



Article Original

Colonisation Génitale et Profil de Sensibilité du Streptocoque du Groupe B chez les Femmes Enceintes dans deux Hôpitaux de Yaoundé

Prevalence and antimicrobial susceptibility profile of Group B Streptococcus in pregnant women of Yaounde

Mve Koh Valère Salomon¹, Mengouna Jean-Rosaire², Essiben Félix¹, Gonsu Kanga Hortense^{1,3}

RÉSUMÉ

1. Faculté de médecine et des sciences biomédicales de Yaoundé- Cameroun
2. Ecole des Sciences de la Santé, Université catholique d'Afrique centrale, Yaoundé-Cameroun
3. Laboratoire de Bactériologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé, Cameroun

Mots clés : Femmes enceintes, Streptocoque du groupe B, VIH, Yaoundé

Key words: B group streptococcus, pregnant women, Yaoundé.

Introduction. La mortalité néonatale précoce demeure un problème de santé publique en Afrique subsaharienne. Le portage vaginal de *streptocoque agalactia* chez les femmes enceintes, probablement exacerbé par le statut sérologique au VIH, est la première cause des infections néonatales. Aucun protocole de prévention n'a été élaboré dans les hôpitaux de Yaoundé. L'objectif de cette étude était de déterminer la prévalence et le profil de sensibilité du SGB chez les femmes enceintes, pour contribuer à l'élaboration de protocoles d'antibioprophylaxie conformes à notre milieu. **Méthodologie.** Il s'agit d'une étude descriptive transversale dans deux hôpitaux de Yaoundé. Nous avons inclus toute femme enceinte consentante ayant un âge gestationnel supérieur ou égal à 31 semaines d'aménorrhée révolue. Un examen microscopique a été effectué sur le prélèvement des sécrétions cervico-vaginales, suivi par des cultures sur bouillon glucosé tamponné. L'isolement sur gélose au sang 5% + ANC a permis les tests d'identification. L'antibiogramme sur trois souches pour chaque antibiotique a été réalisé par la méthode de diffusion des disques sur gélose de Kirby-Bauer et par la CMI selon les recommandations du CASFM (Comité d'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2013). **Résultats.** 150 femmes enceintes ont été recrutées. La fréquence du portage était de 21,3%. La tranche d'âge de 25 à 30 ans était la plus atteinte. L'âge gestationnel et le statut du VIH n'étaient pas corrélés au portage du SGB. Toutes les trois souches étaient résistantes à la pénicilline G et l'ampicilline, antibiotiques recommandés pour l'antibioprophylaxie per partum. Seules la vancomycine et la pristamycine soit 14.2% des antibiotiques conservaient une efficacité sur les trois souches. **Conclusion.** À Yaoundé, le portage du SGB est important et il est corrélé à l'âge, mais non à l'âge gestationnel ni au statut du VIH. Toutes les souches sont résistantes aux molécules recommandées pour la prophylaxie perpartum.

ABSTRACT

Introduction. Early neonatal death remains a concern in sub-Saharan Africa. Vaginal colonization of *streptococcus agalactia* in pregnant women probably related to HIV status is the leading cause of neonatal infections. Prophylactic antibiotics protocols have not been adopted so far in our context. The objective of this study was to evaluate the prevalence of GBS in pregnant women, and its antimicrobial susceptibility profile. **Methods.** This was a cross sectional prospective study, conducted in two hospitals of Yaoundé. Pregnant women of a gestational age \geq to 31 completed weeks were included, for culture and identification of streptococcus B in cervico-vaginal secretions, and then tested for antimicrobial susceptibility to 14 antibiotics on three strains, according to 2013 CASFM recommendations. **Results.** 150 pregnant women were included. GBS prevalence was 21.3%. The highest frequency was found in women aged 25 to 30 years. GBS colonization rate was not related to gestational age or HIV status. The three strains were resistant to penicillin and ampicillin and sensitive to vancomycin and pristamycin only. **Conclusion.** GBS colonization rate is high in pregnant women in Yaounde city. It is related to age but not to gestational age or HIV status. All the strains of GBS are resistant to recommended antibiotics for per partum antibioprophyllaxis.

