

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

18 novembre 2020

715

PNEUMOLOGIE

COVID-19, WHAT ELSE ?

Approche diagnostique de la dyspnée chronique chez l'adulte

Physiopathologie et traitement de la toux

Polluants environnementaux et système respiratoire

Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique

Dépistage du cancer pulmonaire: Qui? Comment? Quand?

Buyers' club: une alternative pour l'accès au traitement?

Médiateurs de l'aspirine dans l'arsenal anticancéreux

Volume 16, 2193-2236
ISSN 1660-9379

M.H.
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS



FASENRA® VISE LE ZÉRO

0 éosinophile^{2,3}
74 % avaient **0** exacerbation^{*,4}
52 % avaient **0** corticostéroïdes oraux⁵



Connect 360°
Service aux patients

Fasenra®
(Benralizumab) Injection
sous-cutanée 30 mg

Références: * Patients des études antérieures (SIROCCO et CALIMA), qui poursuivaient la posologie Q8W pendant la période d'évaluation de 56 semaines. **1.** Information professionnelle, www.swissmedic.ch. **2.** Nair P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; Supplementary Appendix. **3.** Tan L et al. Benralizumab: a unique IL-5 inhibitor for severe asthma. *J Asthma Allergy* 2016; 9: Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: has it an advantage over its competitors: 71–81. **4.** Busse WW et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(1): 46–59. **5.** Nair P et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med* 2017; 376: 2448–2458.

Fasenra®, solution pour injection sous-cutanée **C:** Benralizumab, 1 ml à 30 mg; liste B. **I:** Adjuvant à la thérapie d'entretien chez le patient adulte à partir de 18 ans avec asthme à éosinophilie sévère caractérisé par les critères suivants: au moins deux exacerbations au cours des 12 derniers mois sous thérapie standard actuelle (corticothérapie inhalée à hautes doses plus bronchodilatateurs de longue durée d'action) et/ou nécessité d'un traitement par corticostéroïdes systémiques; numération des éosinophiles sanguins $\geq 0,3$ G/litre (correspond à ≥ 300 cellules/ μ l). **P:** 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 4 semaines, à partir de la semaine 8: 30 mg par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. **CI:** Hypersensibilité. **PR:** exacerbations aiguës de l'asthme, l'arrêt brutal des corticostéroïdes est déconseillé, il convient de traiter les patients atteints d'infestations helminthiques avant l'instauration du traitement. **IA:** Aucune. **EI:** Fréquents: céphalées, pharyngite, fièvre, réactions au site d'injection, réactions d'hypersensibilité. Occasionnel, rare, très rare: voir sous www.swissmedicinfo.ch. Mise à jour de l'information: avril 2020. Pour plus d'informations: www.swissmedicinfo.ch ou AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch.

AstraZeneca

ÉDITORIAL

- 2195 Covid-19, what else? C. Von Garnier
et P. M. Soccà

PNEUMOLOGIE

- 2198 Approche diagnostique de la dyspnée
chronique chez l'adulte. R. Messe, C. Cantero,
D. Adler et F. Lador
- 2204 Physiopathologie et traitement de la toux:
approche étiologique. A. Christe, M. Prella,
V. Schweizer et J.-P. Janssens
- 2211 Répercussion des polluants environnementaux
sur le système respiratoire chez l'adulte.
C. Rayroux, P. Gasche et J.-P. Janssens
- 2218 Pneumopathie interstitielle associée
à la sclérodémie systémique: nouveaux
développements. G. Humair, C. Daccord,
C. Beigelman-Aubry et R. Lazor
- 2224 Dépistage du cancer pulmonaire en Suisse:
Qui? Comment? Quand? A. Casutt, A. Lovis,
K. Selby, L. Noirez, S. Peters, C. Beigelman-Aubry,
T. Krueger, P. M. Soccà et C. Von Garnier

- 2197 Résumés des articles

- 2227 QCM d'autoévaluation

THÉRAPEUTIQUE

- 2228 Buyers' club : une alternative pour l'accès au
traitement ? V. Borcic, A. Calmy, S. Hurst,
Y. Jackson, F. Negro, A. Perrier, H. Wolff,
L. Getaz, A.-C. Bréchet, P. Valladores, S. Rudaz
et N. Vernaz

PERSPECTIVE

- 2232 Médiateurs de l'aspirine dans l'arsenal
anticancéreux? S. Berkcan, S. da Fonte, D. Gil,
E. Jaques, E. Oppliger, A. P. Vaudano, S. Morel
et P. Soulié

HOMMAGE

- 2234 Hommage à Jean-Yves Nau. B. Kiefer

ACTUALITÉ

- 2234 **Lu pour vous.** Être victime de violence
pendant l'enfance ou l'adolescence augmente
le risque d'un trouble psychotique à l'âge
adulte. E. Sanida
- 2235 **Carte blanche.** Affronter la justice.
M. Gennart

TRIBUNE

- 2236 Les dangers du toyotisme hospitalier.
R.-M. Jolidon

Impressum

Revue Médicale Suisse | Chemin de la Mousse 46 | CP 475, 1225 Chêne-Bourg | Tél. 022 702 93 11 | www.revmed.ch

ÉDITION

Médecine et Hygiène,
société coopérative;
www.medhyg.ch
Président du Conseil d'administration:
Pr Jean-François Balavoine
Directeur: Dr Bertrand Kiefer

RÉDACTION

Rédacteur en chef: Dr Bertrand Kiefer
Rédacteurs en chef adjoints:
Dr Gabrielle de Torrenté de la Jara,
Pr Alain Pécoud et Dr Pierre-Alain Plan
Rédacteurs: Marina Casselgn, Michael Balavoine et Stéphanie Gardier

Michael Balavoine et Stéphanie Gardier
Secrétaires de rédaction:
Chantal Lavanchy (resp.),
Joanna Szymanski et Dominique Baud
Fax rédaction: 022 702 93 55
E-mail: redaction@revmed.ch
Publicité: Michaela Kirschner (resp.)
et Jeanine Rampon
Tél. publicité: 022 702 93 41
E-mail: pub@medhyg.ch
Responsable web:
Dr Pierre-Alain Plan
E-mail: webmaster@revmed.ch
Préresse:
Frédéric Michiels (resp.),
Impression: AVD Goldach AG

ABONNEMENTS RMS
(version imprimée + internet + iPad)
Tél.: 022 702 93 11
E-mail: abonnement@revmed.ch
Suisse (CHF):
individuel: 195.-;
médecins assistants: 130.-;
étudiants: 75.-;
institutionnel: 268.- par an
(version imprimée)
Etranger (CHF): individuel: 286.-;
médecins assistants et étudiants:
198.-; institutionnel: 349.- par an
Institutions (accès électronique)
en Suisse et à l'étranger: contacter
pub@medhyg.ch

Organe officiel de la Société médicale
de la Suisse romande (www.smsr.ch)
Revue officielle de la Société suisse
de médecine interne générale
La Revue Médicale Suisse bénéficie
d'un soutien de la FMH (Fédération
des médecins suisses)

Indexée dans:
• MEDLINE/PubMed
• EMBASE/Excerpta Medica
• EMCare
• Scopus

Médecine et Hygiène édite aussi
le site de santé grand public:
www.planetesante.ch

Triple combinaison fixe extrafine¹

Pour vos patients BPCO symptomatiques*



NOUVEAU

Trimbow[®]

La seule triple combinaison fixe extrafine¹



* Traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée au cours des 12 derniers mois et non traités de façon satisfaisante par l'association d'un CSI/LABA ou par l'association d'un LABA/LAMA.

¹ Trimbow[®], information professionnelle, janvier 2020, www.swissmedicin.ch

Trimbow[®] 87/5/9, solution pour inhalation en flacon pressurisé. **C:** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 µg de dipropionate de béclométasone, 5 µg de fumarate de formotérol dihydraté et 9 µg de glycopyrronium (sous la forme de 11 µg de bromure de glycopyrronium). **I:** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes ayant présenté au moins 1 exacerbation modérée au cours des 12 derniers mois et non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action. **Po:** 2 inhalations 2 fois par jour. **Cl:** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **Préc:** Trimbow n'est pas destiné au traitement des symptômes aigus d'un bronchospasme ou d'une exacerbation. Un bronchospasme paradoxal peut survenir se traduisant par une augmentation des sibilants et de la dyspnée immédiatement après l'administration de Trimbow. Des réactions d'hypersensibilité immédiate ont été rapportées. La prudence est requise chez les patients présentant des maladies cardiovasculaires ou des troubles du rythme cardiaque, une thyrotoxicose, un diabète, un phéochromocytome ou une hypokaliémie non traitée. Risque de pneumonie. Se gargariser ou rincer la bouche après l'application du produit. **G/A:** Ne pas administrer pendant la grossesse ou l'allaitement. **El:** Fréquents: pneumonie, pharyngite, candidose orale, infections des voies urinaires, rhinopharyngite, maux de tête, dysphonie. **IA:** Éviter l'utilisation de bêtabloquants non cardiosélectifs, prudence en cas de l'utilisation simultanée de médicaments bêta-adrénergiques. **Cons:** Pharmacie: à conserver au réfrigérateur (2-8°C, 18 mois). Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Après délivrance au patient: 4 mois à température ambiante (jusqu'à 25°C). **Prés:** Emballage avec 120 et 360 doses. **Liste B.** Informations détaillées: www.swissmedicin.ch. Titulaire de l'autorisation: **Chiesi SA**. Répartiteur: **Vifor SA**, CH-1752 Villars-sur-Glâne. Mise à jour de l'information: janvier 2020.



Articles publiés
sous la direction de

**CHRISTOPHE
VON GARNIER**

Service de
pneumologie,
CHUV, Lausanne

PAOLA M. SOCCAL

Service de
pneumologie,
HUG, Genève

Covid-19, what else?

Pr CHRISTOPHE VON GARNIER et Pr PAOLA M. SOCCAL

L'année 2020 restera l'année du Covid-19. La grande majorité des pneumologues suisses est impliquée directement ou indirectement dans la prise en charge des atteintes respiratoires aiguës des patients infectés par le SARS-CoV-2. Alors même que la pandémie n'est pas encore enrayée et qu'une nouvelle vague commence, le défi consiste actuellement à faire face aux séquelles respiratoires fonctionnelles de cette pneumonie virale tout en continuant à diagnostiquer, traiter et suivre toutes les autres maladies respiratoires.

La dyspnée et la toux sont toutes deux des symptômes respiratoires cardinaux, sentinelles de nombre de maladies respiratoires et des motifs très fréquents de consultation. La dyspnée chronique est ainsi un signal d'alarme dans plus de la moitié des affections pulmonaires. Il importe donc de bien connaître et comprendre ses mécanismes, ses causes potentielles et les stratégies thérapeutiques.

Il en va de même pour la toux chronique, l'impact socio-économique est majeur. Bien que la majorité des recommandations définissent une toux chronique par une durée >4 semaines chez l'enfant et >8 semaines chez l'adulte, le manque d'une définition unanime complique l'interprétation des études épidémiologiques. La toux chronique affecte environ 10 % de la population adulte et est plus prévalente en Europe, Amérique et Océanie, qu'en Asie et Afrique. Deux tiers des patients souffrant de toux chronique sont des femmes, avec un âge de prédilection vers la soixantaine et des comorbidités associées telles que le syndrome de l'intestin irritable, l'obésité, divers syndromes neuropathiques et les causes iatrogènes médicamenteuses sous-diagnostiquées. La toux témoigne le plus souvent de l'intrusion dans le système respiratoire d'un élément extérieur, solide, liquide ou gazeux irritant. Il s'agit d'un véritable signal d'alarme du poumon, qui fait office de filtre entre l'environnement et l'organisme

humain. Et nombre de symptômes respiratoires et de pneumopathies résultent de l'effet néfaste de toxiques inhalés. Parfois intentionnellement, comme la fumée de cigarettes, de vapotage ou de tabac chauffé, mais souvent involontairement, comme l'exposition à la pollution externe (gaz, particules) ou domestique ou encore à des microbes aéroporés.

Globalement, neuf individus sur dix vivent dans des régions urbaines et sont potentiellement ainsi exposés à une importante pollution de l'air ambiant, qui est la neuvième cause de mortalité cardiopulmonaire. L'exposition aux particules, à l'ozone et à l'oxyde d'azote est associée à une exacerbation de la

BPCO et de l'asthme, du cancer pulmonaire et des infections respiratoires, surtout dans les populations susceptibles à statut socio-économique bas, ainsi que chez les enfants et les personnes âgées. La pollution de l'air a un impact sur la santé pulmonaire et nécessite un engagement poli-

tique global afin d'éviter une aggravation de la qualité de l'air.

Parmi les réactions connues du poumon, on peut alors observer des destructions de tissu comme dans l'emphysème résultant le plus souvent d'un tabagisme, ou des réactions inflammatoires parfois démesurées (infections virales telles que le Covid) pouvant potentiellement conduire à une cicatrisation plus ou moins harmonieuse, avec ou sans restitution totale ou partielle de la fonction respiratoire, voire l'évolution pour certaines atteintes vers une cascade cellulaire et moléculaire non totalement élucidée conduisant à une réaction fibrosante ou une réelle fibrose pulmonaire avec perte fonctionnelle irréversible, comme cela peut aussi être le cas dans les pneumopathies interstitielles liées aux maladies auto-immunes. Dans d'autres cas, la réaction pulmonaire enclenchera des processus oncogéniques conduisant à terme à la

**LE DÉFI CONSISTE
À FAIRE FACE AUX
SÉQUELLES
RESPIRATOIRES
DE CETTE PNEU-
MONIE VIRALE**

survenue d'une néoplasie pulmonaire, première cause de décès par cancer.

