

# CABU Guide de prise en charge de patients

## Matériel éducatif de l'intervention chez les dispensateurs - 1er tour



Etude	Etude CABU-B/C (Optimisation de l'usage d'antibiotiques et contrôle des infections au niveau communautaire par un paquet d'interventions ciblant le comportement au Burkina Faso et RD Congo, NCT05378880)
Promoteur	Institut de Médecine Tropicale Nationalestraat 155 B-2000 Anvers – Belgique
Auteurs	Brecht Ingelbeen (ITG), <a href="mailto:bingelbeen@itg.be">bingelbeen@itg.be</a> Valia Daniel (CRUN), <a href="mailto:valiadaniel@yahoo.com">valiadaniel@yahoo.com</a>
Matériel adapté de	World Health Organization (WHO). The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book [Internet]. Geneva; 2022 [cited 2022 Dec 12]. Available from: <a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/365237">https://apps.who.int/iris/handle/10665/365237</a>
Version	v1.0, 7 Feb 2023

### *Rationale*

Le paquet d'interventions du projet CABU-EICO envisage d' améliorer l'usage d'antibiotiques, en particulier des antibiotiques du groupe Watch, au niveau des dispensateurs (offrant des antibiotiques) et de la population générale (demandant des antibiotiques). Les antibiotiques ont été groupés en trois groupes AWaRe: Accès = des antibiotiques pour traiter les infections les plus courantes; Watch = des antibiotiques plus menacés par une augmentation de résistance aux antibiotiques et qui augmentent le risque personnel d'une infection persistante après le traitement, mais qui sont crucial dans le traitement de certains infections bactériennes particulières, comme la fièvre typhoïde ou d'autre salmonellose, des sepsis, et certaines maladies sexuellement transmissibles; Réserve = les antibiotiques de dernier recours disponibles dans des hôpitaux tertiaires

Le Guide AWaRe d'Antibiotiques de l'OMS donne des recommandations sur comment traiter les infections courantes aux soins primaires, avec un choix d'antibiotiques (ou conseil quand il ne faut pas utiliser d'antibiotiques), la voie d'administration, la durée, et la dose en fonction de l'âge.

**Tableau 1. Points à prendre en compte lors de la visite médicale**

Diagnostiquer	Quel est le diagnostic clinique? Y a-t-il des signes d'une infection bactérienne importante?
Décider	Les antibiotiques sont-ils vraiment nécessaires ? Dois-je faire des tests de diagnostic rapide?
Choix d'antibiotique	Quel antibiotique prescrire ? S'agit-il d'un antibiotique Accès, Watch ou Réserve? Y a-t-il des allergies, des interactions ou d'autres contre-indications ?
Dose	Quelle dose, combien de fois par jour ? Faut-il adapter la dose, par exemple en cas d'insuffisance rénale ?
Administration	Quelle formulation utiliser ? S'agit-il d'un produit de bonne qualité ?
Durée	Pendant combien de temps ? Quelle est la date et le jour de la semaine d'arrêt du traitement ?
Discutez	Informez le patient du/de <ul style="list-style-type: none"><li>- diagnostic</li><li>- la durée probable des symptômes</li><li>- la toxicité probable du médicament</li><li>- quoi faire s'il ne se rétablit pas</li></ul>
Documentez	Notez tous les diagnostics, les décisions et les plans de gestion

**La plupart des patients souffrant d'infections courantes bénignes peuvent être traités sans antibiotiques**, car ces infections sont le plus souvent d'origine parasitaire (comme le paludisme) ou virale (donc les antibiotiques n'ont pas d'effet). Un traitement par antibiotiques augmente le risque de contracter une infection bactérienne résistante après le traitement ou d'autres effets secondaires. En même temps, il est indispensable de noter qu'**il ne faut pas non plus perdre une opportunité de prescription d'antibiotiques aux patients qui en ont besoin** dans un contexte de faible ressources, où l'accès ponctuel aux soins et au traitement antimicrobien sont le plus souvent limités.

Les patients ayant reçu des traitements purement symptomatiques (pas d'antimicrobiens) doivent être clairement informés des signes de danger qu'ils doivent surveiller ainsi que de la conduite à tenir s'ils surviennent.

