



Candidose vulvo-vaginale chez la femme atteinte d'insuffisance rénale chronique au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou de Bobo-Dioulasso.

Vulvovaginal candidiasis in women with chronic kidney disease at Sourô Sanou University Hospital of Bobo-Dioulasso.

Semdé A^b, Yerbanga AR^c, Nakanaboa DS^d, Sawadogo^b A, Ouédraogo P^c, Gnomou N^c, Bamba/Pakotogoa S^c

a. Institut supérieur des Sciences de la Santé (INSSA)/Université Nazi Boni, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso,

b. Service de Néphrologie-Dialyse du CHUSS, Bobo Dioulasso, Burkina Faso,

c. Département des Laboratoires du CHUSS, Bobo Dioulasso, Burkina Faso,

d. Institut National de Santé Publique/ Centre Muraz, Bobo Dioulasso, Burkina Faso.

Auteur correspondant : Dr SEMDE Aoua

Résumé

Objectif : Cette étude avait pour but d'établir le profil épidémiologique des candidoses vulvo-vaginales chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale chronique (IRC) au Centre Hospitalier Universitaire Sourô Sanou (CHUSS) de Bobo- Dioulasso, afin de mieux planifier la lutte contre cette mycose dans ce groupe cible.

Méthodologie : Nous avons mené auprès des femmes consultant pour IRC ou hémodialysées dans le service de Néphrologie-dialyse du CHUSS, une étude transversale, descriptive à collecte prospective du 1^{er} juillet au 31 octobre 2020. En plus des données cliniques, un examen direct suivi de culture des prélèvements vaginaux a été réalisé pour chaque patiente pour l'identification des agents fongiques et l'étude de leur sensibilité.

Résultats : Nous avons analysé 62 prélèvements vaginaux chez des femmes en IRC, dont l'âge moyen était de 42,29±11,15 ans. Une candidose vulvovaginale a été confirmée sur 30 prélèvements vaginaux (48,39%). Les leucorrhées abondantes (41,94%), la dyspareunie (35,48%) et les douleurs pelviennes (25,81%) étaient les principaux symptômes. Tous les champignons isolés appartenaient au genre *Candida* dont *Candida albicans* (63,33%), *Candida krusei* (30%) et une co-infection *Candida albicans-Candida krusei* (6,67%). Tous les isolats de *Candida albicans* ont montré une bonne sensibilité aux polyènes alors que les isolats de *Candida krusei* étaient tous résistants au fluconazole.

Conclusion : Les candidoses vulvo-vaginales sont fréquentes chez les patientes atteintes d'IRC au CHU Sourô Sanou. Les polyènes ont démontré une bonne activité antifongique. Cependant, la toxicité rénale et le coût élevé de l'amphotéricine B pourraient limiter l'arsenal thérapeutique dans cette population. D'où la nécessité de rechercher et prévenir les facteurs contribuant à la résistance aux antifongiques.

Mots-clés : Candidose vulvovaginale - IRC - antifongiques - CHUSS.

Summary

Introduction: Our aim through this study was to determine the clinical and mycological aspects of vulvovaginal candidiasis in women with *chronic kidney disease* (CKD) in the Nephrology-Dialysis Department of the Sourô Sanou University Hospital (SSUH), for a better planning the control of this mycosis in this specific group.

Methodology: A descriptive cross-sectional study from July 1st to October 31, 2020 was conducted among women consulting for CKD or going on hemodialysis program at the Nephrology -Dialysis department of the SSUH . Direct microscopic examination and culture of each vaginal swabs were performed to identify fungal species and assess their susceptibility to antifungal agents.

Results : A total of 62 vaginal swabs from CKD female patients were analyzed . The average age of participants was 42.29 ±11.15 years . Vulvovaginal candidiasis was confirmed in 30/62 cases (48.39%). The main clinical symptoms were massive leucorrhea (41.94%), dyspareunia (35.48%) and pelvic pain (25.81%). All isolated fungi belonged to *Candida* genus including *Candida albicans* in 19 cases (63.33%) and *Candida krusei* species in 9 cases (30%). *Candida albicans* and *Candida krusei* co-infection was observed in 2 cases (6.67% of cases). All *Candida albicans* isolates showed a good sensitivity to polyenes, while *Candida krusei* isolates were all resistant to fluconazole.