Ainsi, pour la vaste majorité des atteintes pulmonaires résultant d'éléments acheminés dans les poumons depuis l'environnement, les mesures de prévention, qu'il s'agisse de prévention du tabagisme ou de stratégies visant à diminuer la pollution ambiante (externe ou domestique), vont jouer un rôle capital et déterminant pour la bonne santé respiratoire.

Pour certaines maladies, comme la BPCO et le cancer pulmonaire (dont l'incidence augmente à l'échelle mondiale), il importe, en raison de leur association avec des taux de mortalité élevés, qu'elles soient identifiées et prises en charge précocement. Les cancers pulmonaires sont ainsi associés dans > 80% des cas au tabac, raison pour laquelle il importe d'insister sur la prévention du tabagisme et de bien jauger l'impact des programmes de dépistage en Suisse.

Le cancer pulmonaire est la cause la plus fréquente de décès dû à un cancer chez la femme et l'homme, tuant environ 3200 personnes annuellement en Suisse. La raison principale de cette mortalité élevée est une phase clinique prolongée asymptomatique et l'association fréquente d'une BPCO concomitante, raison pour laquelle il n'y a qu'un tiers de patients qui sont opérables et traitables à but curatif au moment du diagnostic de cancer. Par conséquent, l'identification de la population à risque et un dépistage efficace pour un diagnostic précoce sont d'une importance

capitale. Sous réserve d'un soutien politique approprié, les mesures de prévention d'exposition au tabac sont déterminantes, mais prendront plusieurs décennies à montrer leur efficacité en raison de la latence connue de l'oncogenèse du cancer pulmonaire. De grandes études randomisées récentes ont démontré que la mortalité liée au cancer pulmonaire peut être diminuée par des scans thoraciques à bas dosage. En Suisse, un groupe de travail interdisciplinaire évalue la faisabilité d'introduire un programme de dépistage et devra affronter plusieurs questions encore ouvertes, comme l'implication de la médecine de premier recours, la définition de la population-cible, le dépistage concomitant de BPCO par spirométrie, l'intégration du sevrage tabagique, l'analyse coût-bénéfice et les modalités appropriées pour un programme de dépistage en Suisse.

En guise de conclusion, il est primordial, pour maintenir un contrôle optimal des atteintes pulmonaires chroniques et diminuer le risque d'atteinte sévère lors du Covid-19, d'agir massivement au niveau de la prévention en préservant la qualité de l'air et d'éviter les exacerbations par une hygiène respiratoire rigoureuse et le respect des gestes barrière éprouvés. Dans ce contexte, le rôle de la médecine de premier recours dans la prévention par l'administration des vaccins contre le pneumocoque et le virus de la grippe prend une importance toute particulière.

**L'IDENTIFICATION
DE LA POPULATION
À RISQUE ET UN
DÉPISTAGE
EFFICACE SONT
D'UNE IMPORTANCE
CAPITALE**

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 2224-6

Dépistage du cancer pulmonaire en Suisse: Qui? Comment? Quand?

A. Casutt, A. Lovis, K. Selby, L. Noirez, S. Peters, C. Beigelman-Aubry, T. Krueger, P. M. Soccal et C. Von Garnier

Les sociétés savantes encouragent le développement de programmes nationaux de dépistage du cancer pulmonaire par CT-scan thoracique low-dose. En Suisse, le groupe de travail interdisciplinaire Swiss Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) s'emploie à la mise en œuvre d'un tel projet. Néanmoins, de nombreuses questions demeurent encore ouvertes, portant sur le financement d'un tel programme, le Number Needed to Screen idéal, la définition des «cas positifs» et l'intégration optimale des mesures de sevrage tabagique. Le concept de décision médicale partagée servira de modèle pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage. Des projets pilotes guidés par le CH-LSIG pourraient permettre d'identifier la stratégie la plus performante afin d'implémenter un programme fondé sur les preuves.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2211-6

Répercussion des polluants environnementaux sur le système respiratoire chez l'adulte

C. Rayroux, P. Gasche et J.-P. Janssens

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au système respiratoire en relation avec la pollution. L'exposition aux polluants atmosphériques provoque des effets à court terme, suite à une exposition à un pic de pollution, et des effets à long terme: déclin de la fonction pulmonaire et développement de pathologies chroniques. Cet article explore l'impact des différents polluants atmosphériques sur la BPCO, l'asthme ainsi que le cancer pulmonaire. Les conséquences de la pollution domestique sur le système respiratoire ainsi que l'impact de la pollution atmosphérique sur l'effort physique seront également abordés.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2204-10

Physiopathologie et traitement de la toux: approche étiologique

A. Christe, M. Prella, V. Schweizer et J.-P. Janssens

La toux chronique est un symptôme fréquent dans la consultation de tout médecin généraliste. Elle peut être idiopathique ou refléter une maladie chronique. La toux peut aussi devenir excessive, survenant en réponse à des stimuli qui n'occasionnent pas de toux à l'état normal. Cette entité est désignée comme syndrome d'hypersensibilité à la toux. Son traitement implique l'utilisation de substances neuromodulatrices qui ciblent spécifiquement cette hypersensibilité, tout en maintenant intact le réflexe de toux, essentiel à la protection des voies aériennes. Cet article vise à présenter les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la toux chronique, la démarche diagnostique initiale que ce symptôme nécessite et les traitements antitussifs disponibles ou en développement.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2198-203

Approche diagnostique de la dyspnée chronique chez l'adulte

R. Messe, C. Cantero, D. Adler et F. Lador

La dyspnée est un symptôme qui résulte d'une interaction complexe entre de multiples mécanismes incomplètement élucidés à l'heure actuelle. Elle est fréquemment rencontrée en médecine de premier recours et elle est considérée comme chronique si elle dure plus d'un mois. Dans 85% des cas, la cause est une pathologie cardiorespiratoire. Elle est à elle seule un prédicteur de morbidité et de mortalité important, impactant sensiblement la qualité de vie du patient. Les étiologies sont multiples. En cas de dyspnée chronique d'étiologie indéterminée, les explorations fonctionnelles respiratoires et un test d'effort cardiopulmonaire aident à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la dyspnée et permettent ainsi d'affiner le diagnostic.

Rev Med Suisse 2020; 16: 2218-23

Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique: nouveaux développements

G. Humair, C. Daccord, C. Beigelman-Aubry et R. Lazor

La pneumopathie interstitielle est une complication fréquente de la sclérodermie, dont elle est devenue ces dernières années la première cause de mortalité. Elle survient principalement durant les cinq premières années suivant le diagnostic de sclérodermie. Divers facteurs de risque sont associés à sa survenue, dont la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) et la forme cutanée diffuse de sclérodermie. La présentation radio-pathologique la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle non spécifique, suivie de la pneumopathie interstitielle commune. Le traitement immunosuppresseur classique de la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie est en évolution, des études récentes suggérant l'efficacité de traitements biologiques comme le rituximab et le tocilizumab, et de médicaments antifibrotiques comme le nintédanib.

Approche diagnostique de la dyspnée chronique chez l'adulte

Dr ROMAIN MESSE^a, Dre CHLOÉ CANTERO^a, Dr DAN ADLER^a et Dr FRÉDÉRIC LADOR^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2198-203

La dyspnée est un symptôme qui résulte d'une interaction complexe entre de multiples mécanismes incomplètement élucidés à l'heure actuelle. Elle est fréquemment rencontrée en médecine de premier recours et elle est considérée comme chronique si elle dure plus d'un mois. Dans 85% des cas, la cause est une pathologie cardiorespiratoire. Elle est à elle seule un prédicteur de morbidité et de mortalité important, impactant sensiblement la qualité de vie du patient. Les étiologies sont multiples. En cas de dyspnée chronique d'étiologie indéterminée, les explorations fonctionnelles respiratoires et un test d'effort cardiopulmonaire aident à une meilleure compréhension de la physiopathologie de la dyspnée et permettent ainsi d'affiner le diagnostic.

Diagnostic approach to chronic dyspnea in adults

Dyspnea is a symptom resulting from a complex interaction between multiple mechanisms that are not fully understood to this day. Chronic dyspnea is defined as dyspnea lasting more than one month and this symptom is commonly seen in primary care. Cardio-respiratory pathologies account for approximately 85% of all cases of dyspnea. Dyspnea significantly impacts the quality of life of the affected patients and is a good predictor of morbidity and mortality. Chronic dyspnea is challenging, especially when the etiology is unclear. Performing pulmonary function tests (PFTs) and a cardio-pulmonary exercise test (CPET) allows to better understand the pathophysiology of the dyspnea in order to guide the diagnosis.

INTRODUCTION

L'American Thoracic Society (ATS), en 2012, a défini la dyspnée comme étant une expérience subjective d'inconfort respiratoire, caractérisée par des sensations qualitativement distinctes et d'intensité variable.¹ Cette expérience dépend de nombreux facteurs physiologiques, mais également psychologiques et sociaux. Elle induit des réponses secondaires physiologiques et comportementales.¹

La dyspnée chronique est définie comme une dyspnée qui dure plus d'un mois. Les étiologies sont énumérées dans le **tableau 1**.² L'asthme, la BPCO et l'insuffisance cardiaque représentent 85% des cas.

Cet article fait le point sur la physiopathologie de la dyspnée, ainsi que sur la conduite clinique à suivre face à ce symptôme qui motive de nombreuses consultations en médecine de premier recours ou chez le spécialiste.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Jusqu'à 25% des patients de plus de 70 ans expérimentent cette sensation dans les études populationnelles.³ Plusieurs études estiment que le motif de dyspnée chronique représente environ 2,5% des consultations chez le médecin de famille et environ 8,4% des admissions aux services des urgences.⁴ Dans les consultations spécialisées ambulatoires, on estime que la dyspnée chronique représente 15-50% des motifs de consultation en cardiologie et 60% en pneumologie.²

La dyspnée est un excellent marqueur de qualité de vie et de mortalité, notamment dans l'insuffisance cardiaque, la BPCO et l'hypertension pulmonaire. Dans les deux premiers cas, elle est un meilleur marqueur de mortalité que la douleur angineuse et le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS).⁵⁻⁷

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES

La dyspnée est une expérience subjective. Elle ne peut donc par définition être caractérisée que par le sujet qui en souffre.¹ Au-delà de l'intensité mesurable d'une dyspnée (par exemple avec une échelle visuelle analogique), on distingue de multiples sensations respiratoires différentes:

- La sensation d'effort/de travail respiratoire (increased effort/work of breathing en anglais) liée à une altération de la pompe ventilatoire. Ces conditions sont retrouvées en cas d'atteinte musculaire respiratoire, d'augmentation des résistances des voies aériennes ou de diminution de la compliance pulmonaire.
- La sensation de soif d'air (air hunger), sensation très désagréable à type de suffocation et de manque d'air, en lien avec une augmentation de la commande ventilatoire centrale. Un facteur déclenchant peut être l'hypercapnie, en lien avec une augmentation de l'espace mort physiologique par exemple.
- L'oppression ou serrement thoracique (chest tightness) se manifestant principalement lors d'un épisode de bronchoconstriction (typiquement exacerbation d'un asthme).

Ces sensations peuvent néanmoins être intriquées et varier au cours du temps sous l'influence de multiples facteurs internes et externes.^{1,8} Par analogie avec la douleur, il est possible d'évaluer la dyspnée grâce à des échelles uni- ou multidimensionnelles. Les échelles unidimensionnelles évaluent l'intensité de la perception sensorielle en lien avec la dyspnée (échelle visuelle analogique et échelle de Borg

^aService de Pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
romain.messe@hcuge.ch | chloe.cantero@hcuge.ch | dan.adler@hcuge.ch
frederic.lador@hcuge.ch

TABEAU 1 Diagnostics différentiels de la dyspnée chronique

^a 1. Pneumopathies interstitielles de cause connue: maladie auto-immune, connectivite, maladie inflammatoire chronique de l'intestin, pneumopathie médicamenteuse ou toxique, postinfectieuse, postradique, post-transplantation (allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, organes solides), pneumoconiose (silicose, asbestose, béryllose), pneumopathie d'hypersensibilité. 2. Pneumopathies interstitielles idiopathiques: fibrose pulmonaire idiopathique, pneumopathie interstitielle non spécifique, pneumopathie interstitielle desquamative, pneumopathie interstitielle associée à la bronchiolite respiratoire, pneumopathie interstitielle aiguë, pneumopathie organisée cryptogénique, pneumopathie interstitielle lymphoïde, fibroélastose pleuroparenchymateuse. 3. Pneumopathies interstitielles granulomateuses, par exemple: sarcoïdose. 4. Pneumopathies interstitielles rares, par exemple: lymphangioléiomyomatose, maladies pulmonaires hyperéosinophiliques, amyloïdose pulmonaire, histiocytose pulmonaire à cellules de Langerhans; ^b 1. Hypertension artérielle pulmonaire. 1'. Maladie veino-occlusive pulmonaire et/ou hémangiomatose capillaire pulmonaire. 2. Hypertension pulmonaire due aux affections cardiaques gauches. 3. Hypertension pulmonaire due aux maladies respiratoires et/ou à l'hypoxémie. 4. Hypertension pulmonaire postembolique chronique. 5. Hypertension pulmonaire d'étiologie indéterminée et/ou sur mécanismes multifactoriels.