La réduction de l'utilisation inappropriée des antibiotiques Watch est la clé du contrôle de la résistance aux antibiotiques. Quand des antibiotiques sont utilisés en soins primaires, l'objectif est que plus de 90% soit des antibiotiques Access.

**Tableau 2. Infections fréquemment vu en soins primaires et choix de traitement recommandé**

Infection	ACCÈS/ WATCH	Option antibiotique de premier choix (lorsqu'un antibiotique est indiqué)*
Bronchite	Aucun antibiotique	Pas d'antibiotique
Pneumonie acquise dans la communauté (cas bénins)	ACCÈS	Amoxicilline (OU Phénoxyméthylpénicilline)
Exacerbation d'une maladie pulmonaire obstructive chronique	Aucun antibiotique ou ACCÈS	Pas d'antibiotique (pour la plupart des cas légers, le premier choix est le traitement symptomatique et les antibiotiques ne sont pas nécessaires) OU Amoxicilline
Infections dentaires	Pas d'antibiotique ou ACCÈS	Pas d'antibiotique (pour la plupart des cas, le premier choix est une intervention dentaire et les antibiotiques ne sont pas nécessaires) OU Amoxicilline OU Phénoxyméthylpénicilline
Diarrhée infectieuse	Pas d'antibiotique ou WATCH	La plupart des diarrhées légères non sanglantes sont causées par des infections virales pour lesquelles des antibiotiques ne sont pas nécessaires. En cas de <b>diarrhée sanglante grave et aiguë/de dysenterie</b> - Ciprofloxacine
Otite moyenne	Pas d'antibiotique ou ACCÈS	Pas d'antibiotique (la plupart des cas légers par traitement symptomatique) OU Amoxicilline
Pharyngite	Pas d'antibiotique ou ACCÈS	Pas d'antibiotique (la plupart des cas légers par traitement symptomatique) OU Amoxicilline (OU Phénoxyméthylpénicilline)
Sinusite	Pas d'antibiotique ou ACCÈS	Pas d'antibiotique (la plupart des cas bénins par traitement symptomatique) OU Amoxicilline OU Amoxicilline + acide clavulanique
Infection de la peau et des tissus mous (cas bénins)	ACCÈS	Amoxicilline+acide clavulanique OU Cloxacilline (OU Céfalexine)
Infection des voies urinaires inférieures	ACCÈS	Amoxicilline+acide clavulanique (OU Sulfaméthoxazole+triméthoprim

		OU Nitrofurantoïne OU Triméthoprimé)
--	--	---

\*Seules les options d'antibiotiques oraux sont rapportées et recommandées ici.

Une analyse de l'usage d'antibiotiques par présentation clinique a montré que, si on applique bien les recommandations du Guide AWaRe d'Antibiotiques, à Nanoro (Burkina Faso) 69% de l'usage d'antibiotiques Watch pourrait être remplacé par l'usage d'antibiotiques **Accès** ou par pas d'usage d'antibiotiques. A Kisantu (RD Congo), 75% des antibiotiques Watch pourraient être remplacés. Ainsi l'objectif de l'OMS recommandent que **90% des antibiotiques utilisés en soins primaires soient du groupe Accès** serait atteint.

Les présentations cliniques plus fréquemment à l'origine des traitements antibiotiques Watch:

1. Paludisme (40% de l'usage totale d'antibiotiques Watch), même quand un test de diagnostique a été fait
2. Diarrhée (14%) et autres plaintes gastro intestinaux (10%)
3. Bronchite (9%)
4. Infections de la peau (9%)

Parmi ces présentations cliniques, **uniquement diarrhée sanglante ou dysenterie nécessiterait la ciprofloxacine**, un antibiotique **Watch**. Sauf si la diarrhée sanglante est suite à une amibiase, qui peut aussi contenir des traces de sang mais est moins liquide (plus pâteuse) que dans la diarrhées d'origine bactérienne.

Pendant **une intervention ciblant les prescripteurs et dispensateurs** de Nanoro, Burkina Faso, et Kimpese, RD Congo, on introduira **le Guide AWaRe d'Antibiotiques de l'OMS**, disponible depuis décembre 2022. Ci-dessous on se limite aux présentations cliniques sur lesquels les 3 premiers mois de l'intervention se focaliseront. L'objectif général de l'intervention est d'**améliorer la qualité des soins** et d'**optimiser l'usage d'antibiotiques**, en particulier de minimiser l'utilisation des antibiotiques **Watch**.