Conclusion : Vulvovaginal candidiasis are common in patients with CKD at the SSUH. Great antifungal activity of polyenes has been demonstrated . However, the renal toxicity of amphotericin B and its high cost could limit the therapeutic possibilities in this population . Hence the need to limit and prevent factors contributing to antifungal resistance.

Keywords: Vulvovaginal candidiasis - CKD - antifungal - CHUSS.



Introduction

Les candidoses vulvo-vaginales sont des mycoses cosmopolites, dues à des levures saprophytes du genre *Candida*. Elles constituent un problème majeur de santé publique. En effet, 75 % des femmes en activité génitale sont à risque de manifester plusieurs épisodes de cette mycose dans le monde [1]. En Europe, la prévalence des candidoses vulvo-vaginales en 2006 était de 12,1% [2]. Des prévalences respectives de 43% et de 38,9% ont été rapportées en 2014 en côte d'Ivoire [3] et au Bénin [4]. Au Burkina Faso, les données disponibles concernent plus les villes de Ouagadougou et de Bobo-Dioulasso avec une prévalence de 20% rapportée par Sanou à Ouagadougou en 2014 [6] et de 22,71% par Sangaré en 2017 chez les femmes enceintes à Bobo-Dioulasso [7]. Les femmes hémodialysées pourraient constituer un groupe vulnérable, du fait de la baisse de leur immunité ou l'utilisation courante des antibiotiques. A notre connaissance, aucune donnée sur les vulvo-vaginites fongiques chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale chronique (IRC) ou hémodialysées n'est disponible au Burkina Faso. Nous avons initié la présente étude dans le but de déterminer les aspects cliniques et mycologiques des vulvo-vaginites candidosiques chez les patientes souffrant d'IRC dans le service de Néphrologie-Dialyse du CHUSS de Bobo-Dioulasso afin de mieux organiser leur prévention et leur prise en charge.

Matériels et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive, transversale à collecte prospective durant la période allant du 1^{er} juillet au 31 octobre 2020 dans le service de Néphrologie-Dialyse du Centre hospitalier universitaire Sourô Sanou (CHUSS) de Bobo-Dioulasso. Cette étude a concerné toutes femmes venues en consultation externe pour IRC et les femmes hémodialysées chroniques du service, ayant donné leur consentement pour participer à l'étude. Les patientes ayant déclaré avoir fait une toilette intime ou avoir eu des rapports sexuels la veille, celles étant sous traitement antifongique dans les 24 à 48 heures, les filles qui n'ont jamais eu des rapports sexuels, les patientes en période menstruelle, les hospitalisées et les patientes souffrant d'insuffisance rénale aiguë n'ont pas été incluses dans notre étude.

Les données sociodémographiques et cliniques, le stade évolutif de la maladie rénale chronique, les traitements en cours ainsi que la matière des

sous-vêtements habituellement utilisés ont été collectés chez chaque participante. Un prélèvement vaginal (PV) sous spéculum a été réalisé à l'aide de deux écouvillons stériles. Les PV ont été immédiatement acheminés au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHUSS pour l'examen macroscopique suivi de la microscopie à l'état frais. Les prélèvements ont également été mis en culture sur milieu Sabouraud-Chloramphénicol à 37°C pendant 24 à 72 heures. Le test de Blastèse a servi pour l'identification rapide du complexe *Candida albicans/Candida dubliniensis*. Le milieu chromogène (Chromogenic Candida Lab agar®) a permis de distinguer le complexe *Candida albicans/Candida dubliniensis* de *Candida Krusei*, *Candida glabrata* et de *Candida tropicalis*. L'antifongigramme a été réalisé par la technique de diffusion en milieu gélosé. Les antifongiques testés étaient principalement les polyènes dont l'amphotéricine B et la nystatine et les azolés dont le clotrimazole, le fluconazole, le ketoconazole et le miconazole. Les données collectées ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS. Un seuil de significativité statistique $p = 0,05$ a été retenu.

Considérations éthiques

Nous avons obtenu le consentement éclairé des participantes, après explication sur l'objectif de l'étude et la garantie de la confidentialité des données. Le matériel de prélèvements ainsi que l'examen mycologique ont été à la charge de l'équipe. Les patientes dont les résultats étaient positifs ont été prises en charge sur la base des résultats de l'antifongigramme.