Système	Type d'atteinte	Diagnostic possible
Pulmonaire	Voies aériennes hautes	Sténose ou obstruction trachéale (intrinsèque ou extrinsèque), rhinite postérieure, obstruction nasale, paralysie ou dysfonction des cordes vocales, trachéobronchomégalie (syndrome de Mounier-Kuhn)
	Voies aériennes basses	BPCO, asthme, bronchiectasies, bronchiolite, mucoviscidose, obstruction bronchique (intrinsèque ou extrinsèque), aspergillose bronchopulmonaire allergique, trachéobronchomalacie
	Interstitielle	Pneumopathies interstitielles ^a , lymphangite carcinomateuse, congestion vasculaire, infection
	Alvéolaire	Emphysème (exposition toxique, déficit en alpha-1-antitrypsine), protéinose alvéolaire pulmonaire, carcinome bronchoalvéolaire, lymphome pulmonaire primitif, pneumonie lipidique, microlithiase alvéolaire, maladie des anticorps antimembrane basale glomérulaire
	Vasculaire	Hypertension pulmonaire ^a , malformation artérioveineuse pulmonaire (télangiectasie hémorragique héréditaire-maladie de Rendu-Osler), hypertension portopulmonaire, syndrome hépatopulmonaire, vascularites pulmonaires (granulomatose éosinophilique avec polyangéite, polyangéite microscopique, granulomatose avec polyangéite)
	Restrictive (extrinsèque)	Épanchement pleural, mésothéliome pleural, asbestose pleurale, obésité, cyphoscoliose, pectus excavatum, grossesse, ascite, paralysie ou parésie diaphragmatique
Cardiaque	Rythmique	Fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie
	Myocardique	Maladie coronarienne, insuffisance cardiaque chronique à fonction systolique préservée ou diminuée
	Péricardique	Péricardite restrictive/constrictive, épanchement péricardique
	Valvulaire	Insuffisance ou sténose aortique, mitrale, pulmonaire et/ou tricuspidienn
	Congénitale	Shunt intracardiaque, syndrome d'Eisenmenger
Neuromusculaire	Neurologique	Atteinte de la moelle épinière et/ou du tronc cérébral: traumatisme, compression, syndrome post-poliomyélite, maladie démyélinisante (sclérose en plaques); paralysie/parésie uni- ou bilatérale du nerf phrénique, polyneuromyopathie des soins intensifs, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de Guillain-Barré, myasthénie grave, toxicité médicamenteuse (botulisme), syndrome paranéoplasique, maladies extrapyramidales
	Musculaire	Myopathie mitochondriale, dystrophie musculaire, polymyosite/dermatomyosite, déconditionnement (diagnostic d'exclusion)
Gastro-intestinal		Maladie de reflux gastro-œsophagien, aspiration chronique
Métabolique		Anémie, acidose métabolique, insuffisance rénale chronique, cirrhose avec ascite, maladie thyroïdienne, obésité (diagnostic d'exclusion)
Psychologique		Respiration dysfonctionnelle, trouble anxiodépressif, trouble somatoforme, douleur

modifiée), néanmoins elles n'évaluent pas le type de sensation respiratoire, la composante affective et l'impact de la dyspnée. Les outils comme le Dyspnea-12 et le Multidimensional Dyspnea Profile comblent désormais cette lacune.⁹

NEUROPHYSIOLOGIE DE LA DYSPNÉE

La compréhension moderne de la dyspnée est illustrée par un modèle en **figure 1** qui intègre le système limbique et la composante affective de la dyspnée.

ANAMNÈSE ET EXAMEN PHYSIQUE

L'anamnèse et l'examen physique sont peu spécifiques mais permettent de poser un diagnostic dans 66% des cas à la consultation de pneumologie.¹⁰ Ils sont donc indispensables pour orienter les investigations.

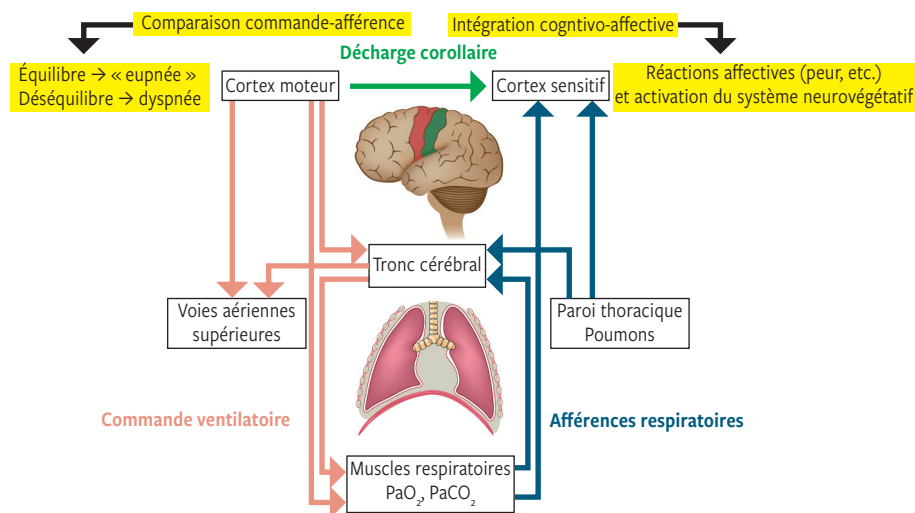
Dès cette étape, une étiologie rare mais stéréotypée peut être évoquée. Le syndrome platypnée-orthodéoxie associe une dyspnée de repos à la station debout/assise et une désaturation. Ce syndrome correspond à un shunt vrai, intracardiaque ou non (foramen ovale perméable, syndrome hépatopulmonaire...). Un test de recherche de shunt et une échographie de contraste permettent alors de confirmer cette hypothèse diagnostique.¹¹

INVESTIGATIONS COMPLÉMENTAIRES D'UNE DYSPNÉE CHRONIQUE

L'exploration d'une dyspnée chronique inexpliquée est un processus nécessitant une systématique, compte tenu de l'étendue du diagnostic différentiel. Une approche multidisciplinaire, basée sur la physiologie, est donc souhaitable. L'algorithme proposé dans la **figure 2** serait alors un support flexible pour le raisonnement clinique.

FIG 1 Représentation schématique des déterminants possibles des sensations respiratoires

Mécanismes de la dyspnée: l'activation des muscles respiratoires est le résultat de l'intégration par les motoneurones des commandes motrices du tronc cérébral et du cortex moteur. Les mouvements d'air et de la cage thoracique produisent un feedback afférent, qui est à son tour transmis au cortex moteur et somatosensoriel. La comparaison entre la décharge corollaire (une copie de la commande motrice envoyée au cortex somatosensoriel) et les afférences de la périphérie qui en résultent peut donner lieu à un «mismatch» à l'origine de la composante sensorielle de la dyspnée. Il y a réellement «dyspnée» quand le cortex limbique associe une composante affective négative à la sensation respiratoire. La composante affective de la dyspnée impliquera une interaction complexe entre les expériences de dyspnée déjà vécues et l'environnement.



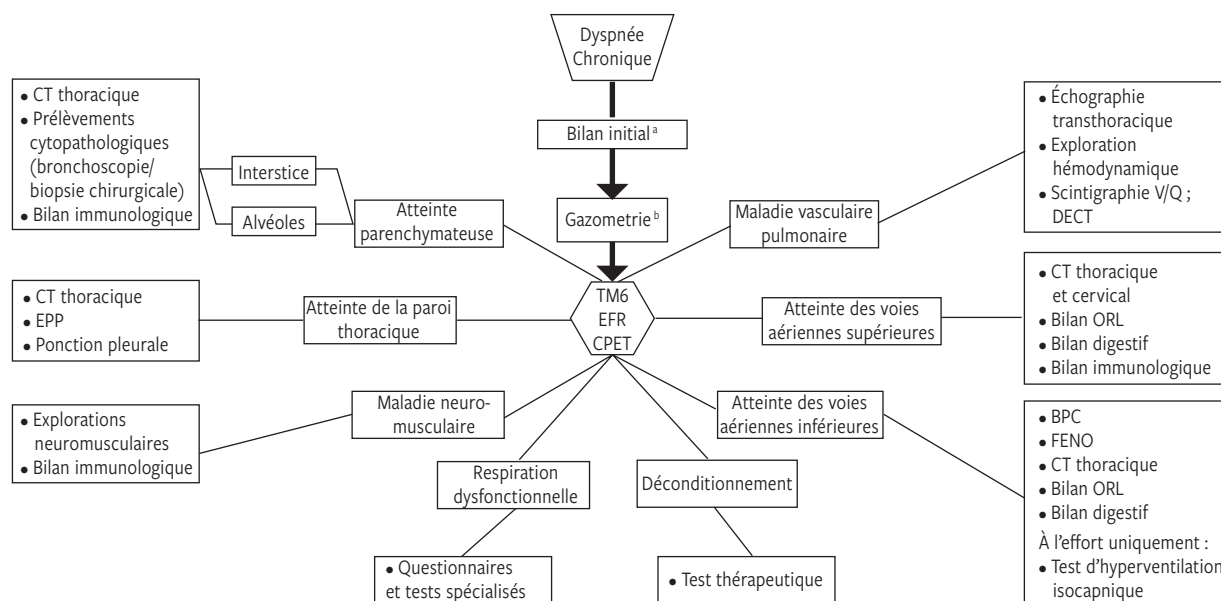
(Adaptée de réf. 25).

FIG 2 Exploration d'une dyspnée chronique d'étiologie indéterminée

Proposition d'une démarche diagnostique.

^a Bilan initial: formule sanguine complète, chimie sanguine, glucose, TSH, facteur natriurétique (NT-proBNP ou BNP), ECG, radiographie du thorax; ^b Gazométrie: gazométrie artérielle au repos à l'air ambiant.

BPC: bronchoprovocation challenge; CPET: Cardiopulmonary Exercise Test; DECT: Dual Energy Computer Tomography; EFR: explorations fonctionnelles respiratoires; EPP: échographie pleuroparenchymateuse; FENO: fraction exhalée du monoxyde d'azote; gazométrie: gazométrie artérielle à l'air ambiant au repos; scintigraphie V/Q: scintigraphie ventilation/perfusion; TM6: test de marche de 6 minutes.



Le bilan initial comprend des examens de réalisation facile en soins primaires. En plus d'une formule sanguine complète, la prise de sang comporte la chimie sanguine, un dosage du glucose, de la TSH et du facteur natriurétique (Brain

Natriuretic Peptide (BNP) ou fragment N-terminal du proBNP (NT-proBNP)). Un ECG et une radiographie du thorax à la recherche d'une anomalie pleuroparenchymateuse, d'une déformation de la cage thoracique non détectée à l'examen

TABLEAU 2

Différentes sources d'afférences respiratoires

	Localisation	Stimulation	Effet
Chémorécepteurs			
Chémorécepteurs centraux	Bulbe rachidien (medulla oblongata)	Sensible à l'hypercapnie via les ions H^+	Augmentation de la ventilation
Chémorécepteurs périphériques	Corps carotidiens et aortiques	Sensible à l'hypoxémie, l'hypercapnie et l'acidose	Augmentation de la ventilation
Mécanorécepteurs			
Organes tendineux de Golgi et fuseaux neuromusculaires	Paroi thoracique (muscles, tendons)	Sensible aux variations de longueur et à la tension appliquée aux muscles	Informations sur la longueur, la tension et le déplacement des muscles
Récepteurs médiés par le nerf vague			
Récepteur à l'étirement (à adaptation lente)	Arbre trachéobronchique et parenchyme pulmonaire	Sensible aux variations de pression transpulmonaire (inflation pulmonaire)	Contrôle du volume pulmonaire
Récepteur à l'irritation (à adaptation rapide)	Arbre trachéobronchique et parenchyme pulmonaire	Sensible à l'irritation mécanique et chimique, le collapsus, l'inflation et la déflation rapide	Bronchoconstriction et toux
Fibres C des voies aériennes supérieures	Voies aériennes supérieures	Sensible à l'irritation et au froid	Toux, éternuement
Fibres C pulmonaires (récepteurs J)	Paroi alvéolaire	Sensible à l'augmentation du volume liquidien interstitiel	Tachypnée à faibles volumes courants

clinique, d'une cardiomégalie ou d'une atteinte diaphragmatique, sont également proposés. L'efficacité diagnostique de ce bilan initial chez des patients issus de soins primaires reste toutefois inférieure à 40% en y associant la spirométrie.¹²

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) représentent ensuite une étape indispensable. Elles déterminent la capacité ventilatoire. La spirométrie permet de rechercher un trouble ventilatoire obstructif ou de suggérer un trouble ventilatoire restrictif. L'analyse des données se fait selon le Z-score, mesurant la distance (écart type) de la norme. Une valeur est à considérer comme normale si elle se situe entre -1,64 et +1,64 Z-score.¹³ La spirométrie permet également d'orienter le diagnostic vers une atteinte des voies aériennes supérieures, grâce à l'analyse de la courbe débit-volume. L'étude des volumes pulmonaires statiques se fait par la pléthysmographie et permet de confirmer un trouble ventilatoire restrictif ou de démontrer la présence d'un piégeage gazeux statique ou d'une distension. L'étude de la capacité de transfert du monoxyde de carbone (DLCO) permet l'évaluation de l'échangeur gazeux. Ces paramètres peuvent être abaissés isolément dans les atteintes vasculaires pulmonaires, mais également en cas d'atteintes interstitielles et/ou alvéolaires. Une gazométrie artérielle à l'air ambiant, tout comme le test de marche de 6 minutes, explore la ventilation, l'hématose et, pour le dernier, l'adaptation cardiovasculaire ainsi que la capacité fonctionnelle à l'effort.¹³

Le second examen indispensable est le test d'effort cardiopulmonaire ou Cardiopulmonary Exercise Test (CPET). Il consiste en une augmentation progressive de l'intensité de l'exercice physique jusqu'à l'apparition de symptômes ou de signes limitants. La ventilation totale (VE), la consommation d'oxygène (O_2) (VO_2) et la production de dioxyde de carbone (CO_2) (VCO_2) sont les principales valeurs mesurées en continu. Dans le cadre d'une dyspnée inexpliquée, la mesure des capacités inspiratoires durant l'exercice est un outil utile pour l'exploration d'une distension dynamique.¹⁴

En fonction de l'orientation étiologique, une mesure de la ventilation maximale volontaire, la mesure sériée du VEMS posteffort à la recherche d'arguments pour une bronchoconstriction induite à l'exercice, peut être réalisée. En cas de suspicion de respiration dysfonctionnelle, une évaluation du débit respiratoire, de la fréquence et du volume courant au repos, et un monitoring de la concentration téléexpiratoire du CO_2 en fin d'effort, peuvent également apporter des arguments physiologiques pour expliquer l'étiologie.¹⁵

Le CPET fournit une évaluation physiologique globale à l'exercice via l'intégration de la réponse des systèmes respiratoire, cardiaque, musculosquelettique et neuropsychologique (tableau 3).¹⁶ De plus, l'analyse de la réponse qualitative de la dyspnée au cours d'un CPET permet également de détecter le ou les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.¹⁴ Bien que particulièrement complet, le CPET présente un pouvoir discriminant parfois insuffisant.¹⁷

Suite au bilan précédent, des hypothèses diagnostiques peuvent être émises. Elles nécessitent alors des investigations spécialisées pour permettre une confirmation.

