'immunosuppression sélective, dans la mesure où la réponse immunitaire à une infection est parfois plus délétère que l'infection elle-

même. Des acides nucléiques s'attaquant aux résistances bactériennes constituent une autre option, tout comme des acides nucléiques pouvant directement détruire des bactéries. La séquestration de toxines à l'aide de liposomes, des enzymes capables de réduire les résistances, la chélation de certains métaux nécessaires à l'action des bactéries, les alaphamères qui modifient l'immunité, la déplétion en anticorps protecteurs des bactéries et la stimulation immunitaire par le peptide P4 complètent la panoplie stratégique antimicrobienne potentielle.

Néanmoins, comme le soulignent les auteurs, pour tous ces développements encore faut-il se donner les moyens non seulement stratégiques, mais aussi financiers.

Czaplewski L, Bax R, Clokie M *et al.* Alternatives to antibiotics-a pipeline portfolio review. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 239-51. (réf 409284)

Effet de la décolonisation de la surface corporelle sur la bactériurie et la candidurie en unités de soins intensifs

Les infections urinaires sont des infections fréquentes associées aux soins. Une bactériurie précédant généralement l'infection urinaire est souvent traitée par antibiotiques, en particulier dans les unités de soins intensifs hospitalières. En 2013, l'essai REDUCE MRSA [évaluation randomisée de la décolonisation comparativement à l'élimination générale pour éradiquer les SARM] a montré que la décolonisation de la surface corporelle réduisait les bactériémies par tous les pathogènes. Cette nouvelle étude évalue plus précisément l'effet de la décolonisation sur la bactériurie et la candidurie chez les patients admis aux soins intensifs.

Cette étude s'est intéressée à l'analyse secondaire d'un essai randomisé par groupe, à 3 groupes, portant sur 74 unités de soins intensifs pour adultes réparties dans 43 hôpitaux.

Les trois groupes inclus étaient les suivants :

- dépistage ou isolement du *Staphylococcus aureus*

résistant à la méticilline (SARM) ;

- décolonisation ciblée (dépistage, isolement et décolonisation des porteurs de SARM) à la chlorhexidine et la mupirocine ;
- décolonisation générale (tous les patients décolonisés, sans dépistage) à la chlorhexidine et la mupirocine.

Le protocole prévoyait une toilette à la chlorhexidine du périnée et de la région proximale des cathéters urinaires. La même stratégie a été attribuée aux unités de soins intensifs hospitalières. Les critères d'évaluation comprenaient :

- une bactériurie de haut niveau ($\geq 50\,000$ unités formant colonie [UFC]/ml) par toute bactérie uropathogène,
- une candidurie de haut niveau ($\geq 50\,000$ UFC/ml) et
- toute bactériurie par des uropathogènes.

Des modèles à risques proportionnels ont été utilisés pour évaluer les différences de diminution entre les groupes pour les critères évalués, en comparant une période d'intervention de 18 mois avec une période de référence de 12 mois.

Cette étude a recruté 122 646 patients (48 390 sur la période de référence, 74 256 sur la période d'intervention).

Le risque relatif (RR) de bactériurie de haut niveau entre la période d'intervention et la période de référence était de 1,02 (IC à 95 % : 0,88–1,18) pour le dépistage ou l'isolement, 0,88 (0,76–1,02) pour la décolonisation ciblée et 0,87 (0,77–1,00) pour la décolonisation générale (aucune différence entre les groupes ; $p = 0,26$), sans réduction selon le sexe (RR pour les hommes : 1,09 [IC à 95 % : 0,85–1,40] pour le dépistage ou l'isolement, 1,01 [0,79–1,29] pour la décolonisation ciblée et 0,78 [0,63–0,98] pour la décolonisation générale ; $p = 0,12$; RR pour les femmes : 0,97 [0,80–1,17] pour le dépistage et l'isolement, 0,83 [0,70–1,00] pour la décolonisation ciblée et 0,93 [0,79–1,09] pour la décolonisation générale ; $p = 0,49$).