*Objectif de ce guide des séances du 1er Tour:* Introduire le guide de traitement de bronchite vs. pneumonie, de diarrhée ou autres plaintes gastro-intestinales, et de fièvre non différenciée.

# 1. Toux >5 jours/ bronchite

## Définition

Inflammation autolimitée de la trachée et des bronches caractérisée par une toux persistante +/- de la fièvre, généralement causée par une infection virale.

## Diagnostic

### Présentation clinique

- Apparition aiguë d'une **toux** qui dure > 5 jours +/- production d'**expectorations** et **essoufflement** (la couleur des expectorations n'indique pas une infection bactérienne) +/- fièvre.
- Généralement une affection **bénigne** ; la toux dure habituellement de **1-3 semaines**

**Important** : les symptômes peuvent se chevaucher avec ceux de la pneumonie, ce qui peut conduire à un traitement antibiotique inapproprié. Cela doit être évité par une évaluation minutieuse du patient.

- **Bronchite** : Présentation moins grave, généralement autolimitée (mais la toux peut mettre des semaines à disparaître).
- **Pneumonie** (voir "Pneumonie acquise dans la communauté") : Présentation plus grave avec essoufflement et signes systémiques d'infection (par exemple, augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire).

## Pathogènes probables

### Virus respiratoires :

- Rhinovirus
- Virus de l'influenza (A et B)
- Virus de la parainfluenza
- Coronavirus (y compris le SRAS-CoV-2)
- Virus respiratoire syncytial
- Métapneumovirus
- Adénovirus

## Traitement

### Pas de soins antibiotiques


- Traitement symptomatique
- Des bronchodilatateurs (en cas de respiration sifflante), des agents mucolytiques ou antitussifs peuvent être envisagés en fonction des pratiques locales et des préférences du patient.

Les patients doivent être informés que :

- La grande majorité des cas sont autolimités et d'origine virale.
- La toux peut persister pendant plusieurs semaines

### Traitement symptomatique


*Les médicaments sont classés par ordre alphabétique et doivent être considérés comme des options de traitement égales.*

 Ibuprofène 200-400 mg q6-8h (Max 2,4 g/jour)

- **Enfant** : 5-10 mg/kg q6-8h pas si âge < 3 mois
 

6-<10 kg	50 mg q8h
10-<15 kg	100 mg q8h
15-<20 kg	150 mg q8h
20-<30 kg	200 mg q8h
≥30 kg	200- 400 mg q6-8h

OU

 Paracétamol (acétaminophène) 500 mg-1 g q4-6h (max 4 g/jour)

- **Insuffisance hépatique/cirrhose** : Max. 2 g /jour
- **Enfant** : 10-15 mg/kg q6h
 

3-<6 kg	60 mg q6h
6-<10 kg	100 mg q6h
10-<15 kg	150 mg q6h
15-<20 kg	200 mg q6h
20-<30 kg	300 mg q6h
≥30 kg	500 mg-1 g q4-6h

### Traitement antibiotique

Un traitement aux antibiotiques **n'est pas recommandé et doit être évité** car il n'y a pas de preuve d'un bénéfice clinique significatif et il existe un risque d'effets secondaires des antibiotiques.

## 2. Pneumonie acquise dans la communauté

### Définition

Une maladie aiguë affectant les poumons et se manifestant généralement par une toux, une production d'expectorations et une respiration rapide et difficiles avec un infiltrat pulmonaire nouveau ou s'aggravant sur une radiographie pulmonaire.