D'un point de vue pneumologique, différents tests sont disponibles et sont résumés dans la figure 2.

Le test de bronchoprovocation, habituellement réalisé avec la méthacholine, est utile au diagnostic d'asthme. Cet examen peut aussi être proposé chez un patient sous traitement de fond, mais qui n'a jamais eu de diagnostic confirmé.¹⁸⁻²⁰ Parmi les tests de provocation bronchique, l'hyperventilation isocapnique est le test considéré comme le plus fiable pour le diagnostic d'une bronchoconstriction induite par l'effort.²¹

La mesure du monoxyde d'azote (NO) exhalé (fraction exhalée du NO (FENO)) est une méthode quantitative, simple et non invasive de mesure de l'inflammation des voies respiratoires.

TABLEAU 3

Pattern de réponse
cardiopulmonaire à l'effort

FC: fréquence cardiaque; MVV: ventilation maximale volontaire; N: normal; O₂: oxygène; P(A-a)O₂: différence alvéolo-artérielle de l'oxygène; PaO₂: pression partielle en oxygène; V: variable; VCO₂: consommation de dioxyde de carbone; VD/VT: rapport espace mort sur volume courant; VE: ventilation minute; VO₂ max: consommation maximale d'oxygène; ↑: augmentation par rapport à un individu sain; ↓: diminution par rapport à un individu sain.

^a Atteinte pulmonaire parenchymateuse: BPCO et PID: pneumopathie interstitielle diffuse.

Paramètres/ pattern de réponse	Insuffi- sance cardiaque	Atteinte pulmo- naire parenchy- mateuse ^a	Maladie vasculaire pulmo- naire	Décondi- tionne- ment
VO ₂ max	↓	↓	↓	↓
Seuil ventilatoire	↓	N/ ↓	↓	N/ ↓
FC maximale	V	N/ ↓	N/ ↓	N/ ↓
Pouls d'O ₂	↓	N/ ↓	↓	↓
(VE/MVV) × 100	N/ ↓	↑	N	N
VE/VCO ₂	↑	↑	↑	N
VD/VT	↑	↑	↑	N
PaO ₂	N	V	↓	N
P(A-a)O ₂	N	V/ ↑	↑	N

(Adapté de réf. 16).

Le CT thoracique est utile pour connaître l'étiologie de la dyspnée, bien que peu d'études aient évalué sa place dans la dyspnée chronique. Les modalités d'imagerie sont à discuter en fonction de la situation clinique.

L'évaluation des muscles respiratoires et des voies aériennes supérieures peut se faire au moyen de différents tests, qui évaluent la force développée par les muscles et leur raccourcissement, au moyen de l'étude des pressions, des modifications des volumes ou de la réponse neurologique. Les Maximal Static Inspiratory Pressure (MIP), les Maximal Sniff Nasal Inspiratory Pressure (SNIP) et la mesure de la capacité vitale en position assise et couchée permettent de chercher des arguments en faveur d'une atteinte diaphragmatique. Ces examens peuvent être complétés par des mesures électrophysiologiques.²²

L'évaluation d'une respiration dysfonctionnelle peut se révéler difficile. En l'absence d'étalon or, plusieurs tests sont disponibles et nécessitent l'expertise du laboratoire d'EFR référent (par exemple: score de Nijmegen, test d'hyperventilation volontaire).¹⁵

Comme mentionné ci-dessus, le recours à différents spécialistes est souvent nécessaire. Il permet entre autres l'exploration

cardiologique, ORL, gastroentérologique ou encore psychiatrique.

SYNDROME DE DYSPNÉE CHRONIQUE

Il n'est pas rare d'observer une dyspnée malgré la prise en charge maximale de la pathologie sous-jacente. Ceci est source de souffrance pour le patient. La dyspnée réfractaire ou chronic breathlessness syndrome est définie comme une dyspnée persistante malgré la prise en charge physiopathologique optimale des pathologies sous-jacentes, qui entraîne une incapacité physique, psychique ou sociale. La reconnaissance de cette nouvelle entité a pour principal intérêt de permettre l'identification de cette situation clinique, afin de concentrer les ressources pharmacologiques et non pharmacologiques sur les besoins non satisfaits de ces patients. De plus, une dénomination commune permet de renforcer la recherche scientifique sur le sujet.^{23,24}

CONCLUSION

La dyspnée est une plainte extrêmement fréquente, tant en médecine de premier recours que chez le spécialiste. Sa physiopathologie, bien qu'incomplètement élucidée, implique l'interaction de multiples facteurs physiologiques, psychologiques et environnementaux. S'efforcer de soulager la dyspnée d'un patient, qu'elle soit réfractaire ou non, doit être une obligation de moyens pour tous les médecins. Cette prise en charge nécessite une démarche diagnostique systématique et intégrée, dans laquelle les EFR et le CPET occupent une place centrale.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La dyspnée chronique est un symptôme fréquent ayant une pertinence clinique
- La dyspnée résulte d'une inadéquation entre la demande et la réponse ventilatoires. Cette sensation est modulée par différentes afférences affectives complexes aboutissant à une expérience négative
- L'exploration de la dyspnée chronique nécessite une systématique dans laquelle les explorations fonctionnelles respiratoires et le Cardiopulmonary Exercise Test ont une place importante
- La dyspnée réfractaire est une entité récente soulignant l'importance de l'identification et de la prise en charge de la dyspnée chronique

1 **Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. Am J Respir Crit Care Med 2012;185:435-52.
2 Berliner D, Schneider N, Welte T, Bauersachs J. The Differential Diagnosis

of Dyspnea. Dtsch Arztebl Int 2016;113:834-45.
3 Smith AK, Currow DC, Abernethy AP, et al. Prevalence and Outcomes of Breathlessness in Older Adults: A National Population Study. J Am Geriatr Soc 2016;64:2035-41.
4 Budhwar N, Syed Z. Chronic Dyspnea:

Diagnosis and Evaluation. Am Fam Physician 2020;101:542-8.
5 Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. Chest 2002;121:1434-40.
6 Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R,

et al. Prognostic Significance of Dyspnea in Patients Referred for Cardiac Stress Testing. N Engl J Med 2005;353:1889-98.
7 Dupuis-Lozeron E, Soccal PM, Janssens JP, Similowski T, Adler D. Severe Dyspnea Is an Independent Predictor of Readmission or Death in COPD Patients Surviving Acute Hypercapnic Respiratory

- Failure in the ICU. *Front Med (Lausanne)* [Internet] 2018;5. Disponible sur : www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2018.00163/full.
- 8 *Laviolette L, Laveneziana P, ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014;43:1750-62.
- 9 Banzett RB, Moosavi SH. Measuring dyspnoea: new multidimensional instruments to match our 21st century understanding. *Eur Respir J* 2017;49:1602473.
- 10 *Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and Evaluation of Chronic Dyspnea in a Pulmonary Disease Clinic. *Arch Intern Med* 1989;149:2277-82.
- 11 De Vecchis R, Baldi C, Ariano C. Platypnea-Orthodeoxia Syndrome: Multiple Pathophysiological Interpretations of a Clinical Picture Primarily Consisting of Orthostatic Dyspnea. *J Clin Med* 2016;5:85.
- 12 *Ferry OR, Huang YC, Masel PJ, et al. Diagnostic approach to chronic dyspnoea in adults. *J Thorac Dis* 2019;11:S2117-28.
- 13 Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J* 2005;26:153-61.
- 14 Dubé BP, Vermeulen F, Laveneziana P. Exertional Dyspnoea in Chronic Respiratory Diseases: From Physiology to Clinical Application. *Arch Bronconeumol* 2017;53:62-70.
- 15 Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev* 2016;25:287-94.
- 16 American Thoracic Society; American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211-77.
- 17 Martinez FJ, Stanopoulos I, Acero R, et al. Graded Comprehensive Cardiopulmonary Exercise Testing in the Evaluation of Dyspnea Unexplained by Routine Evaluation. *Chest* 1994;105:168-74.
- 18 Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
- 19 Adelroth E, Hargreave FE, Ramsdale EH. Do Physicians Need Objective Measurements to Diagnose Asthma? *Am Rev Respir Dis* 1986;134:704-7.
- 20 Aaron SD, Boulet LP, Reddel HK, Gershon AS. Underdiagnosis and Overdiagnosis of Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1012-20.
- 21 Reinhard-Groebli F, Nicod LP. Bronchoconstriction induite par l'effort : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2017;13:1985-9.
- 22 Laveneziana P, Albuquerque A, Aliverti A, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J* 2019;53:1801214.
- 23 Johnson MJ, Yorke J, Hansen-Flaschen J, et al. Towards an expert consensus to delineate a clinical syndrome of chronic breathlessness. *Eur Respir J* 2017;49:1602277.
- 24 **Morélot-Panzini C, Adler D, Aguilaniu B, et al. Breathlessness despite optimal pathophysiological treatment: on the relevance of being chronic. *Eur Respir J* [Internet] 2017;50(3). Disponible sur : erj.ersjournals.com/content/50/3/1701159.
- 25 Aubier M, Crestani B, Fournier M, Mal H. *Traité de pneumologie*. Paris: Flammarion; 2009. p. 1084.

* à lire

** à lire absolument

Physiopathologie et traitement de la toux: approche étiologique

ANNA CHRISTE^a, Dre MAURA PRELLA^a, Dre VALÉRIE SCHWEIZER^b et Pr JEAN-PAUL JANSSENS^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 2204-10

La toux chronique est un symptôme fréquent dans la consultation de tout médecin généraliste. Elle peut être idiopathique ou refléter une maladie chronique. La toux peut aussi devenir excessive, survenant en réponse à des stimuli qui n'occasionnent pas de toux à l'état normal. Cette entité est désignée comme syndrome d'hypersensibilité à la toux. Son traitement implique l'utilisation de substances neuromodulatrices qui ciblent spécifiquement cette hypersensibilité, tout en maintenant intact le réflexe de toux, essentiel à la protection des voies aériennes. Cet article vise à présenter les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la toux chronique, la démarche diagnostique initiale que ce symptôme nécessite et les traitements antitussifs disponibles ou en développement.

Physiopathology and treatment of cough: an etiological approach

Chronic cough is a common symptom in the consultation of any general practitioner. It may be idiopathic or reflect a chronic disease. However, cough can become excessive, occurring in response to stimuli that do not usually cause this symptom. This entity is called Cough hypersensitivity syndrome (CHS). Its treatment involves the use of neuromodulator substances that specifically target this hypersensitivity, while maintaining intact the cough reflex, essential for protecting the airways. This review aims to present the current knowledge about the pathophysiology of chronic cough, the initial diagnostic approach that this symptom requires and cough treatments either available or in development.

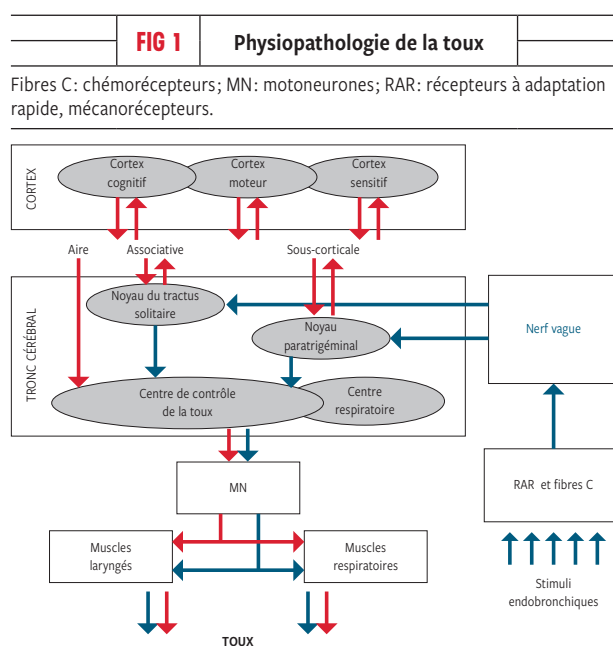
INTRODUCTION

La toux est une réponse physiologique à une atteinte des voies aériennes, qui vise à les protéger. C'est aussi un symptôme fréquent en consultation de médecine générale. Elle peut refléter la présence de pathologies bénignes, transitoires, ou d'affections plus graves. Dans tous les cas, il est important de distinguer s'il s'agit d'un symptôme aigu (< 3 semaines), subaigu (3 à 8 semaines) ou chronique (> 8 semaines) et de déterminer s'il existe des facteurs de gravité sous-jacents.¹ La toux chronique touche environ 10% des adultes et sa prévalence augmente avec l'âge.² Elle a un impact négatif important sur la qualité de vie et représente un problème médical et socio-économique majeur. La publication récente des recommandations de la Société européenne de pneumologie en 2020³ nous donne l'occasion de discuter la physiopathologie ainsi que les prises en charge diagnostique et thérapeutique

de la toux chronique tout en introduisant le concept de syndrome d'hypersensibilité à la toux (CHS: Cough Hypersensitivity Syndrome) et son traitement.