Résultats

Caractéristiques générales et comorbidités de la population d'étude

Au total, 62 patientes ont pris part à cette étude. Elles avaient un âge moyen de $42,29 \pm 11,15$ ans avec des extrêmes de 24 et 69 ans. La tranche d'âge de 31 à 45 ans était la plus représentée dans 25/62 cas (40,32%). La majorité des patientes, soit 41 patientes (66,13%), était mariée sous le régime monogame. Les ménagères étaient les plus nombreuses dans 37 cas (59,67%) et les patientes n'étaient pas scolarisées dans 33 cas (53,23%). Une notion de port habituel de sous-vêtements synthétiques a été retrouvée chez 56 patientes, soit 90,32 % des patientes.

Parmi les 62 patientes, 29 étaient des hémodialysées chroniques (46,77%). Les autres patientes présentaient une maladie rénale



chronique respectivement au stade 2 pour 16 patientes (25,80%), stade 3 pour 12 patientes (19,35%), stade 4 pour 1 patiente (1,61%) et stade 5 pour 4 patientes (6,45%).

Signes cliniques de candidose vulvo-vaginale

Le tableau I résume les caractéristiques cliniques des candidoses vulvovaginales observées chez les patientes enrôlées. Toutes les 62 patientes

présentaient des leucorrhées. Ces leucorrhées étaient abondantes dans 26 cas (41,94%), blanchâtres dans 41 cas (66,13%) et d'aspect caillebotté chez 19 patientes soit 30,65% des patientes. Les autres manifestations cliniques étaient dominées par les dyspareunies dans 22 cas (35,48%) et les douleurs pelviennes chez 16 patientes (25,81%).

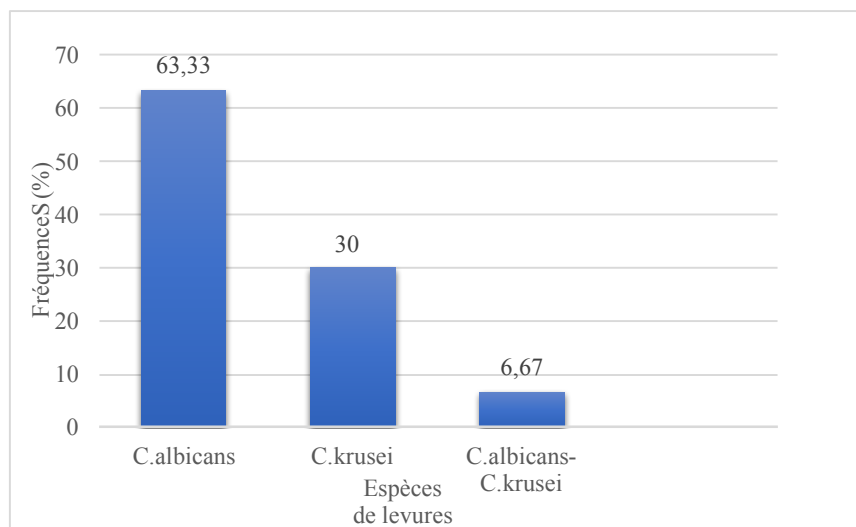
Tableau I: Signes cliniques de candidose observés chez les patientes

Signes cliniques	Fréquence n (%)
Brûlures vulvaires	4(6,45)
Douleurs mictionnelles	7(11,29)
Prurit vulvaire	8(12,90)
Douleurs pelviennes	16 (25,81)
Dyspareunie	22 (35,48)
Abondance des leucorrhées	
Abondantes	26(41,94)
Peu abondantes	36 (58,06)
Couleur des leucorrhées	
Blanchâtres	41(66,13)
Jaunâtres	24(38,71)
Aspect des leucorrhées	
Crémeux	28 (45,16)
Caillebotté	19(30,65)
Fluide/ glaireuse	15 (24,19)

Données mycologiques

Parmi les 62 femmes enrôlées, 30 soit 48,39% présentaient des vulvovaginites dues à des levures du genre *Candida*. L'examen microscopique direct était positif dans 25 cas (40,32%) et la culture dans 30 cas (48,39%). La

figure 1 représente les espèces identifiées après la culture. Une prédominance de *C. albicans* a été observée dans 19 cas, soit 63,33% des cultures positives. Une co-infection de *C. albicans/C. krusei* a été retrouvée chez 2 patientes, soit 6,67%.