INTRODUCTION

La mortalité néonatale précoce demeure un problème de santé publique en Afrique subsaharienne malgré des améliorations récentes. [1] Le streptocoque du groupe B (SGB) encore appelé *Streptococcus agalactiae*, est une bactérie appartenant à la famille des *Streptococcaceae*, qui fait partie de la flore commensale de la cavité recto-vaginale des femmes, la colonisation restant asymptomatique. Cependant, chez les femmes enceintes, c'est la principale étiologie des infections néonatales précoces dans le monde avec un taux de mortalité pouvant atteindre 20% [2]. Chez les femmes enceintes séropositives au VIH et colonisées, il existe un double risque de transmission mère-enfant du VIH (rupture prématurée des membranes) et du SGB. Sa prévalence varie de 0,38 à 54% dans la littérature. Au Cameroun, le SGB était responsable de 18,93% des 77 cas d'infection néonatale confirmée dans la série de Kago et al [3]. Des protocoles préventifs utilisant l'antibioprophylaxie en intrapartum adoptés dans les pays développés ont permis de réduire significativement l'incidence de ces infections et la mortalité néo-natale, mais au Cameroun, aucun protocole de prévention n'a été élaboré. La présente étude avait donc pour objectif de déterminer la prévalence et le profil de sensibilité du SGB chez les femmes enceintes séropositives ou non au VIH, venues en consultation au Centre d'Animation Sociale et Sanitaire (CASS) et au Centre hospitalier et universitaire de Yaoundé (CHUY), dans le but de contribuer à l'élaboration de protocoles d'antibioprophylaxie adaptés à notre contexte.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude descriptive, transversale et analytique, avec collecte prospective des données, qui s'est déroulée du 23 septembre au 23 décembre 2015, dans les services de consultations prénatales (CPN) du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU), hôpital de première catégorie et à l'Hôpital Mgr. Jean Zoa de troisième catégorie, dans la ville de Yaoundé, capitale du Cameroun.

Une fiche technique pré-testée a été utilisée pour le recueil des données, à travers un interrogatoire auprès des femmes enceintes au statut du VIH datant de moins de 3 mois connu, ayant accepté de participer à l'étude. Un formulaire de consentement éclairé, validé par le Comité d'éthique de l'Université de Yaoundé I, était préalablement lu, expliqué et signé par chaque participante. Les femmes enceintes colonisées par le SGB étaient traitées par antibiothérapie selon le profil de sensibilité de l'antibiogramme lors de l'entrée en travail.

Le recrutement a été un recrutement de convenance. Était incluse toute femme enceinte venue en consultation prénatale, avec un âge gestationnel supérieur ou égal à 31 semaines d'aménorrhée révolue, calculée à partir de la date du début des dernières règles. Les femmes enceintes sous antibiothérapie quelconque, ou ne présentant pas des conditions préalables de prélèvement (pas de toilette intime 12 heures avant, ni de rapport sexuel 24 heures avant et de prise d'antibiotiques 48 heures avant le début du prélèvement) étaient exclues.

La taille de l'échantillon minimum calculée selon la formule de Lorenz était de 96 femmes enceintes. L'analyse bactériologique des échantillons a été réalisée au Laboratoire de Bactériologie du CHUY selon la méthode suivante :

Après un prélèvement des sécrétions cervico-vaginales, un examen microscopique (état frais, coloration de Gram) a été effectué, puis des cultures dans du bouillon glucosé tamponné (BGT). L'isolement sur gélose au sang 5% + ANC a permis de réaliser des tests d'identification tels que la recherche d'une catalase, le Gram de contrôle, et le groupage par le test au latex

Afin de déterminer le profil de sensibilité des souches de SGB isolées aux antibiotiques, l'antibiogramme a été réalisé par la méthode de diffusion des disques sur gélose de Kirby-Bauer et par la CMI selon les recommandations du CASFM 2013. Après analyse, les souches isolées ont été conservées dans du bouillon cœur-cerveille (BCC) additionné de 10% de glycerol à -20°C.

Les variables étudiées étaient les données sociodémographiques, cliniques et microbiologiques.

Les données ont été analysées à partir des logiciels R 2.15.1 et MS Access. Pour comparer les variables catégorielles, nous avons utilisé le Chi-2 ou le test de Fisher avec un seuil statistiquement significatif, P-value ou $p < 0,05$.