Le risque relatif de candidurie de haut niveau était de 1,14 (0,95–1,37) pour le dépistage et l'isolement, 0,99 (0,83–1,18) pour la décolonisation ciblée et 0,83 (0,70–0,99) pour la décolonisation générale ($p = 0,05$). Les différences entre les sexes étaient dues à des réductions chez les hommes dans le groupe de décolonisation gé-

nérale (RR : 1,21 [IC à 95 % : 0,88–1,68] pour le dépistage ou l'isolement, 1,01 [0,73–1,39] pour la décolonisation ciblée et 0,63 [0,45–0,89] pour la décolonisation générale ; $p = 0,02$).

Les cas de bactériurie, quel que soit le nombre d'UFC/ml, étaient également réduits chez les hommes dans le groupe de décolonisation générale (RR = 1,01 [0,81–1,25] pour le dépistage ou l'isolement, 1,04 [0,83–1,30] pour la décolonisation ciblée et 0,74 [0,61–0,90] pour la décolonisation générale ; $p = 0,04$).

Des bains à la chlorhexidine et une décontamination nasale de courte durée à la mupirocine diminuent nettement les cas de candidurie et de bactériurie de tout type au sein des unités de soins intensifs chez les patients de sexe masculin. Ceci pourrait constituer une stratégie préventive chez les patients de sexe masculin parce qu'elle diminue nettement la candidurie et les cas de bactériurie de toute origine, mais pas chez les femmes.

Huang SS, Septimus E, Hayden MK, *et al.* Effect of body surface decolonisation on bacteriuria and candiduria in intensive care units: an analysis of a cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16(1): 70-79. (réf 409503)

Nombre de maladies et décès évitables avec des couvertures vaccinales optimales

Le nombre de pathologies et de décès qui pourraient être évités si les couvertures vaccinales étaient optimales a été présenté le 2 février 2016 par le Pr Daniel Lévy-Bruhl de l'Institut de veille sanitaire (InVS), lors d'une séance de l'Académie nationale de médecine consacrée à la vaccination.

Les bénéfices de la vaccination, qu'elle juge "mal enseignés" aux médecins, ont été présentés par le Pr François Bricaire, de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP, Paris) et le Pr Daniel Lévy-Bruhl, responsable de l'unité maladies à prévention vaccinale de l'InVS.

"Si vous ne voulez pas de la vaccination, essayez la ma-

ladie !", a ironisé le Pr Bricaire en introduction de sa présentation. Il a notamment rappelé que les baisses de la couverture vaccinale de la coqueluche en 1974 au Royaume-Uni et au Japon en 1979, s'étaient soldées respectivement par plus 100 000 cas de coqueluche et 36 décès Outre-Manche et 41 décès au Japon. S'agissant de la diphtérie, il a souligné que l'arrêt de la vaccination en Russie en 1994 pour des raisons économiques avait eu pour conséquence la survenue de 47 000 cas et 2500 décès.

Le Pr Lévy-Bruhl a présenté une estimation des maladies et décès évités si les couvertures vaccinales étaient à leur niveau optimal en France. Ces résultats ont été soumis à publication dans une revue scientifique, a-t-il précisé à l'APM.

Il a distingué les vaccins :

- dont les couvertures sont importantes comme la diphtérie, le tétanos, la polio (DTP, 95 %) et le pneumocoque (94 % pour la première dose)

- ceux dont la couverture augmente mais reste insuffisante comme l'hépatite B (92 % pour la première dose en 2014), le Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR, deuxième dose à 75 %) et le méningococcique C (64 % pour la première dose puis déclin au-delà)

- ceux dont la couverture est insuffisante et reste stable comme la deuxième dose de ROR (90 %), la coqueluche chez les adolescents (70 %), l'hépatite B chez les adolescents (50 %) et le DTP chez l'adulte (50 %)

- ceux dont la couverture est insuffisante et diminue : le papillomavirus humain (HPV) qui serait de 17,6 % selon la dernière estimation et la grippe qui est désormais inférieure à 50 % chez les personnes âgées.

Alors que le tétanos aurait dû être éliminé du fait d'une efficacité vaccinale quasi-totale et de la recommandation de rappels chez l'adulte, entre 2004 et 2013, 111 cas de tétanos sont survenus, en grande majorité chez des femmes de plus de 70 ans. En moyenne 15 cas et quatre décès surviendraient chaque année.