Le tableau II décrit la sensibilité in vitro aux antifongiques usuels des 30 espèces de levures isolées. Tous les isolats de *Candida albicans* ont montré une bonne sensibilité aux polyènes alors que les isolats de *Candida krusei* étaient tous résistants au fluconazole.

Sensibilité des espèces fongiques aux antifongiques usuels

Tableau II: Sensibilité des espèces fongiques aux antifongiques usuels

Antifongiques	Sensibilité (%)		
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>	Sensibilité globale
Polyènes			
Amphotéricine B	85	80	83,33
Nystatine	100	100	100
Azolés			
Kétoconazole	26,67	100	60
Clotrimazole	40	100	46,67
Miconazole	25	100	46,67
Fluconazole	20	0	40

Facteurs associés aux candidoses vulvovaginales chez les femmes atteintes d'IRC

Dans le tableau III montrant les résultats d'une analyse univariée, nous avons observé qu'aucun

des facteurs comme l'âge, le port habituel de sous-vêtements synthétiques ou le stade de la maladie rénale chronique, n'était significativement associé à la fréquence sur vulvo-vaginales chez les patientes en IRC.

Tableau III: Analyse univariée des facteurs associés aux candidoses vulvovaginales chez nos patientes

Variabes	p
Age	0,81
Situation matrimoniale	0,39
Scolarité	0,14
Profession	0,14
Type de sous-vêtements	0,10
Stade de maladie rénale	0,60

Discussion

Limites et biais de notre étude

Notre étude a connu quelques limites et contraintes qui méritent d'être soulignées. La

d'extrapoler nos résultats à l'ensemble de la population des patientes atteintes d'IRC à Bobo-Dioulasso et encore moins de l'ensemble du pays.

Figure 1 : Distribution de la fréquence des espèces de levures isolées dans les cultures des prélèvements vaginaux

taille réduite de notre échantillon et le caractère mono-centrique de l'étude ne permettent pas

Fréquence des candidoses vulvo-vaginales



Notre étude a rapporté une fréquence élevée (48,38%) des vulvo-vaginites fongiques chez les femmes atteintes d'IRC au CHUSS. Cette fréquence est comparable à celle retrouvée dans une population générale de femme à Ouagadougou (Burkina Faso) en 2012 (48,73%) par Karou, lors de son étude sur la résistance antibactérienne [9]. La fréquence des candidoses vulvo-vaginales chez nos patientes était plus faible par rapport aux résultats obtenus par Olowe chez les femmes enceintes au Nigéria (93%) [10]. Ces différences révèlent la variabilité des fréquences des candidoses vulvo-vaginales selon les régions, les caractéristiques de la population d'étude mais aussi des méthodes diagnostiques utilisées, comme l'ont signifié Benchellal au Maroc [11] et Ogouyemi au Bénin [4]. *C. albicans* comme dans la plupart des études était l'espèce prédominante dans notre étude. Cette prédominance de *C. albicans* pourrait s'expliquer par la capacité de cette espèce à adhérer à la muqueuse vaginale grâce des récepteurs cellulaires vaginaux spécifiques. Cette capacité d'adhésion favoriserait l'expression de la virulence de ce champignon, lui permettant ainsi de passer de l'état commensal (blastospore) à l'état pathogène (forme filamenteuse) [1].

Une autre espèce non *albicans*, *C. krusei*, retrouvée dans une grande proportion (30%) dans notre étude pourrait évoquer une possible émergence de cette espèce dans la population générale ou la possibilité d'une émergence favorisée par le terrain d'IRC. Celle-ci pourrait également être une source de récurrences des vulvo-vaginites candidosiques, en raison de sa sensibilité très variable aux antifongiques usuels.

Sensibilité des espèces fongiques aux antifongiques usuels

La bonne sensibilité des levures du genre *Candida* à la nystatine observée dans notre étude, comme dans la plupart des publications [12, 13] est bien établie. Elle serait liée à l'activité fongicide de la nystatine. Cela est due à l'interaction de la nystatine avec l'ergostérol de la membrane cellulaire des champignons pour former des canaux par lesquels les composantes cytoplasmiques migrent vers la surface, conduisant à la dégradation de la cellule fongique [13].