PHYSIOPATHOLOGIE

La toux est une réponse neuromusculaire complexe qui peut être soit volontaire, générée par le cortex moteur selon un processus décisionnel conscient, soit réflexe, déclenchée par la stimulation de récepteurs périphériques via des afférences vers des centres spécifiques au niveau du tronc cérébral. La toux chronique est souvent une réponse mixte, initiée de façon réflexe par un stimulus périphérique et modulée par notre système nerveux central. Les récepteurs périphériques, distribués au niveau de l'épithélium des voies aériennes, mais aussi au niveau du diaphragme, de l'œsophage, du péricarde et du conduit auditif externe sont de deux types: les chémorécepteurs, activés par des molécules chimiques exogènes ou par des molécules inflammatoires endogènes, et les mécanorécepteurs, sensibles au contact, à la réduction rapide du calibre des voies aériennes, au potentiel hydrogène (pH) et aux solutions hypotoniques. Les informations périphériques sont transmises au système nerveux central via le nerf vague pour les voies aériennes inférieures et via les nerfs trijumeau et glossopharyngien pour les voies aériennes supérieures.³ La



(Adaptée de réf. 21,22).

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService d'oto-rhino-laryngologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^cService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
anna.christe@chuv.ch | maura.prella@chuv.ch | valerie.schweizer@chuv.ch
jean-paul.janssens@hcuge.ch

Stabiliser l'évolution de la mucoviscidose avec un traitement causal par modulateurs de CFTR¹⁻⁴

Mutations de défaut de régulation^a et mutation *R117H*^{*}



à partir de 1 an⁵
R117H à partir de 18 ans



Homozygote pour la mutation *F508del*^{*}



à partir de 2 ans⁶



à partir de 12 ans⁷



Hétérozygote pour la mutation *F508del* et une mutation associée à une activité résiduelle du CFTR^{b*}



à partir de 12 ans⁷



* du gène *CFTR*

^a G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

^b P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G ou 3849+10kbC→T

Références : 1. Sawicki GS, et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2015;192(7):836-842. And Erratum Sawicki GS, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(11):1317-1320. 2. Bessanova L, et al. Data from the US and UK cystic fibrosis registries support disease modification by CFTR modulation with ivacaftor. *Thorax* 2018;73:731-740. 3. Konstan MW, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the *F508del*-CFTR mutation (PROGRESS): a phase 3, extension study. *Lancet Respir Med* 2017;5(2):107-118. 4. Flume P, et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for *F508del*-CFTR or Heterozygous for *F508del*-CFTR and a Residual Function Mutation. Poster 853, Presented at the North American Cystic Fibrosis Conference, Nashville, TN, 31 October-2 November 2019. 5. Information professionnelle KALYDECO®, www.swissmedinfo.ch, mise à jour mars 2020. 6. Information professionnelle ORKAMBI®, www.swissmedinfo.ch, mise à jour août 2019. 7. Information professionnelle SYMDEKO®, www.swissmedinfo.ch, mise à jour octobre 2019.

Information professionnelle abrégée KALYDECO® : KALYDECO® granulé : ivacaftor 50 mg/75 mg. KALYDECO® comprimés pelliculés ivacaftor 150 mg. **I :** comprimés pelliculés/granulés pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène *CFTR* suivantes : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R; granulés dès 12 mois et pesant 7 kg à <25 kg, comprimés pelliculés dès 6 ans et pesant ≥25 kg, comprimés pelliculés chez les patients porteurs d'une mutation *R117H* du gène *CFTR* dès 18 ans. **P :** poids 7 kg à <14 kg : 1 sachet de 50 mg de granulés toutes les 12 h ; poids ≥14 kg à <25 kg : 1 sachet de 75 mg de granulés toutes les 12 h ; poids ≥25 kg : 1 comprimé pelliculé 150 mg toutes les 12 h. Administrer avec un repas riche en graisses. **CI :** hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients **MP :** pas indiqué pour pat. homozygotes pour la mutation *F508del* ou avec la mutation *G970R*, pat. porteurs d'une mutation *R117H* <18 ans, pat. présentant une insuffisance hépatique avancée, pat. présentant une insuffisance rénale sévère ou en phase terminale. Bilan biologique hépat. avant le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1x par an, plus fréquent chez pat. avec antécédents d'augmentation des valeurs hépatiques. Examen ophtalmol. recommandé chez les pat. pédiatriques avant et pendant le traitement (cataractes). Déterminer la phase du variant poly-T pour porteurs de la mutation *R117H*. **GA :** De préférence éviter l'utilisation pendant la grossesse. **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A; substrats du CYP3A, de la P-gp, du CYP2C9; Voir inform. prof. détaillé. **EL :** très fréquent : infection des voies respir. supér., rhinopharyngite, céphalées, sensations vertigineuses, douleur oro-pharyngée, congestion nasale, douleur abdominale, diarrhée, augmentations des transaminases, rash cutané, contamination bactérienne de l'expectoration. fréquent : rhinite, otalgie, sensation anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, trouble vestibulaire, congestion des sinus, érythème pharyngé, masse dans le sein. peu fréquent : congestion de l'oreille, inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, douleur au niveau du mamelon. **P :** Granulés : 56 sachets (4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets de 50 ou 75 mg), comprimés pelliculés : 56 comprimés pelliculés. **CR :** A. voir www.swissmedinfo.ch pour inform. détaillées. Mise à jour de l'inform. : Mars 2020. **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-21-2000002).

Information professionnelle abrégée ORKAMBI® : ORKAMBI® 100 mg/125 mg comprimé pelliculé 100 mg lumacaftor (LUM)/125 mg ivacaftor (IVA); ORKAMBI® 200 mg/125 mg comprimé pelliculé 200 mg LUM/125 mg IVA; ORKAMBI® 100 mg/125 mg granulés LUM 100 mg/IVA 125 mg; ORKAMBI® 150 mg/188 mg granulés LUM 150 mg/IVA 188 mg. **I :** traitement de la mucoviscidose chez les pat. âgés ≥2 ans, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR*. **P :** 2 à 5 ans, poids <14 kg : 1 sachet de LUM 100 mg/IVA 125 mg toutes les 12 hrs (dose quotidienne tot. de 200 mg de LUM/250 mg d'IVA); 2 à 5 ans, poids ≥14 kg : 1 sachet de LUM 150 mg/IVA 188 mg toutes les 12 hrs (dose quotidienne tot. de 300 mg de LUM/376 mg d'IVA); 6 à 11 ans : 2 comprimés LUM 100 mg/IVA 125 mg toutes les 12 hrs (dose quotidienne tot. de 400 mg de LUM/500 mg d'IVA); dès 12 ans : 2 comprimés LUM 200 mg/IVA 125 mg toutes les 12 hrs (dose quotidienne tot. de 800 mg de LUM/500 mg d'IVA). Prise avec des aliments contenant des graisses. **CI :** hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients **MP :** pas indiqué pour pat. hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène *CFTR* ou porteurs d'une mutation de défaut de régulation (classe III), ou pat. greffés. Au début du traitement gène thoracique, dyspnée et respiration anormale plus fréquentes, peuvent être graves en particulier chez pat. avec VEMS prédit <40. Surveillance pression artérielle chez tous les pat. Précautions chez pat. > 65 ans, VEMS prédit <40, pat. présentant une exacerb. pulm., pat. présentant une atteinte hépatique avancée, une cirrhose préexistante avec hypertension portale, antécédents d'augment. des ALAT, des ASAT ou de la bilirubine, pat. présentant une insuff. rénale sévère ou en phase terminale. Augmentations des transaminases plus fréquentes chez les enfants et adolescents que chez les adultes. Bilan biologique hépat. av. le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1x par an. Examen ophtalmol. recommandé chez les pat. pédiatriques. **GA :** pas recommandé **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A; substrats du CYP3A, de la P-gp, du CYP2B6, du CYP2C9, transporteurs (OAT1/3 et BCRP). Voir inform. prof. détaillé. **EL :** très fréquent : rhinopharyngite, céphalées, sensations vertigineuses, congestion nasale, dyspnée, toux productive, augmentation des expectorations, douleur abdominale, douleur abdominale haute, diarrhée, nausées, contamination bact. de l'expectoration. fréquent : Infections des voies respir. sup., rhinite, otalgie, sens. anormale au niveau de l'oreille, acouphènes, hyperhémie du tympan, tr. vestibulaire, resp. anormale, doul. oropharyngée, congestion des sinus, rhinorrhée, érythème pharyngé, flatulences, vomissements, augment. des transaminases, rash, règles irrégulières, dysménorrhée, métrorragie, masse au niveau du sein, augmentation de la créatine kinase sanguine. peu fréquent : hypertension artérielle, encéphalopathie hépatique, congestion de l'oreille, hépatite cholestatique, ménorragie, aménorrhée, polyménorrhée, inflammation du sein, gynécomastie, affection du mamelon, doul. au niveau du mamelon, oligoménorrhée, augment. pression artérielle. Depuis la commercialisation : cas de décompensation hépat., y compris d'insuffisance hépat. d'issue fatale chez des pat. présentant une cirrhose préexistante avec hypertension portale. **P :** Compr. pelliculés : 112 compr. pelliculés (4 boîtes cont. chacune 28 compr.); Granulés : 56 sachets (4 pochettes individuelles contenant chacune 14 sachets). **CR :** A. voir www.swissmedinfo.ch pour inform. détaillé. Mise à jour de l'inform. : août 2019. **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-22-2000001).

Information professionnelle abrégée SYMDEKO® : SYMDEKO® comprimés pelliculés tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg et ivacaftor 150 mg. **I :** traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène *CFTR* : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T. **P :** 1 comprimé tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg (jaune) le matin et 1 comprimé ivacaftor 150 mg (bleu) le soir, par voie orale toutes les 12 h ; prise avec des aliments contenant des graisses ; éviter consommation de pamplemousse ou d'oranges amères. **CI :** hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. **MP :** Bilan biologique hépat. avant le début du traitement, tous les 3 mois pendant la 1^{ère} année de traitement, puis 1 fois par an. Examens ophtalmologiques recommandés chez les enfants et adolescents. Pas recommandé chez patients greffés, lors d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. **GA :** pas recommandé. **IA :** inhibiteurs et inducteurs du CYP3A; substrats de la P-gp, du CYP2C9 et d'OATP1B1, voir inform. professionnelle détaillée. **EL :** très fréquent : rhinopharyngite, céphalées. fréquent : sensations vertigineuses, congestion des sinus, nausées. **P :** 56 compr. pelliculés (28 compr. pelliculés contenant tezacaftor 100 mg / ivacaftor 150 mg et 28 compr. pelliculés contenant ivacaftor 150 mg) dans 4 étuis hebdomadaires contenant chacun 14 comprimés. **CR :** A. Voir www.swissmedinfo.ch pour inform. détaillé. Mise à jour de l'inform. : oct. 2019. **TA :** Vertex Pharmaceuticals (CH) GmbH, 6300 Zug (CH-23-1900010).

figure 1 détaille les interactions entre les circuits neuronaux volontaires et réflexes. Ces interactions permettent une perception du stimulus provoquant la toux et une modulation comportementale (incitative ou inhibitrice) de la toux.

ÉTIOLOGIES FRÉQUENTES ET DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Lors de l'évaluation d'une toux, après avoir déterminé la durée des symptômes, il faut rechercher la présence de « drapeaux rouges ». Ces derniers doivent amener le médecin à effectuer rapidement des investigations complémentaires, que la toux soit aiguë, subaiguë ou chronique. Ces drapeaux rouges sont: la présence d'hémoptysies, de symptômes généraux (état fébrile, perte pondérale, prise pondérale sur œdèmes périphériques), d'une dyspnée, de troubles de la déglutition et d'un examen clinique anormal. Une dysphonie (sauf si aiguë au décours d'une virose) ainsi que des pneumonies récurrentes ou des vomissements doivent être rapidement investigués. Certains facteurs de risque inhérents au patient – tabagisme, âge – font également partie des drapeaux rouges et justifient notamment un CT thoracique et éventuellement une bronchoscopie.¹

Après exclusion des drapeaux rouges, la prise en charge diagnostique doit suivre une approche systématique^{3,4} selon l'algorithme proposé dans la **figure 2**; en premier lieu, il s'agit de rechercher des causes environnementales, occupationnelles ou médicamenteuses. La consommation de tabac peut à elle

seule contribuer à la toux. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) sont les médicaments les plus fréquemment incriminés lors de toux chronique.³ Les symptômes peuvent apparaître quelques heures après la première dose de traitement, mais également des mois plus tard. Une diminution de la toux est attendue 1 à 4 semaines suivant l'interruption de l'IECA, mais le symptôme peut persister jusqu'à 3 mois.⁵ Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans) provoquent beaucoup moins fréquemment la toux. Parmi les causes médicamenteuses, il faut également penser aux antidiabétiques oraux contenant de la sitagliptine.

Après exclusion d'une cause médicamenteuse ou environnementale, les examens suivants seront une radiographie thoracique et une spirométrie. Si ces deux examens sont dans la norme, le médecin en charge recherchera une des trois causes les plus fréquentes de toux chronique: un reflux gastro-œsophagien (RGO), un asthme ou un syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS).