### Agents pathogènes probables

**Bactéries "typiques" :** *Streptococcus pneumoniae* (la plupart des cas), *Haemophilus influenzae* (maladies pulmonaires chroniques, tabagisme), *Moraxella catarrhalis* (maladies pulmonaires chroniques, tabagisme), *Staphylococcus aureus*, *Enterobacterales*

**Bactéries "atypiques" :** *Mycoplasma pneumoniae* (chez les jeunes adultes), *Chlamydia pneumoniae* et *psittaci* (jeunes adultes), *Legionella* spp. (maladies pulmonaires chroniques ou autres maladies sous-jacentes), *Coxiella burnetii* (zones rurales, exposition au bétail), *Mycobacterium tuberculosis*

**Virus respiratoires**

### Évaluation de la gravité

ADULTES : si deux des signes et symptômes atteints :

- Présence d'une confusion (nouvellement apparue)
- Urée > 19 mg/dL (ou > 7 mmol/L)\*.
- Fréquence respiratoire > 30/min
- Tension systolique < 90 mmHg (<12 kPa) ou Tension diastolique ≤ 60 mmHg (<8 kPa)
- Âge ≥ 65 ans

ENFANTS

1. Une toux ou une difficulté à respirer plus un des éléments suivants :
  - Saturation en oxygène inférieure à 90 %.
  - Cyanose centrale
  - Détresse respiratoire sévère (par exemple, grognement ou tirage au sort sévère de la poitrine)
2. Signes de pneumonie avec un signe général de danger:
  - Incapacité de boire ou d'allaiter
  - Vomissements persistants
  - Convulsions
  - Léthargie ou perte de conscience
  - Détresse respiratoire sévère

**Doit être admis à l'hôpital et traité avec des antibiotiques par voie intraveineuse.**

### Diagnostic : Présentation clinique

- **Toux** nouvellement apparue (<2 semaines) ou s'aggravant avec fièvre (≥38,0°C), dyspnée, tachypnée, réduction de la saturation en oxygène, crépitations, cyanose, grognement, dilatation nasale, pâleur.
- La pneumonie est diagnostiquée sur la base d'une **respiration rapide** pour l'âge et/ou d'un tirage sous costal
- Vérifiez l'**hypoxie** à l'aide d'un saturomètre à oxygène, si disponible.
- Les enfants qui ont le nez qui coule et une toux et aucun signe de gravité n'ont généralement pas de pneumonie et ne doivent pas recevoir d'antibiotique, mais seulement des conseils de soins à domicile.
- Les signes extrapulmonaires (**la confusion, la désorientation**) peuvent prédominer chez les **personnes âgées** et les patients immunodéprimés, et la fièvre peut être absente.

### Traitement

**Durée :** 3 jours, sauf si tirage sous costal 5 jours, et en cas de maladie grave, envisager un traitement plus long et rechercher des complications telles qu'un empyème, si le patient n'est pas cliniquement stable au jour 5.

#### CAS MODERES

Amoxicillin 80-90 mg/kg/jour ORAL •:

3-<6 kg 250 mg q12h

6-<10 kg 375 mg q12h

10-<15 kg 500 mg q12h

15-<20 kg 750 mg q12h

≥20 kg 500 mg q8h ou 1 g q12h

Adulte 1g q8h

2eme choix chez l'adulte:

Amoxicillin+acide clav. 875 mg+125 mg q8h p.o. OU

Doxycycline 100 mg q12h p.o.

#### CAS SEVERES -> REFERER A L'HOPITAL

##### Adulte

1er choix Ceftriaxone 2 g q24h (1 g q24h IM\*) ou

Cefotaxime 2 g q8h IV/IM

Si très grave : ajouter Clarithromycin 500 mg q12h p.o. (ou i.v.)

##### Enfant

Ampicillin 50 mg/kg/dose IV/IM âgé ≤1 semaine: q12h, age>1 semaine: q8h ET

Gentamicin IV/IM neonates: 5 mg/kg/dose q24h, enfant: 7.5 mg/kg/dose q24h

### 3. Diarrhée ou autres plaintes gastro-intestinales

#### Définition

Apparition récente (<14 jours) d'une diarrhée (≥3 selles non formées/liquides en 24 heures ou plus que la normale pour l'individu).

La diarrhée peut être aqueuse ou sanglante (dysenterie).

**Important :** des causes non infectieuses sont également possibles et doivent être prises en compte (par exemple, les effets indésirables des médicaments, y compris les antibiotiques, les maladies intestinales et endocriniennes).

#### Pathogènes probables

La plupart des cas ont une **origine virale**

Toujours tenir compte de ces facteurs de risque car ils peuvent influencer les agents étiologiques les plus probables :

- Historique des voyages récents
- Consommation récente d'aliments potentiellement dangereux
- Immunosuppression
- Malnutrition sévère

#### Diarrhée aqueuse :

La cause la plus probable est virale (Rotavirus, Norovirus, Adénovirus)

Envisager le choléra dans des contextes endémiques ou dans le cadre d'épidémies.