Pendant l'épidémie de rougeole de 2008 à 2013 qui a fait suite à une chute de la couverture vaccinale, 24 000 fiches de déclaration obligatoire ont été recensées. Selon l'InVS, en prenant en compte le taux de sous-estimation, le nombre de cas de rougeole est évalué à 48 000

pendant cette période. Ces pathologies ont conduit à 5308 hospitalisations dont 1500 pneumonies sévères. L'équipe a également dénombré 34 complications neurologiques dont 31 encéphalites et 10 décès. Les moins de 1 an est le groupe d'âge le plus durement touché, soit avant la première injection de ROR.

Sur la période 2004-2013, en raison d'une insuffisante couverture vaccinale contre la rubéole, 84 infections rubéoleuses maternelles sont survenues, 27 infections congénitales et 10 rubéoles malformatives. Après exclusion des femmes nées hors de France, les auteurs comptent 20 infections congénitales et six rubéoles malformatives. Sur 10 décès notifiés, sept concernaient des immunodéprimés qui ne pouvaient pas être vaccinés, a pointé le Pr Lévy-Bruhl pour illustrer concrètement le bénéfice collectif de la vaccination.

En ce qui concerne les cas de coqueluche survenus après deux mois, évitables par la vaccination des nourrissons, entre 1996 et 2012 l'InVS a recensé 1050 cas et huit décès. Pour les enfants de moins de 2 mois, protégés en théorie lorsque l'entourage est vacciné selon la stratégie du cocooning, entre 2004 et 2012 le nombre de cas serait compris entre 429 et 617, celui de décès entre 10 et 15.

De plus, 37 cas de méningites ont affecté des enfants de moins de 5 ans qui n'étaient pas correctement vaccinés contre *Haemophilus influenzae* type b (Hib) entre 1999 et 2014.

Les épidémiologistes ont également compté 2000 à 2500 hépatites aiguës et 14 à 20 hépatites fulminantes chez des personnes qui avaient reçu moins de deux doses de vaccin contre l'hépatite B entre 2006 et 2013.

De plus, entre 5 et 12 décès de nourrissons chaque année pourraient être évités si la couverture vaccinale contre le pneumocoque était satisfaisante. Pour le méningocoque C, généralisé en 2010, 100 à 300 cas et entre 11 et 45 décès sont survenus en 2011-2013.

Chaque année, entre 5 et 20 décès évitables par la vaccination frappent des enfants, a souligné l'épidémiologiste. Mais c'est la faible couverture vaccinale contre la grippe qui serait la plus mortelle. Selon l'InVS, le nombre de morts non évitées s'élève à 750 lorsque la couverture vaccinale est inférieure à 50% comme c'est le cas actuellement en France.

Lévy-Bruhl D. Présentation du 2 février 2016 à l'Académie nationale de médecine : Estimation de l'impact épidémiologique des niveaux de couverture vaccinale insuffisants en France. (Institut de Veille sanitaire, Saint-Maurice).

http://www.academie-medecine.fr/articles-du_bulletin/publication/?idpublication=100485

Plan d'action pour la rénovation de la politique vaccinale

Construit sur la base des recommandations de Sandrine Hurel, ancienne députée, chargée par le Premier ministre d'une mission sur la politique vaccinale, le plan d'action pour la rénovation de la politique vaccinale présenté aujourd'hui par Marisol Touraine propose 4 axes d'intervention :

- informer ;
- coordonner ;
- sécuriser l'approvisionnement ;
- débattre.

1 – Informer : assurer une meilleure information du grand public et des professionnels de santé

- Publication d'un bulletin trimestriel à destination des professionnels de santé ;
- Création d'un « Comité des parties prenantes », sous l'égide de la Direction générale de la santé (DGS) composé de professionnels de santé, d'associations d'usagers et d'institutionnels, pour mieux comprendre les réticences éventuelles et anticiper les situations de crise ;
- Accélération de la mise en œuvre du carnet de vaccination électronique, entièrement personnalisé, pour améliorer le suivi du statut vaccinal des patients ;
- Mise en place d'un site Internet dédié par la future "Agence nationale de santé publique" (ANSP).