Reflux gastro-œsophagien

Le RGO est la première cause de toux chronique. Lorsqu'il atteint le larynx, notamment chez les sujets obèses et les personnes souffrant d'apnées du sommeil, il crée une inflammation de la muqueuse des voies aériennes supérieures qui peut provoquer et entretenir une toux. La pH-impédancemétrie permet d'identifier la présence d'un RGO autant acide que non acide, contrairement à la pH-métrie, qui n'identifie que les reflux acides. Les guidelines européennes pour la prise en charge de la toux ne recommandent pas la prescription d'un traitement d'épreuve par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) et/ou un antihistaminique H₂, sauf si le patient souffre de dyspepsie ou qu'un reflux acide a été prouvé par pH-impédancemétrie.¹ Le cas échéant, le traitement médicamenteux doit s'associer à des mesures non pharmacologiques (changements diététiques, voire perte de poids si nécessaire). Un traitement d'essai avec des procinétiques (dompéridone 3 × 10 mg/j, métoclopramide 3 × 10 mg/j) peut être instauré, surtout si des troubles de la vidange gastrique et/ou un reflux non acide sont suspectés ou démontrés.⁶ Une partie des effets bénéfiques sur la toux retrouvés dans les études sur les macrolides pourrait d'ailleurs être attribuable à leur effet procinétique.³ La manométrie œsophagienne à haute résolution – une technique qui permet de mesurer des anomalies localisées de la fonction œsophagienne – a montré qu'un reflux, même physiologique, stagnant dans l'œsophage en raison d'un péristaltisme perturbé pourrait être responsable de toux chronique quand bien même un RGO n'a pas pu être démontré.⁷ L'anamnèse doit aussi détecter la prise de médicaments pouvant aggraver le RGO (par exemple: bisphosphonates ou anticalciques).

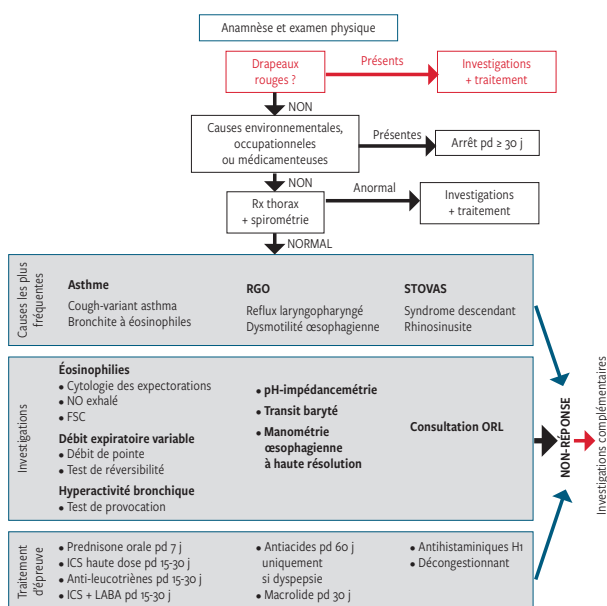
Asthme

L'asthme est la deuxième cause la plus fréquente de toux chronique. C'est un symptôme évocateur d'un mauvais contrôle de la maladie inclus dans le score du test de contrôle de l'asthme (ACT)⁸ et il peut s'agir de la seule manifestation de cette pathologie (cough-variant asthma). Sur le plan diagnostique, le **tableau 1** résume les examens à disposition afin de confirmer ou d'infirmer le diagnostic.

FIG 2

Algorithme pour la prise en charge initiale d'une toux chronique

FSC: formule sanguine complète à la recherche d'une éosinophilie; ICS: corticostéroïdes inhalés; j: jour; LABA: bêta-2-agoniste à longue durée d'action; NO: monoxyde d'azote; pd: pendant; RGO: reflux gastro-œsophagien; Rx thorax: radiographie thoracique; STOVAS: syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.



(Adaptée de réf. 3,23).

TABLEAU 1

Examens indiqués dans le cadre d'une suspicion clinique d'asthme

Ces examens visent à confirmer une variabilité excessive des fonctions pulmonaires.

BD: bronchodilatateurs; VEMS: volume expiratoire maximal par seconde; VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive

Examens	Critères diagnostiques	Observations
Spirométrie avec test de réversibilité aux BD	<ul style="list-style-type: none"> Syndrome obstructif réversible après BD Augmentation du VEMS de > 12% et de > 200 ml après BD 	Gold standard
Variabilité excessive du débit expiratoire maximal (peak-flow) effectué 2 x/jour pendant 2 semaines; meilleure valeur de trois essais consécutifs consignée à chaque mesure.	<ul style="list-style-type: none"> Variabilité de > 10% sur 2 semaines 	La variabilité se mesure en calculant la moyenne des valeurs de débit maximal; on rapporte ensuite la différentielle entre la pression la plus haute et la plus basse à la valeur moyenne des débits mesurés
Amélioration significative de la spirométrie après 4 semaines de traitement anti-inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du VEMS de > 12% et de > 200 ml, hors exacerbation infectieuse 	
Variabilité excessive de la spirométrie d'une consultation à l'autre	<ul style="list-style-type: none"> Variation du VEMS de > 12% et de > 200 ml, hors exacerbation infectieuse 	Spécifique, peu sensible
Test de provocation bronchique: <ul style="list-style-type: none"> Méthacholine Mannitol 	<ul style="list-style-type: none"> Baisse de > 20% du VEMS par rapport à la valeur basale Baisse de > 15% du VEMS par rapport à la valeur basale 	<ul style="list-style-type: none"> Sensible, peu spécifique, haute VPN Spécifique, moins sensible que le test à la méthacholine, haute VPP
<ul style="list-style-type: none"> Hyperventilation eucapnique 	<ul style="list-style-type: none"> Baisse de > 10% du VEMS par rapport à la valeur basale 	<ul style="list-style-type: none"> Test de référence pour le diagnostic de bronchoconstriction induite par l'effort

(Adapté de réf. 8).

Si un asthme est suspecté mais que les investigations ne peuvent pas être effectuées rapidement, il est conseillé d'effectuer un traitement d'épreuve par corticostéroïdes inhalés (ICS). Ce traitement devra être poursuivi pendant 2 à 4 semaines, puis interrompu s'il n'y a pas d'amélioration des symptômes. Les ICS sont également efficaces dans la bronchite à éosinophiles caractérisée, comme l'asthme, par une inflammation éosinophilique, mais sans variations du débit expiratoire et sans hyperactivité bronchique.

Syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures (STOVAS)

La troisième cause de toux chronique est le STOVAS. Son origine peut être multiple, notamment secondaire à une rhinosinusite allergique ou non (postinfectieuse, vasomotrice, irritative, ou secondaire à une anomalie anatomique).⁹ La prise en charge initiale est alors un traitement d'essai à base de corticostéroïdes topiques ou d'antihistaminiques H₁ pendant 4 à 8 semaines.^{9,10} Si l'amélioration est insuffisante et que la suspicion d'atteinte ORL persiste, le patient peut être adressé pour un bilan spécialisé ORL, qui permettra la mise en évidence d'éventuelles causes anatomiques (polypes, déviation de la cloison nasale) et évaluera l'indication à un CT des sinus.

Dans ces trois situations, si un traitement d'épreuve ne donne pas de résultat, il faut exclure un problème d'adhérence avant de conclure à un échec thérapeutique. De même, il convient de considérer que ces trois entités peuvent survenir conjointement, surtout chez la personne âgée, souvent polymorbide.² Chez les sujets âgés, la prévalence des pneumopathies interstitielles est plus élevée et une forme débute – souvent non visible sur une radiographie standard – doit être recherchée. Une dysfonction ventriculaire gauche doit aussi être évoquée, même en l'absence de signes cliniques de décompensation cardiaque. Lors d'atteinte neuro-

logique (statuts après AVC, syndrome extrapyramidal), des fausses routes à répétition sont à rechercher. Enfin, en présence d'un syndrome inflammatoire inexpliqué, il faut évoquer une artérite de Horton, car la toux peut en être la seule manifestation.¹¹

Si ces bilans et traitements initiaux ne corrigent pas la toux, des causes plus rares doivent être recherchées, comme des bronchiectasies ou une pneumopathie interstitielle. Le patient doit alors être adressé à un pneumologue. Selon la suspicion clinique et les examens effectués au préalable, des fonctions pulmonaires, un CT thoracique et éventuellement une bronchoscopie seront effectués. Si ce dernier bilan reste négatif, une hypersensibilité du réflexe à la toux sera évoquée et un traitement symptomatique entrepris.

SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ À LA TOUX

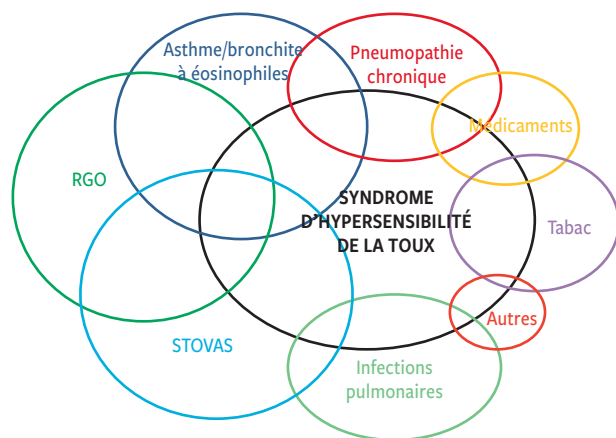
La toux chronique réfractaire peut être secondaire à une hypersensibilité du réflexe de toux. Cette entité clinique se caractérise par une toux handicapante, déclenchée par des stimuli thermiques, mécaniques ou chimiques bénins (parfum, air froid, parole, stress) et souvent accompagnée d'une sensation de picotement de la gorge.¹² Elle peut être isolée ou coexister avec d'autres pathologies tussigènes (figure 3). Ce diagnostic ne peut être retenu que si la toux persiste après avoir effectué le bilan susmentionné et traité adéquatement les pathologies sous-jacentes.¹³

La physiopathologie de cette entité est complexe, reste controversée³ et se base essentiellement sur une dysrégulation neuronale périphérique et centrale ainsi qu'un mouvement paradoxal des cordes vocales.¹⁴

Au niveau périphérique, les récepteurs sont régulés à la hausse en réponse à des médiateurs inflammatoires, activés

FIG 3 Syndrome d'hypersensibilité de la toux

Interactions entre le syndrome d'hypersensibilité de la toux et les pathologies tussigènes les plus courantes.
RGO: reflux gastro-œsophagien; STOVAS: syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures.



(Adaptée de réf. 14,23).

par des allergènes, des virus, des particules volatiles toxiques ou engendrés par un processus pathologique intrapulmonaire. Ceci diminue le seuil de déclenchement de la toux et facilite sa survenue même lors d'expositions à des stimulations mineures.¹⁴ Ces changements phénotypiques des neurones périphériques dépendent des médiateurs inflammatoires impliqués.

Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle ont montré qu'il existe également une sensibilisation centrale, avec une amplification corticale et sous-corticale des stimuli périphériques et une capacité réduite à inhiber le réflexe de toux.¹⁵ Cette sensibilisation explique les sensations anormales ressenties au niveau laryngé et l'apparition de toux suite à des stimuli qui ne devraient pas en provoquer (la parole, l'air froid).

Des mouvements paradoxaux des cordes vocales – adduction à l'inspiration – peuvent être associés au développement d'une toux chronique (50% des «tousseurs» chroniques ont des mouvements paradoxaux des cordes vocales).¹⁶ Une dyspnée inspiratoire, un stridor ou une irritation laryngée peuvent être décrits par ces patients, mais la toux peut être la seule manifestation: la reconnaissance de cette entité permet sa prise en charge, notamment par logopédie.^{14,17}

TRAITEMENTS ATYPIQUES DE LA TOUX CHRONIQUE: PRISE EN CHARGE DE L'HYPERSENSIBILITÉ À LA TOUX

La prise en charge de l'hypersensibilité à la toux comprend tout d'abord et autant que possible l'éviction des substances irritantes, notamment le tabac, puis un traitement médicamenteux et non médicamenteux.¹⁴

Parmi les agents thérapeutiques utilisés, les neuromodulateurs à action centrale – morphine, gabapentine, prégabaline – ont montré améliorer la toux. Leur utilisation est toutefois limitée en raison des effets indésirables.¹⁴ Les agents thérapeutiques à action périphérique – par exemple les ICS – n'ont pas montré d'effet sur la toux chronique, hormis en présence d'un asthme ou d'une bronchite à éosinophiles.¹⁰ Le cromoglycate est en cours d'investigation pour la toux dans la fibrose pulmonaire idiopathique. Le **tableau 2** résume quelques-uns des traitements étudiés, ainsi que leurs effets indésirables principaux.^{10,14} Rappelons que pour la codéine et le dextrométhorphan, qui sont fréquemment prescrits, il existe très peu d'études contrôlées relatives à leur efficacité.

Le délai d'action de ces médicaments est à connaître afin de ne pas poursuivre inutilement un traitement inefficace. Ainsi, la morphine agit en 1 à 2 semaines et seuls 50% des patients sont répondeurs. Si un traitement est efficace, il doit être poursuivi pendant plusieurs mois avant d'être interrompu. Le **tableau 2** résume également les nouvelles thérapies ciblées en développement.

TABEAU 2 Traitements antitussifs

QTC: QT corrigé; TRPV1: Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1.