#### Diarrhée sanglante (dysenterie) :

Les causes les plus probables bactériennes (*Shigella* spp., *Campylobacter* spp, *Salmonella* spp., *E.coli* entérotoxique)

Envisagez la présence de **parasites** si les symptômes ne disparaissent pas. Les parasites sont généralement responsables de la **diarrhée persistante** (durée de 14 à 29 jours) ou **chronique** (durée de >30 jours) plutôt que de la diarrhée aiguë : *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis*, d'autres parasites protozoaires et *Schistosoma*

#### Prévention

- Accès à l'eau potable, usage de latrines améliorées, lavage des mains au savon, bonne hygiène alimentaire, éducation sanitaire sur le mode de propagation de ces infections.
- Allaitement exclusif les 6 premiers mois de vie
- Vaccination contre le rotavirus et le choléra (dans les zones endémiques et lors des épidémies).

#### Diagnostic : Présentation clinique

- Diarrhée, nausées, vomissements, ballonnements, douleurs abdominales et crampes ; la fièvre peut être absente.
- La plupart des cas se résorbent d'eux-mêmes en quelques jours.
- Les patients peuvent présenter des degrés variables de déshydratation et peuvent présenter une malnutrition sévère (à la fois un facteur de risque et une conséquence de la diarrhée).

#### Important :

Évaluer rapidement le degré de déshydratation

Signes de déshydratation sévère (deux ou plus doivent être présents) :

- Léthargie et/ou perte de conscience
- Yeux enfoncés
- Incapacité à boire

#### Traitement

##### PAS DE SOINS ANTIBIOTIQUES

**Important :** La réhydratation et le remplacement des électrolytes constituent le principal traitement de la diarrhée infectieuse aiguë.

**Une solution de réhydratation orale (SRO)** à faible osmolarité est recommandée

**Comprimés de zinc (10-20 mg/jour)** pendant 10-14 jours peuvent réduire la durée+gravité

Les **antidiarrhéiques** et **antiémétiques** ne sont pas systématiquement nécessaires (ils ne préviennent pas la déshydratation et n'améliorent pas l'état nutritionnel).

**ANTIBIOTIQUES** ne sont **généralement pas nécessaires**, y compris en cas de déshydratation sévère.

UNIQUEMENT si :

- **Diarrhée sanglante aiguë significative**
- Patients gravement **immunodéprimés**

1<sup>er</sup> choix : **Ciprofloxacine** 500 mg p.o. q12h 3 j.

3-<6 kg: 50 mg q12h      15-<20 kg: 200 mg q12h

6-<10 kg: 100 mg q12h      20-<30 kg: 300 mg q12h

10-<15 kg: 150 mg q12h      ≥30 kg : 500 mg q12h

2<sup>eme</sup> choix : **Azithromycine** 500mg q24h jour 1, ensuite 250 mg q24h jour 2-4 – enfant : 10 mg/kg/dose q24h  
OU Smx/tmp 800 mg + 160 mg q12h p.o. – enfant 20+4 mg/kg q12h durant 5 jours

3-<6 kg: 100+20 mg q12h      10-<30 kg: 400+80 mg q12h

6-<10 kg: 200+40 mg q12h      ≥30 kg: 800+160 mg q12h

Si symptômes persistent 24-48 h après le traitement, envisager *métronidazole* pour traiter *Entamoeba histolytica* ou *Giardia intestinalis*



## 4. Fièvre aiguë sans autres signes

**Fièvre** : Toujours considérer le paludisme

⇒ faire un **TDR/goutte épaisse**

**Positif** : commencer un **antipaludéen**.

Suspicion d'une co-infection bactérienne (autres signes) ?

**Négatif**, vérifier s'il n'y a pas de **signes de danger**

- Léthargique/inconscient
- Pâleur intense
- Jaunisse
- Cyanose
- Raideur du cou
- Émaciation sévère
- Incapable de boire/allaitement
- Vomit tout

**Oui**. planifier un **suivi clinique** après 3 jours (dernier jour du traitement).

**Oui. REFERER D'URGENCE** au CMA

avec un **traitement pré-transfert**: Voie veineuse avec première dose de

- ceftriaxone IVD
- artesunate IVD
- prévention de hypoglycémie.