RÉSULTATS

Prévalence du SGB

150 femmes enceintes correspondant à nos critères d'inclusion ont été recrutées. Leur âge moyen était de 26,6 ans +/- 4,81, avec des âges compris entre 16 et 39 ans. Les âges gestationnels variaient de 31 semaines 2 jours à 40 semaines 3 jours (moyenne : 36,4 semaines +/- 1,8). 41 femmes enceintes étaient colonisées, soit une prévalence de 21,3%.

Tableau I : Prévalence du SGB selon l'âge chronologique des femmes

Age	Streptocoque			OR (IC 95%)	P-value
	Oui n (%)	Non n (%)	Total n (%)		
[16-20[3 (27.3)	8 (72.7)	11 (7.3)	1 (0.2-3.85)	0.620
[20-25[14 (34.1)	27 (65.9)	41 (27.3)	1.57 (0.71-3.43)	0.170
[25-30[10 (17.9)	46 (82.1)	56 (37.3)	0.44 (0.19-0.98)	0.030
[30-35[12 (35.3)	22 (64.7)	34 (22.7)	1.64 (0.7-3.7)	0.170
[35-40[2 (25)	6 (75)	8 (5.3)	0.88 (0.12-4.36)	0.620

Tableau II : Prévalence du SGB selon l'âge gestationnel

Age gestationnel	Streptocoque			OR (IC 95%)	P-value
	Oui n (%)	Non n (%)	Total n (%)		
[32-34[0 (0)	3 (100)	3 (2)	0 (0-4.57)	0.380
[34-36[10 (25.6)	29 (74.4)	39 (26)	0.89 (0.37-2.02)	0.480
[36-38[17 (27.4)	45 (72.6)	62 (41.3)	1.01 (0.48-2.09)	0.560
[38-40[10 (29.4)	24 (70.6)	34 (22.7)	1.14 (0.47-2.64)	0.460
≥ 40	2 (28.6)	5 (71.4)	7 (4.7)	1.07 (0.14-5.64)	0.620

Tableau III : Prévalence du SGB selon le statut sérologique au VIH

Sérologie VIH	Streptocoque			OR (IC 95%)	P-value
	Oui n (%)	Non n (%)	Total n (%)		
Positif	4 (40)	6 (60)	10 (6.7)	1.86 (0.44-7.12)	0.280
Négatif	37 (26.4)	103 (73.6)	140 (93.3)		

Tableau IV : Profil de la sensibilité aux antibiotiques des souches du SGB isolées

Antibiotiques	Sigles	Diamètres critiques (mm)			Résultats		
		S	R		1ère souche	2è souche	3è souche
Pénicilline G 6µg	P	CMI ≤ 0,25	CMI > 2		R	R	R
Ampicilline 10µg	AM	CMI ≤ 0,5	CMI > 2		R	R	R
Gentamicine 500µg	G/CN	≥ 17	< 11		I	I	I
Érythromycine 15 UI	E	≥ 26	< 24		S	R	S
Tétracycline 30 UI	TE	≥ 23	< 21		R	R	R
Pristinamycine 15µg	PT	≥ 22	< 19		S	S	S
Oxacilline 5µg	OX	≥ 21	< 21		R	R	R
Lincomycine 15µg	L	≥ 21	< 17	/	/	/	S
Streptomycine 10 UI	S	≥ 14	< 12		R	R	R
Kanamycine 30 UI	K	≥ 14	< 10		R	R	R
Vancomycine 30µg	V	≥ 17	-		S	S	S
Chloramphénicol 30µg	C	≥ 23	< 23		R	S	S
Cotrimoxazole 200µg	SXT	≥ 16	< 10		R	R	S
Rifampicine 30µg	RA	≥ 29	< 24		R	I	I

S : sensible R : résistant I : sensibilité intermédiaire

Sensibilité du SGB aux antibiotiques.

Seules la vancomycine et la pristinamycine, soit 14,2% conservaient une efficacité sur les trois souches ; la pénicilline G, l'ampicilline n'étaient efficaces sur aucune des trois souches, L'érythromycine était efficace sur 2 souches. Les trois souches de SGB étaient résistantes à 6 antibiotiques sur les 14 testés.