L'amphotéricine B, l'un des plus anciens antifongiques à large spectre, agissant par son action fongicide et par son interaction avec le biofilm des champignons surtout des levures du genre *Candida*, a conservé une bonne efficacité

dans notre étude comme dans bien d'autres [15, 16]. Contrairement à nos résultats, des niveaux élevés de résistance à ont été retrouvés par Zida à Ouagadougou qui notait 56,4% de résistance avec l'amphotéricine B [12]. Cette molécule reste efficace du fait de son action fongicide qui limite l'émergence des résistances [8]. Cependant la toxicité rénale de sa forme désoxycholate, seule forme disponible dans notre contexte, fait courir le risque de dégradation rapide de la fonction rénale en cas d'IRC.

La variabilité de la sensibilité de *C. krusei* aux azolés a été remarquable dans notre série comme dans le travail de Kandeel [12], avec une sensibilité à 100% pour le clotrimazole, le miconazole et le kétoconazole, qui sont des antifongiques généralement réservés à un usage topique du fait de leur toxicité et de leur biodisponibilité réduite [3]. Cette bonne sensibilité de *C. krusei* à la grande majorité des azolés contraste avec une résistance totale de cette espèce au fluconazole, qui est par ailleurs l'antifongique le plus couramment utilisé par voie générale dans notre contexte. Nos résultats corroborent ceux de Kandeel en Arabie Saoudite qui n'avaient pas trouvé de sensibilité de *C. krusei* au fluconazole [12]. En plus de la pression sur cette molécule, avec parfois des prescriptions non justifiées et une accessibilité facile à la population qui pourrait favoriser le développement des résistances, *C. krusei* est reconnu comme ayant une résistance intrinsèque naturelle au fluconazole. Le mécanisme de cette résistance de *C. krusei* au fluconazole serait lié à sa sensibilité réduite à l'enzyme cible qui le cytochrome P450 stérol-14-alpha-déméthylase (CYP51) [16].

Les isolats de *C. albicans* n'ont pas montré une bonne sensibilité aux azolés et surtout au fluconazole, dont le taux de résistance atteint 80%. Nos résultats corroborent ceux de Mohamadi en Iran qui avaient trouvé une fréquence de la résistance de *C. albicans* au fluconazole de 79 % [13] et de ceux de Zida qui retrouvaient 72,3 % de résistance de *C. albicans* au fluconazole [14]. L'hypothèse d'une résistance acquise est plus plausible dans cette situation. En effet, *C. albicans* étant l'espèce majoritairement isolée dans les cas de candidoses vulvo-vaginales, l'usage intensif du fluconazole, médicament antifongique de première intention, aurait entraîné une sélection des souches résistantes à cet antifongique [10].



Analyse facteurs associés aux candidoses vulvovaginales au cours de l'IRC

Le stade évolutif de la maladie rénale chronique, souvent cité comme un facteur favorisant la survenue des candidoses vulvovaginales, n'était pas statistiquement associé à une fréquence élevée au cours de notre travail ($p = 0,60$). Il en est de même pour d'autres facteurs tel que le type de sous-vêtement habituellement utilisé, qui ne présentait aucun lien statistique avec la fréquence des candidoses vulvovaginales dans notre étude. La taille réduite de l'échantillon pourrait être un facteur explicatif de l'absence de ce lien statistique avec ces facteurs souvent décrits comme associés à la fréquence des candidoses vulvovaginales. Des études prospectives de plus grandes envergures pourraient être nécessaires pour la recherche des facteurs associés, pour une lutte efficace contre leur émergence sur le terrain d'IRC.

Conclusion

Notre étude a permis le renforcement de la base des données existantes sur les vulvovaginites fongiques au CHUSS de Bobo-Dioulasso. La fréquence des candidoses vulvo-vaginales chez les femmes suivies pour IRC et hémodialysées du CHUSS est élevée et comparable à celle de la population générale de femmes au Burkina Faso. *Candida albicans* et *Candida krusei* ont été les principales espèces responsables de cette mycose.

Le stade évolutif de la maladie rénale n'a pas été identifié comme un facteur de risque supplémentaire au cours de notre travail. En raison de leur grande activité antifongique, la nystatine et l'amphotéricine B pourraient servir pour le traitement des vulvo-vaginites fongiques en générale et en particulier chez les patientes hémodialysées ou suivies pour IRC. Cependant, la toxicité rénale et le coût élevé de l'amphotéricine B limitent son utilisation dans cette population. D'où la nécessité de rechercher et de prévenir les facteurs contribuant à l'émergence de la résistance aux antifongiques sur ce terrain.