**Non**. Vérifier des maladies ORL:

Chercher des signes d'**otite moyenne aiguë**  
Apparition aiguë d'une douleur à l'oreille (unilatérale ou bilatérale), fièvre ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ), +/- écoulement de l'oreille ?

**Oui**.

**CAS NON GRAVES** peuvent être gérés de manière symptomatique, **sans traitement antibiotique**.  
Demandez aux patients de surveiller leurs symptômes et de vous signaler s'ils s'aggravent ou persistent après quelques jours.

**Non**. Vérifier si maux de gorge et déglutition douloureuse, et si Inflammation du pharynx

**CAS GRAVES**, par exemple, très mauvais état général, douleur à l'oreille malgré les analgésiques, fièvre  $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$ , envisager des **ANTIBIOTIQUES**

1<sup>er</sup> choix : Amoxicilline 500 mg q8h p.o., ENFANT 80-90 mg/kg/jour, durant 5 jours

2<sup>me</sup> choix : Amoxicilline+acide clavulanique 500+125 mg q8h p.o., ENFANT 80-90 mg/kg/jour, durant 5 jours

**Oui**. Evaluer si potentiellement d'origine bactérien

**Signes (1 point chacun)**

- ☐ Fièvre  $> 38,0^{\circ}\text{C}$
- ☐ Pas de toux
- ☐ Lymphadénite cervicale antérieure sensible
- ☐ Exsudats amygdaliens

**Score Centor**

**0-2** - Traitement symptomatique.  
Streptocoques peu probables

**3-4** - Traitement antibiotique recommandé

**Score 3-4** Des antibiotiques sont recommandés afin de réduire la probabilité de développer un rhumatisme articulaire aigu (si l'âge  $> 21$  ans, le risque est plus faible).

1<sup>er</sup> choix : Amoxicilline 500 mg q8h, ENFANT 80-90 mg/kg/jour, p.o. durant 5 ou 10 jours

2<sup>me</sup> choix : Cefalexin 500 mg q8h, ENFANT 25 mg/kg/dose q12h, p.o. durant 5 ou 10 jours

Durée 5 ou 10 jours, en fonction de la prévalence locale ou des antécédents de rhumatisme articulaire aigu

**Non**. Vérifier si **infection des voies urinaires inférieures** :

dysurie aiguë ( $< 1$  semaine), augmentation de la fréquence et de l'urgence des mictions, douleur ou gêne dans le bas-ventre et parfois hématurie macroscopique.

• Femmes : d'abord exclure une source vaginale des symptômes (pertes ou irritations vaginales).

• Patients âgés présentant des symptômes urinaires préexistants : les symptômes les plus fiables sont les modifications urinaires aiguës par rapport à la situation de départ

**Oui**.

1<sup>er</sup> choix : Amoxicilline+acide clavulanique 500+125 mg q8h, ENFANT 80-90 mg/kg/jour, durant 3 à 5 jours

OU Nitrofurantoïne 50 mg q6h, p.o. durant 5 jours (adultes)

OU Sulfaméthoxazole/triméthoprime 800+160 mg p.o. 3 j.

**Non**. Traitement symptomatique (paracétamol) puis prévoir un rendez-vous dès le lendemain pour le suivi clinique. Si l'état clinique du patient ne s'est pas amélioré, réexaminer le patient comme fait précédemment (avec toujours un TDR du paludisme à l'appui).



Si une infection bactérienne est néanmoins suspecté, commencer un antibiotique **ACCÈS**.

#### *Références*

1. World Health Organization (WHO). The WHO AWaRe (access, watch, reserve) antibiotic book [Internet]. Geneva; 2022 [cited 2022 Dec 12]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365237>
2. Keitel K, Kagoro F, Samaka J, Masimba J, Said Z, Temba H, et al. A novel electronic algorithm using host biomarker point-of-care tests for the management of febrile illnesses in Tanzanian children (e-POCT): A randomized, controlled non-inferiority trial. Tumwine JK, editor. PLoS Med [Internet]. 2017 Oct 23;14(10):e1002411. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002411>