DISCUSSION

Dans notre étude, 21,3% des femmes enceintes étaient colonisées par le SGB, une augmentation par rapport à la prévalence de 11,1%, au troisième trimestre retrouvée par Chatté et al il y a sept années dans la même ville, [4], faisant évoquer une probable augmentation de la prévalence, qui varie de 0,38 à 54% dans la littérature récente. Cette prévalence relativement élevée est retrouvée dans plusieurs séries récentes. Des prévalences plus faibles ont été rapportées comme la série de T.Chhuy en France qui, en incluant 1674 patientes enceintes asymptomatiques, avec prélèvement vaginal comme dans notre cas, a obtenu un taux de portage de 7,8% pour une moyenne française de 10 % avec la même méthode de dépistage. Cette fréquence faible s'expliquait selon les auteurs par la technique de dépistage sans l'enrichissement sélectif qui permet d'augmenter la prévalence de 5 points de pourcentage, la pose systématique du speculum lors du prélèvement qui masquerait les faces antérieures et postérieures réduisant la surface étudiée. [5] mais Loulergue et al ont montré une variabilité des prévalences malgré l'utilisation de techniques identiques [6]. Daniel Alejandro et al en Colombie ont retrouvé une prévalence de 0,38% avec double prélèvement recto-vaginal sans que les auteurs puissent expliquer la prévalence la plus faible de la littérature récente. [7]

En contexte de séropositivité au VIH, des taux élevés ont été rapportés notamment en Afrique australe, comme dans la série de Matsiane et al qui retrouvait un portage de 48,2% en dépistant 340 femmes enceintes dont 38,2% de séropositives avec un portage de SGB statistiquement lié au statut du VIH, expliquant ainsi cette prévalence élevée[8], mais Katherine J. Gray et al n'ont pas pu établir un lien entre la séropositivité au VIH et la colonisation au SGB chez les 1857 femmes enceintes recrutées dont 21,7% étaient séropositives [9].

Dans notre série, nous avons retrouvé une colonisation relativement élevée (21,3%) avec une prévalence du VIH trois fois moins élevée que dans la série de Matsiane [8], complexifiant le lien entre le statut du VIH et la colonisation au SGB. L'hypothèse permettant d'estimer que la taille réduite de l'échantillon des femmes séropositives n'a pas permis de mettre en évidence l'effet exagérateur probable du statut du VIH reste à confirmer.

Certaines séries ont identifié l'âge comme un facteur de risque, les tranches d'âge les plus exposées étant les âges <20 ans (OR de 1,020 et la tranche 20-35(1,18) [10]. Ce risque n'a pas été confirmé dans notre série pour la tranche 25-30 ans qui était plutôt un âge protecteur (p=0,003), alors qu'elles représentaient plus du tiers de l'effectif, contrairement aux données de la littérature [10], sans que nous puissions l'expliquer. Était-ce un biais de

sélection dû à la courte période d'étude ? K. Le Doare et al dans une cohorte gambienne de 750 femmes enceintes, n'ont retrouvé aucune tranche d'âge comme facteur de risque [11],mettant en évidence des paramètres non élucidés qui pourraient expliquer le lien entre l'âge et le portage à ce jour.