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Contribution des auteurs

Tous les auteurs ont participé soit à la conduite de ce travail soit à la rédaction ou la révision des versions successives du projet de publication.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Professeur SOME Der Adolphe, gynécologue au CHUSS ainsi que tout le personnel du laboratoire de parasitologie-mycologie et celui de néphrologie-dialyse du CHUSS pour leurs implications et facilitations tout au long de l'étude et dans la prise en charge des patientes.

REFERENCES

1. Sobel J. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007 ; 369(9577) : 1961-71
2. Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. *Euro J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2006; 126(1): 121-5
3. Konaté A, Yavo W, Kassi F, Djohan V, Angora E, Barro Kiki P et al. Aetologies and contributing factors of vulvovaginal candidiasis in Abidjan (Ivory coast). *J Mycol Med*. 2014; 24(2): 93-9
4. Oguyme-Hounto A, Adisso S, Djamal J, Sanni R, Amangbegnon R, Biokou-Bankole, et al. Place of vulvovaginal candidiasis in the lower genital tract infections and associated risk factor among women in Benin. *J. Mycol Med*. 2014, 24(2): 100-5
Djohan V, Angora E, Vanga-Bosson A, Konaté A, Kassi F, Yavo W et al. In vitro susceptibility of vaginal *candida albicans* to antifungal drugs in Abidjan (Ivory Coast). *J mycol Med*. 2012; 22(2): 129-33
5. Sanou I, Millogo-Traoré F, Bicaba I, Touré B, Soudré F. Etiology of vaginal infections in Ouagadougou (Burkina Faso). *Med Sante Trop*. 2014; 24(4): 430-1
6. Sangaré I, Sirima C, Bamba S, Zida A, Cissé M, Bazié W et al. Prevalence of vuvovaginal candidiasis in pregnancy at three health centers in Burkina Faso. *J Mycol Med*. 2018; 28(1): 186-92
7. Ritcher S, Galsk R, Messer S, Hollis R, Diekeme D, Pfaller M. Antifungal succceptibility of vaginal *candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(5): 2155-62



8. Karou S, Djigma F, Sagna T, Nadembega C, Zeba M, Kabre A et al. Antimicrobial resistance of abnormal vaginal discharges microorganisms in Ouagadougou, Burkina Faso. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012; 2(4): 294-7
9. Olowe A, Makanjuola O, Olowe R, Adekanle D. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, trichomoniasis and bacterial vaginosis among pregnant women receiving antenatal care in Southwestern Nigeria. *Eur J Microbiol Immunol.* 2014; 4(4): 193-7
10. Benchellal M, Guelzim K, Lemkhente Z, Jamili H, Dehainy M, Moussouani D et al Vulvovaginal candidiasis in the Military Teaching Hospital Mohammed the fifth (Morocco), *J. Mycol Med.* 2011, 21(2): 106-12
11. Kandeel A, Elmitwalli A. Prevalence, Risk Factors and Antifungal Susceptibility of Vulvovaginal Candidiasis among Saudi Females. *Egypt J Med Microbiol.* 2017; 26(2): 47-52
12. Mohamadi J, Havasian M, Panahi J, Pakzad I. Antifungal drug resistance pattern of *Candida* spp isolated from vaginitis in Ilam-Iran during 2013-2014. *Bioinformation.* 2015; 11(4): 203-6
13. Zida A, Yacouba A, Bamba S, Sangare I, Sawadogo M, Guiguemde T et al. In vitro susceptibility of *Candida albicans* clinical isolates to eight antifungal agents in Ouagadougou (Burkina Faso). *J Mycol Med.* 2017; 27(4): 469-475
14. Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Vulvovaginal candidiasis: Risk factors and clinical and mycological characteristics. *J Mycol Medical.* 2010; 20(1): 36-41
15. Fukuoka T, Johnston D, Winslow C, de Groot M, Burt C, Hitchcock C et al. Genetic Basis for Differential Activities Fluconazole and Voriconazole against *Candida Krusei*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003; 47(4): 1213-9
16. Do N. A, Dao N. H, Tran V. T, Vu N D, Vu T S, Nguyen V L et al. Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 523. doi: 10.1186/s12879-021-06192