Neuromodulateurs	Posologie	Mode d'action	Principaux effets indésirables
Opioides longue durée d'action	5-10 mg 2x/j (équivalent morphine)	Inhibition centrale non sélective	Somnolence, constipation, nausées, vertiges, effet dépressur du système respiratoire
Gabapentine	Max 600 mg 3x/j	Inhibition centrale non sélective	Confusion, céphalées, vertiges, vision trouble, fatigue, nausées
Prégabaline	300 mg 1x/j	Inhibition centrale non sélective	Vertiges, fatigue, confusion, vision trouble, prise de poids, sevrage
Amitriptyline	10 mg 1x/j	Inhibition centrale non sélective	Allongement du QTC, prise de poids, troubles psychiatriques, fatigue, troubles mictionnels, xérostomie
Baclofène	5 mg 3x/j	Inhibition centrale non sélective	Confusion, somnolence, vertiges, sécheresse buccale
Nouvelles molécules	Posologie	Mode d'action	Principaux effets indésirables
Capsaïcine		Désensibilisation du récepteur TRPV1	Pas assez de données
Orvépitant	30 mg 1x/j	Antagoniste de la substance P (action centrale)	Fatigue, somnolence
Géfapixant	100 mg 1x/j	Antagoniste P2X3	Dysgueusie

(Adapté de réf. 3,24,25).

Concernant la prise en charge non médicamenteuse, la logopédie joue un rôle central et peut diminuer significativement la sensibilité du réflexe de toux et augmenter le contrôle volontaire (cortical) de la toux.¹⁸ Elle est indiquée si la toux s'associe à un inspirium bruyant, à une dyspnée inspiratoire, ou lorsqu'elle se déclenche lors de certaines activités (parler, rire, inspirer profondément, lors d'exercices physiques). Un bilan ORL permet d'orienter cette thérapie en évaluant par nasofibroscopie la morphologie et les mouvements laryngés (mouvements paradoxaux des cordes vocales), les réflexes laryngés et les mécanismes de protection des voies aériennes lors de la déglutition. La logopédie – au minimum 4 séances de 30 minutes en 2 mois associées à un entraînement à domicile – apprend au patient à identifier les signes avant-coureurs de sa toux et à la remplacer par une réponse maîtrisée: déglutition de substitution (salive, gorgée de liquide, bonbon mentholé), relaxation laryngée, respiration de contrôle de la toux (inspirer par le nez, puis expirer lentement et tranquillement lèvres pincées), ainsi qu'à améliorer son hygiène vocale (évitement des irritants, usage vocal non traumatique, hydratation); elle vise également, par des conseils psycho-éducatifs, à le motiver à modifier son comportement et à identifier d'éventuels facteurs émotionnels influençant sa toux.

IMPACT DE LA TOUX SUR LA QUALITÉ DE VIE

La toux chronique a un impact majeur sur la qualité de vie des patients et celle de leurs proches. La consultation est souvent motivée par la crainte d'une pathologie grave, mais aussi par le symptôme lui-même, qui peut entraîner une fatigue extrême, des troubles du sommeil, une difficulté à parler, voire des syncopes. Une incontinence urinaire peut contribuer à la gêne sociale.³ Le risque de stigmatisation est grand, l'entourage pouvant craindre une maladie contagieuse. Cet impact sur la qualité de vie doit être évalué lors du bilan initial de la toux. Différents scores sont disponibles, notamment le Leicester Cough Questionnaire (LCQ) ou le Cough-specific Quality of Life Questionnaire (CQLQ), mais ils sont surtout utilisés en recherche.³ Dans la pratique quotidienne, la quantification de la toux peut se faire en demandant au patient de quantifier la sévérité de sa toux de 1 à 10 ou grâce à une échelle visuelle analogique.³ Le Cough Assessment Test (COAT) est un questionnaire court (5 questions) qui interroge sur la fréquence de la toux, les limitations de la vie quotidienne, les troubles du sommeil et l'hypersensibilité aux irritants.¹⁹ À noter que seul le LCQ a été validé en français.²⁰

QUAND RÉFÉRER AU SPÉCIALISTE?

La grande majorité des cas de toux sera traitée par le médecin de premier recours. La recherche de drapeaux rouges est fondamentale: elle permet de détecter les patients qui nécessitent un bilan complémentaire urgent ou la prise en charge précoce par un spécialiste. Une fois ces facteurs exclus, une démarche protocolée permettra de traiter avec succès une grande partie des patients. En cas de toux réfractaire au traitement d'épreuve des trois pathologies les plus fréquentes, le patient pourra être référé à un pneumologue, un ORL ou un gastro-entérologue pour un avis spécialisé.

CONCLUSION

La toux est un symptôme très fréquemment rencontré en médecine générale. La durée du symptôme et la présence d'éventuels drapeaux rouges sont à évaluer avec soin. Le traitement sera en premier lieu celui de la cause sous-jacente et une médication symptomatique sera introduite uniquement en cas de toux invalidante et si possible pendant une période de temps limitée, afin d'en réduire les effets secondaires. L'hypersensibilité à la toux décrit la réaction excessive à des stimuli mineurs; elle doit être prise en charge d'une manière multimodale, par des traitements médicamenteux et non médicamenteux (logopédie).

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Toute toux chronique doit être investiguée
- Le traitement de la toux chronique sera en premier lieu causal si une pathologie sous-jacente est mise en évidence
- Les traitements symptomatiques ou les traitements d'épreuve doivent être rapidement réévalués et interrompus s'ils s'avèrent inefficaces, afin d'éviter une polymédication inutile
- L'hypersensibilité du réflexe de toux est un concept nouveau à envisager en présence de toute toux réfractaire à un traitement causal.
- Une prise en charge de la toux réfractaire par un traitement logopédique/orthophonique est à favoriser

1 *Irwin RS, French CL, Chang AB, et al. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2018;153:196-209.

2 Song WJ, Won HK, An J, et al. Chronic cough in the elderly. *Pulm Pharmacol Ther* 2019;56:63-8.

3 **Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 2020;55:1901136.

4 Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. *N Engl J Med* 2016;375:1544-51.

5 Dicipinigitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *Chest* 2006;129:169S-73S.

6 Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, Takemura M, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough. *Allergol Int* 2019;68:478-85.

7 Burke JM, Jackson W, Morice AH. The role of high resolution esophageal manometry in occult respiratory symptoms. *Respir Med* 2018;138:47-9.

8 Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Disponible sur : www.ginasthma.org (consulté le 18.09.2020).

9 Espinosa V, Adler D, Fischberg S, Rochat T. Toux chronique de l'adulte : évaluation et prise en charge, *Rev Med Suisse* 2014;10:2196-2201.

10 Keller D. Docteur, donnez-moi quelque chose pour ma toux, *Rev Med Suisse* 2018;14:192-5.

11 Zenone T, Puget M. Dry cough is a frequent manifestation of giant cell arteritis. *Rheumatol Int* 2013;33:2165-8.

12 *Song WJ, Morice AH. Cough Hypersensitivity Syndrome: A Few More Steps Forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402. DOI:10.4168/aair.2017.9.5.394

13 Gibson P, Wang G, McGarvey L, et al. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:27-44.

14 Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ*

2015;351:h5590.

15 Ando A, Smallwood D, McMahon M, et al. Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitisation and dysfunctional inhibitory control. *Thorax* 2016;71:323-9.

16 **Vertigan AE, Gibson PG. The role of speech pathology in the management of patients with chronic refractory cough. *Lung* 2012;190:35-40.

17 Amberger P. Adduction paradoxale des cordes vocales, un vrai problème respiratoire : diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse* 2017;13:1390-2.

18 Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG. Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management

of refractory chronic cough. Cough
2010;6:5.
19 * Koo HK, Jeong I, Kim JH, et al.
Development and validation of the Cough
Assessment Test (COAT). Respirology
2019;24:551-7.
20 Reyhler G, Schinckus M, Fremault A,
Liistro G, Pieters T. Validation of the
French version of the Leicester Cough

Questionnaire in chronic obstructive
pulmonary disease. Chron Respir Dis
2015;12:313-9.
21 Mazzone SB. Sensory regulation of the
cough reflex. Pulm Pharmacol Ther
2004;17:36s1-8.
22 *Keller JA, McGovern AE, Mazzone SB.
Translating Cough Mechanisms Into
Better Cough Suppressants. Chest

2017;152:833-41.
23 **Spanevello A, Beghé B, Visca D,
Fabbri LM, Papi A. Chronic cough in
adults. Eur J Intern Med 2020;78:8-16.
24 Ternesten-Hasséus E, Johansson EL,
Millqvist E. Cough reduction using
capsaicin. Respir Med 2015;109:27-37.
25 Smith J, Allman D, Badri H, et al. The
Neurokinin-1 Receptor Antagonist

Orvepitant Is a Novel Antitussive Therapy
for Chronic Refractory Cough: Results
From a Phase 2 Pilot Study (VOLCA-
NO-1). Chest 2020;157:111-8.

* à lire
** à lire absolument

Répercussion des polluants environnementaux sur le système respiratoire chez l'adulte

Dre CAROLINE RAYROUX^a, Pre PAOLA GASCHÉ-SOCCAL^b et Pr JEAN-PAUL JANSSENS^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 2211-6

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation de la morbidité et de la mortalité liées au système respiratoire en relation avec la pollution. L'exposition aux polluants atmosphériques provoque des effets à court terme, suite à une exposition à un pic de pollution, et des effets à long terme: déclin de la fonction pulmonaire et développement de pathologies chroniques. Cet article explore l'impact des différents polluants atmosphériques sur la BPCO, l'asthme ainsi que le cancer pulmonaire. Les conséquences de la pollution domestique sur le système respiratoire ainsi que l'impact de la pollution atmosphérique sur l'effort physique seront également abordés.

Air pollution and its impact on the respiratory system

Epidemiological studies have shown an increased respiratory morbidity and mortality as a consequence of exposure to air pollution. Short term exposure to air pollution is associated with an increased respiratory mortality and exacerbation of respiratory symptoms. Long term exposure to air pollution is associated with a progressive lung function decline as well as the development of chronic pulmonary diseases. In this article, we analyze the impact of major atmospheric pollutants on respiratory health and its impact on COPD, asthma and lung cancer. This review explores the impact of household air pollution on respiratory health as well as the relationship between ambient atmospheric air pollution and physical activity.

INTRODUCTION

La pollution atmosphérique est un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale. Elle est la principale cause environnementale de décès: on estime qu'elle a provoqué en 2015 9 millions de décès prématurés, représentant ainsi la 13^e cause de mortalité mondiale.¹ En 1952, «le grand smog» de Londres, provoqué par la combinaison d'un anticyclone ayant duré plusieurs jours et l'augmentation de la combustion de charbon pour le chauffage par les habitants en raison du froid persistant, avait provoqué plusieurs milliers de victimes. Depuis cet épisode marquant, la pollution atmosphérique est

reconnue comme ayant des effets néfastes sur la santé. L'exposition à la pollution atmosphérique affecte notamment les systèmes respiratoire, cardiovasculaire, endocrinien et neurologique, et s'associe à un risque de cancer augmenté et à une surmortalité. Dans cet article, nous aborderons exclusivement les conséquences de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire et les pathologies respiratoires chez l'adulte.

LES DIVERS POLLUANTS, LEUR GENÈSE ET LEUR MESURE

La pollution est définie par la présence dans l'atmosphère de composants issus de l'activité humaine ou de processus naturels qui ont des effets délétères sur la santé humaine ou sur celle d'autres organismes vivants et qui nuisent à l'environnement.² La pollution atmosphérique résulte de processus naturels (activité volcanique, tempête de sable) et de l'activité anthropique (recours à des combustibles fossiles, production de substances chimiques).

Les PM (en anglais: *Particulate matter*), ou «particules en suspension», regroupent les particules primaires, formées par des processus de combustion, et les particules secondaires, formées à partir de gaz précurseurs des PM (dioxyde de soufre (SO₂), oxydes d'azote (NO_x), ammoniac (NH₃), composés organiques volatiles (COV)) (tableau 1). Ces polluants se présentent sous forme d'un mélange de particules et de gouttelettes fines (figure 1). Les PM sont classées selon leur taille (diamètre aérodynamique), qui affecte leur pénétration dans le système pulmonaire. Les PM₁₀ ont un diamètre inférieur ou égal à 10 µg et sont filtrées par les voies aériennes supérieures et la trachée. Les PM_{2,5} ou «particules fines» ont une taille inférieure à 2,5 µg et pénètrent dans les bronches et poumons. Les PM_{0,1} (ou «particules ultrafines», d'un diamètre < 0,1 µg) peuvent pénétrer profondément dans les voies aériennes et traverser la barrière alvéolo-capillaire (figure 2).

De nombreux travaux ont étudié les effets spécifiques de certains polluants sur la santé, tels que les PM et NO_x. Cependant, les effets de la pollution ne peuvent se résumer à l'impact d'un seul polluant et résultent de l'ensemble des composants auxquels nous sommes exposés. Les polluants atmosphériques ont des effets à court terme (heures à jours suivant l'exposition) et à long terme, menant à des pathologies chroniques. Ces effets sur la santé résultent de différents mécanismes.