Le lien entre l'âge gestationnel et le portage reste à déterminer. Nous n'avons pas retrouvé de lien selon les tranches d'âge gestationnel, avec une fréquence du portage qui variait peu à travers celles-ci. Hansen et al. investiguant une période gestationnelle de 24 semaines (16^{ème}-40^{ème} semaine) trois fois plus longue que la nôtre, n'ont pas trouvé de lien entre les deux, dans une étude de cohorte incluant 77 femmes enceintes, non séropositives néanmoins, faisant état d'une probable faible influence de l'état gestationnel sur le portage[12], tout comme Ferjani malgré une augmentation constante de la prévalence du portage du premier au troisième trimestre, chez 300 femmes enceintes. Cette étude a identifié d'autres facteurs de portage de SGB en grossesse comme la parité (primiparité RR de 2), l'antécédent d'infection néonatale (risque multiplié par 7) ou l'infection génitale au cours de la grossesse (risque multiplié par 3) comme d'autres facteurs de portage en grossesse,[10], paramètres non analysés par notre travail. Le bas niveau socio-économique (0,35-2,98), les antécédents d'IST, la rupture prématurée des membranes, le décès néonatal l'infection génitale le nombre de toilettes intimes sont d'autres facteurs retrouvés dans la littérature récente [13]. Concernant le profil de sensibilité aux antibiotiques du SGB isolé, toutes les trois souches étaient résistantes à la pénicilline G et l'ampicilline comme le retrouvait Njendé en 2011[14], alors que dans la série d'Adawe en 2009 on ne notait aucune résistance concernant ces antibiotiques, [4] qui sont pourtant recommandés par plusieurs sociétés savantes, pour la prévention de l'infection néonatale précoce. Une souche sur trois présentait déjà des résistances à l'érythromycine, prise en charge de deuxième intention en cas d'allergie à la pénicilline. Selon les recommandations de la CDC (Center for Diseases Control) en effet, la pénicilline G, l'ampicilline ou la cefazoline sont les molécules de première intention en antibioprophylaxie intra partum chez les femmes enceintes porteuses du SGB, la clindamycine et la vancomycine non testées dans notre série étant des alternatives en cas d'allergie ou de résistance microbienne. La CDC estime que tous les autres antibiotiques sont inadéquats dans cette indication [15]

Les causes de cette résistance restent à élucider. Les rôles de l'automédication, des prescriptions faites en pharmacie sans consultation et de l'utilisation des médicaments de la rue sont probables. En effet, dans un contexte de pauvreté, une majorité de personnes provenant de toute origine ethnique ou niveau social utilisent régulièrement les médicaments de contrefaçon vendus dans la rue et à l'air libre par des commerçants non qualifiés, ou font recours à la prescription dans les officines par des commis selon l'enquête de Jeannette Wogaing [16]

Angbo-E a aussi montré que 72% des 300 enquêtés consommaient régulièrement le médicament de la rue, les antipyrétiques les antipaludéens et les antibiotiques étant les plus consommés [17]. Les médicaments non conformes contribuent en effet à l'augmentation de la pharmacorésistance par l'utilisation inadéquate des antimicrobiens.

La problématique du choix de l'antibiotique, pour une antibioprofylaxie perpartum pour une réduction des complications néonatales liées au portage du SGB chez les femmes enceintes se posera si ce constat est confirmé. L'autre problème mis en évidence dans notre étude était l'importance de la proportion des antibiotiques inefficaces, des proportions que nous n'avons pas retrouvées dans la littérature. En effet, sur les 14 molécules testées, seules la pristinamycine et la vancomycine conservaient 100% d'efficacité, caractéristique idéale pour le choix d'une molécule à recommander pour une antibioprofylaxie en perpartum. Mais ces deux antibiotiques non seulement ne sont pas recommandés mais sont onéreux. Le rôle de l'automédication et l'utilisation des médicaments non conformes restent à exclure.