2 – Coordonner : assurer une meilleure gouvernance de la politique vaccinale

- Formalisation, sous l'égide de la DGS, des échanges entre le Ministère, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et

l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (ONIAM) pour améliorer les connaissances sur les effets indésirables ;

- Rattachement du Comité technique des vaccinations (CTV) à la Haute autorité de santé (HAS) pour unifier les instances d'expertise et renforcer son indépendance ;
- Soutien à la recherche sur les vaccins et le développement de solutions facilitant et fiabilisant leur production, en lien avec le ministère chargé de la recherche.

3 – Sécuriser l'approvisionnement : lutter contre les tensions d'approvisionnement et les pénuries de vaccins

- Obligation pour les industriels produisant des vaccins inscrits au calendrier vaccinal de mettre en place des plans de gestion des pénuries (constitution de stocks réservés au territoire national, mise en place de chaînes alternatives de fabrication des vaccins et identification de différentes sources d'approvisionnement en matières premières). Ces obligations sont assorties de sanctions en cas de non respect (mesure votée dans le cadre du projet de loi de modernisation de notre système de santé) ;
- Simplification des autorisations d'importation, notamment via l'harmonisation des conditionnements, afin de pallier un éventuel manque de vaccins en France.

La ministre réunira par ailleurs, avant la fin du mois, les industriels ainsi que le comité vaccination du LEEM, pour qu'ils lui remettent des propositions pour empêcher toute rupture d'approvisionnement des vaccins inscrits dans le calendrier vaccinal et assumer ainsi leurs responsabilités.

4 – Débattre : lancer une grande concertation citoyenne sur le sujet de la vaccination

La concertation citoyenne sera organisée en trois temps tout au long de l'année 2016, par un comité d'orientation qui sera présidé par une personnalité qualifiée, Alain Fischer, Professeur en immunologie pédiatrique et titulaire de la chaire Médecine expérimentale au Collège de France :

- L'expression des opinions. Dès le mois de mars, une plateforme web recueillera les contributions citoyennes, professionnelles, associatives, institu-

tionnelles. A partir du mois de mai, un jury de citoyens, un jury de professionnels de santé et un jury d'experts scientifiques analyseront ces contributions en n'écartant aucune des questions de fond que se posent les Français. Faut-il maintenir une différence entre les vaccins obligatoires, d'une part, et les vaccins recommandés, d'autre part ? Quelle perception du bénéfice/risque individuel ? Quelle acceptation du risque lié à la vaccination ou à la non-vaccination

- L'échange. Au mois d'octobre, un débat public national permettra d'échanger sur les avis des jurys et le contenu des contributions citoyennes.
- Les propositions. Sur la base de l'ensemble des contributions recueillies, le comité d'orientation formulera dès décembre 2016 des conclusions sur l'évolution de la politique vaccinale.

<http://social-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/marisol-touraine-engage-un-plan-d-action-pour-la-renovation-de-la-politique>

Pour en savoir plus :

- Télécharger le rapport de Sandrine Hurel sur la politique vaccinale :

http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_sur_la_politique_vaccinale_janvier_2016_.pdf

- [Loi N° 2016-41 du 26 Janvier 2016 de modernisation de notre système de santé](#) :

Article L3111-4 [CSP] :

Une personne qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant ou exposant les personnes dont elle est chargée à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la grippe. Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire de biologie médicale doivent être immunisées contre la fièvre typhoïde.

Un arrêté des ministres chargés de la santé et du travail, pris après avis du Haut conseil de la santé publique, détermine les catégories d'établissements et organismes concernés.

Tout élève ou étudiant d'un établissement préparant à l'exercice des professions médicales et des autres

professions de santé dont la liste est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé, qui est soumis à l'obligation d'effectuer une part de ses études dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, doit être immunisé contre les maladies mentionnées à l'alinéa premier du présent article.

Les établissements ou organismes employeurs ou, pour les élèves et étudiants, les établissements ayant reçu leur inscription, prennent à leur charge les dépenses entraînées par ces vaccinations.

Les conditions de l'immunisation prévue au présent article sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du Haut conseil de la santé publique et compte tenu, en particulier, des contre-indications médicales.

Commentaire : Cet article de loi introduit la notion de vaccination "obligatoire" de tous les professionnels de santé contre la grippe s'ils exposent des patients mais aussi résidents à un risque de contamination. Les modalités pratiques et organisationnelles de cette vaccination des professionnels restent à définir.