RÉFÉRENCES

- 1- UNICEF. La situation des enfants dans le monde 2016, l'égalité des chances pour chaque enfant. [En ligne, cité le 10 août 2017]. Disponible : https://www.unicef.org/french/publications/files/UNICEF_SOWC_2016_French_LAST.pdf
- 2- Edwards MS, Baker CJ. Group B streptococcal infections in: Remington JS, Klein JO, Infectious diseases of the fetus and the newborn infant, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: p1091-1156.
- 3-Kago I, Tetanye E, Dumbre P, Nkoulou H, Wouafo NM. Les méningites purulentes du nourrisson de 0 à 2 mois : aspects épidémiologiques, cliniques et pronostiques à propos de 71 cas étudiés à l'Hôpital Central de Yaoundé. Revue de Pédiatrie ; 1990 ; 26 : 266-270.
- 4-Chatté A, Toukam M, Assam J P, Nkoa T, Gonsu H, Koanga M et al. Vaginal colonization and resistance profile of group B Streptococcus among pregnant women in Yaoundé Gynecology and Pediatric Hospital in Cameroon. J. Clin. Med. Res. 2014; Vol.6(3): p16-21.
- 5- T Chhuy, G Mansour, A Zejli, C Bouquigny, S Bock, P Abboud. Dépistage du streptocoque B pendant la grossesse A propos de 1674 prélèvements. J Gynecol Obstet Biol Reprod ; 2005 vol 34, No 4 :328-333.
- 6- J Loulergue, C Couhé, C Grasmick, P Laudat, R Quentin. Sensibilité aux antibiotiques des souches de streptocoque du groupe B de portage vaginal isolées en France. BEH; 2003 n° 18/2004: 69-72.
- 7- D A García, ME Mojica, IA Méndez, DP Pachón, AC Prieto, EV Santamaría, et al. The prevalence of Streptococcus agalactiae in pregnant women attending the Hospital Militar Central, Bogota. Rev Colomb Obstet Ginecol 2011; 62:302-307.
- 8- Matsiane LL, Mavenyengwa RT, Moyo SR, Lebelo SL, Bolukaoto JY, Chukwu MO et al. Risk factors associated with Group B Streptococcus colonization and their effect on pregnancy outcome Journal of Gynecology and Obstetrics 2015 ; 3(6) : 121-128.
- 9- Gray KJ, Kafulafula G, Matamba M, Kamdolozi M, Membe G, and French N. Group B Streptococcus and HIV Infection in Pregnant Women, Malawi, 2008–2010. Emerg Infect Dis; 2011. Vol.17; No.10 :1932-35.
- 10- A. Ferjani, H.B Abdallah, N.B Saida, C. Gozzi & J. Boukadida. Portage vaginal de *Streptococcus agalactiae* chez la femme enceinte en Tunisie : facteurs de risque et sensibilité aux antibiotiques des isolats. Bull Soc Pathol Exot, 2006, 99, 2, 99-102.
- 11- K. Le Doare S, Jarju, S. Darboe, F. Warburton, A. Goringe, P.T. Heath, and B. Kampmann. Risk factors for Group B Streptococcus colonisation and disease in Gambian women and their infants' J Infect. 2016 Mar; 72(3): 283–294.
- 12- SM Hansen U Idbjerg, M Kilian, and Uffe B. Skov Sorensen. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their Infants. J Clin Microbiol 2004; Vol. 42, No. 1: 83–89.
- 13- MC Monyama, JY Bolukaoto, MO Chukwu, MRB Maloba, SR Moyo, RT Mavenyengwa et al. Group B streptococcus colonisation in pregnant women at Dr. George Mukhari Hospital, South Africa. South Afr J Infect Dis 2016; 31(3):74–78.
- 14- Njende O. Vagina colonization of Group B Streptococcus among pregnant women in hospitals in Yaoundé: Risk factors and susceptibility of isolates to antibiotics. [Mémoire de Master en Microbiologie Médicale]. Yaoundé. Université de Yaoundé I FMSB/UY1. 2011. 104 p.
- 15- Center for Disease Control. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC. 2010 MMWR Recom. Rep. 59 (RP-10) :1-23.
- 16- J Wogaing. De la quête à la consommation du médicament au Cameroun. RIM 2010 vol.3, p :12-13. [En ligne] cité le 10 août 2017. Disponible : http://www.chainemedicament.uqam.ca/revue_RIM/RIM3/PDF/RIM3-1-Wogaing1-51.pdf
- 17- KO Angbo-Effi, DP Kouassi, G H A Yao, A Douba, R Secki A Kadjo. Facteurs déterminant la consommation des médicaments de la rue en milieu urbain. Santé Publique 2011 ; 6 (Vol. 23) p :455-64.

CONCLUSION

Le portage du SGB était important, la tranche d'âge 25-30 ans était un facteur protecteur, l'âge gestationnel n'était pas corrélé à la colonisation.

À Yaoundé, le taux de portage du SGB est important et il est corrélé à l'âge, mais non à l'âge gestationnel ni au statut du VIH. Toutes les souches sont résistantes aux molécules recommandées pour la prophylaxie perpartum. Seules la vancomycine et la pristinamycine sont efficaces sur les trois souches, posant le problème du choix de l'antibioprofylaxie qui permettrait d'améliorer la morbidité fœtale et néonatale dans notre milieu.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient tous ceux qui ont contribué à la rédaction de cet article.

CONFLITS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent sur l'honneur l'absence de conflit d'intérêt.