^aService de médecine interne générale, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14, ^bService de pneumologie, Département de médecine, HUG, 1211 Genève 14
caroline.rayroux@hcuge.ch | paola.soccal@hcuge.ch
jean-paul.janssens@hcuge.ch

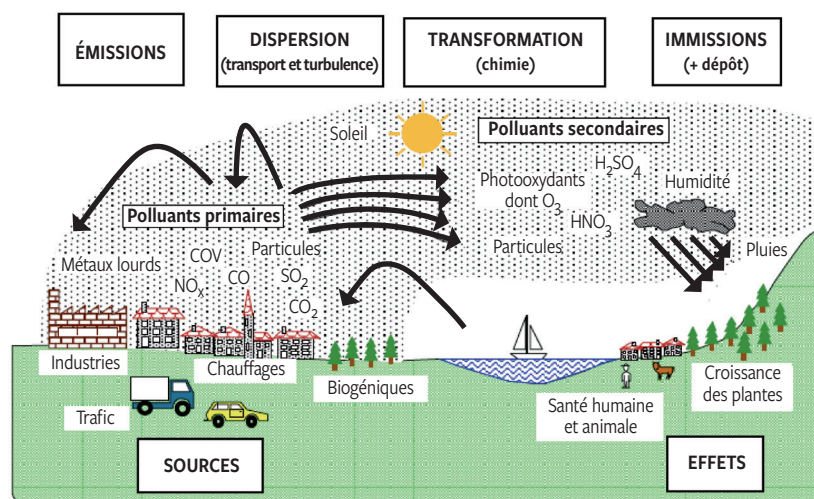
TABEAU 1 Principaux polluants primaires et secondaires et leurs sources

Polluants	Abréviation	Sources et mécanismes de formation
Polluants primaires		
Oxydes de soufre/ dioxyde de soufre	SO _x /SO ₂	<ul style="list-style-type: none"> Émis par la combustion de fossiles soufrés (charbon, fioul...) Secteurs de l'industrie et de la production d'énergie
Oxydes d'azote/ dioxyde d'azote	NO _x /NO ₂	<ul style="list-style-type: none"> Émis par la combustion de combustibles fossiles (essence, gazole, fioul...) ou biomasse Le trafic routier est le plus émetteur (diesel)
Monoxyde de carbone	CO	<ul style="list-style-type: none"> Émis par la combustion incomplète de combustibles comme le gaz naturel, le charbon ou le bois Gaz d'échappement de véhicules
Dioxyde de carbone	CO ₂	<ul style="list-style-type: none"> Gaz à effet de serre issu de la combustion
Composés organiques volatiles	COV	<ul style="list-style-type: none"> Issus des vapeurs d'hydrocarbure et solvants qui résultent de la combustion, évaporation de multiples sources touchant tous les secteurs d'activité Combustion de biomasse par sources fixes, combustion et carburants par transport routier, recouvrement des routes par asphalte, etc.
Particules en suspension	PM (Particulate Matter)	<ul style="list-style-type: none"> Issues des processus d'érosion ou de combustion Origine mécanique (érosion des sols), réaction chimique, biologique (pollens, champignons...)
Métaux lourds (plomb, arsenic, cadmium, nickel, mercure)	Pb, As, Cd, Ni, Hg	<ul style="list-style-type: none"> Pb: combustibles fossiles (charbon, fioul) As: combustibles fossiles, procédés industriels Cd: métallurgie, processus de traitement de déchets Ni: combustion fioul lourd Hg: combustion charbon
Ammoniac	NH ₃	<ul style="list-style-type: none"> Émis par les processus agricoles
Polluants secondaires		
Particules en suspension	PM (Particulate Matter)	<ul style="list-style-type: none"> Issues de mécanismes d'oxydation, nucléation et coagulation transformant des composés gazeux en particules liquides ou solides
Ozone	O ₃	<ul style="list-style-type: none"> Formé en présence de rayonnement solaire par une réaction photochimique entre le NO_x et les COV

(Adapté de réf. 2).

FIG 1 Processus de formation et d'évolution des polluants atmosphériques

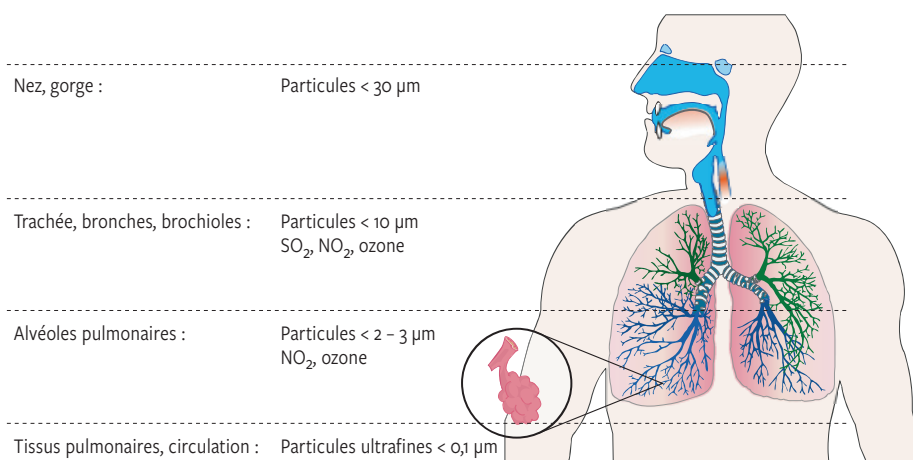
COV: composés organiques volatiles; NO_x: oxydes d'azote; CO: monoxyde de carbone; SO₂: dioxyde de soufre; CO₂: dioxyde de carbone; H₂SO₄: acide sulfurique; O₃: ozone; HNO₃: acide nitrique.



(Adaptée de réf. 22).

Les PM provoquent un dommage cellulaire au niveau pulmonaire par différents mécanismes: développement d'un stress oxydatif, production de radicaux libres, mutations de l'ADN et stimulation de facteurs pro-inflammatoires. En réponse à une exposition aux PM, les cellules épithéliales bronchiques produisent des radicaux libres, ce qui provoque une production de facteurs pro-inflammatoires menant à une libération

de cytokines, de TNF- α et d'interleukine-1 (IL-1) par les macrophages alvéolaires. Ceci génère une réponse inflammatoire locale, avec augmentation des neutrophiles notée tant dans le liquide bronchoalvéolaire qu'au niveau systémique. La réponse inflammatoire et le stress oxydatif sont à l'origine de lésions de l'ADN, d'une dysfonction endothéliale, de l'activation des monocytes, d'une dysfonction mucociliaire et d'une

FIG 2 Diamètre aérodynamique des particules et pénétration dans les voies respiratoiresSO₂: dioxyde de soufre; NO₂: dioxyde d'azote.

(Adaptée de réf. 23).

augmentation de la perméabilité capillaire (figure 3). L'exposition au long cours est associée à un remodelage des voies aériennes et à une inflammation chronique. L'exposition aux PM est associée à une hyperréactivité bronchique, à une diminution de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (CO) et à une diminution du débit expiratoire de pointe.³

En Suisse, les services cantonaux compétents mesurent les immissions (concentration de polluants dans l'air ambiant mesurée par des stations) des polluants atmosphériques selon les recommandations de l'ordonnance du Conseil fédéral sur la protection de l'air (OPair, 16 décembre 1985), définies par l'Office fédéral de l'environnement (OFEV) (tableau 2). Cette ordonnance définit également des valeurs seuil d'émission (concentrations dans les rejets) pour les installations de chauffage et les infrastructures industrielles. Il existe en Suisse

80 stations de mesure, qui permettent d'évaluer de manière continue la qualité de l'air et de vérifier que les valeurs légales définies par l'OPair soient respectées.

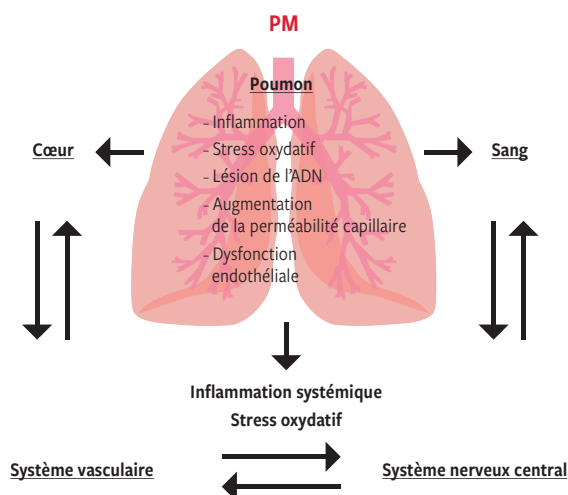
CONCEPT DE POLLUTION DOMESTIQUE

Selon les estimations de l'OMS, environ 3,8 millions de décès par an dans le monde sont imputables à la pollution domestique (intérieure). La pollution intérieure résulte des activités domestiques (cuisine, chauffage au feu de bois et autres combustibles), principalement dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. L'utilisation de combustibles solides, incluant la biomasse et le charbon, libère des produits liés à leur combustion incomplète, tels que le CO et les PM.

Siddhartan et coll. ont montré que l'utilisation de la biomasse dans les pays à faible revenu était associée à une augmentation de 41 % du risque de développer une BPCO. Il s'agit d'une

FIG 3 Impact de l'inhalation des PM sur le système respiratoire

PM: Particulate Matter.



(Adaptée de réf. 21).

TABLEAU 2 Valeurs limites d'immission selon l'ordonnance sur la protection de l'air

Substance	Valeur limite d'immission	Définition
Dioxyde de soufre (SO ₂)	• 30 µg/m ³ • 100 µg/m ³	• Moyenne annuelle • Moyenne par 24 heures; ne doit pas être dépassée plus d'une fois par année
Dioxyde d'azote (NO ₂)	• 30 µg/m ³ • 80 µg/m ³	• Moyenne annuelle • Moyenne par 24 heures; ne doit pas être dépassée plus d'une fois par année
Monoxyde de carbone (CO)	• 8 mg/m ³	• Moyenne par 24 heures; ne doit pas être dépassée plus d'une fois par année
Ozone (O ₃)	• 120 µg/m ³ • 100 µg/m ³	• Moyenne horaire • 98 % des moyennes semi-horaires de 1 mois < 100 µg/m ³
PM ₁₀	• 20 µg/m ³ • 50 µg/m ³	• Moyenne annuelle • Moyenne par 24 heures; ne doit pas être dépassée plus d'une fois par année
PM _{2,5}	• 10 µg/m ³	• Moyenne annuelle

étude réalisée sur une population de 12 396 sujets, dans 13 pays à faible revenu qui utilisaient la biomasse comme source combustible principale. L'association était plus importante chez les femmes, après ajustement pour les facteurs confondants. Dans les pays à faible revenu, cette étude a montré que 13,5% des cas de BPCO étaient dus à la pollution domestique, 12,4% au tabagisme.⁴

L'exposition à la pollution domestique est également associée à un risque accru de développer différents cancers, notamment un cancer pulmonaire. Selon le centre international de recherche sur le cancer, la combustion de charbon est un cancérigène classé comme groupe 1, alors que les combustibles solides (biomasse) sont considérés comme cancérigènes probables (groupe 2A). Dans les pays à haut revenu, le tabagisme est le facteur de risque principal de cancer pulmonaire. En revanche, dans les pays à faible revenu, le pourcentage de cancers pulmonaires liés à la combustion de biomasse est de 17% chez les hommes et 22% chez les femmes. 80% des femmes atteintes de cancer pulmonaire en Asie du Sud-Est sont non fumeuses, contrairement à 15% aux États-Unis. Quant au type histologique, la pollution domestique semble être associée de manière plus importante aux cancers épidermoïdes qu'aux adénocarcinomes (Odds Ratio (OR) respectivement de 3,58 (IC 95%: 1,58-8,12) vs 2,33 (IC 95%: 1,72-3,17)).⁵

Contrairement à la BPCO, les preuves d'une association entre l'apparition d'un asthme et la pollution domestique sont faibles. Une méta-analyse montre une association positive mais non significative entre le risque de développer un asthme et la pollution domestique. Cependant, cette méta-analyse était limitée par un faible nombre d'études. Les combustibles solides sont probablement associés aux exacerbations d'un asthme préexistant.⁶

ASTHME ET POLLUTION

L'association entre l'asthme et la pollution atmosphérique a été établie à plusieurs reprises, en particulier dans les pays industrialisés.

Chez des sujets asthmatiques, plusieurs travaux ont établi un lien entre une exposition à court terme à une augmentation des taux journaliers de divers polluants atmosphériques et une augmentation des symptômes respiratoires et des exacerbations. Une méta-analyse publiée en 2015 s'est intéressée à l'impact des concentrations de six polluants atmosphériques majeurs sur le nombre de visites dans les services d'urgences et d'hospitalisations liées à une exacerbation d'asthme. L'exposition à court terme aux différents polluants atmosphériques analysés (O₃, CO, NO₂, SO₂, PM₁₀, PM_{2,5}) était effectivement associée de manière significative à une augmentation des consultations aux urgences et des hospitalisations.⁶

Quant aux effets à long terme de la pollution atmosphérique, l'augmentation de l'incidence de l'asthme au cours des dernières décennies suggère un rôle possible de facteurs environnementaux, et notamment de la pollution atmosphérique. Plusieurs études soutiennent l'hypothèse d'une association entre l'exposition chronique à la pollution atmosphérique et

le développement d'un asthme, principalement dans la population pédiatrique. Chez l'adulte, les données disponibles suggèrent un effet délétère de la pollution atmosphérique sur l'incidence de l'asthme à l'âge adulte, mais les études sont moins nombreuses.

L'étude ESCAPE, une étude de cohorte prospective européenne, s'est intéressée au lien entre la pollution atmosphérique et l'incidence de l'asthme à l'âge adulte (n = 23 704) dans huit pays sur une période de 10 ans. L'exposition des participants au NO₂, NO_x ainsi qu'aux PM_{2,5} et PM₁₀ en lien avec le trafic automobile a été estimée en fonction de leur adresse. Les résultats montrent une association positive mais non significative pour l'ensemble de ces polluants.⁷

L'étude de cohorte Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) (Suisse) a suivi pendant 10 ans une population adulte (20-60 ans), non fumeuse, sans antécédents de maladie respiratoire. Elle a pu documenter une association significative entre le risque de développer un asthme et l'exposition aux PM₁₀ liée au trafic automobile.⁸

Une étude de cohorte publiée en 2016 et réalisée au Canada s'est intéressée au risque de développer un syndrome de chevauchement asthme-BPCO (ACOS) chez des sujets asthmatiques, âgés de > 18 ans, en lien avec une exposition cumulative aux PM_{2,5} et à l'ozone sur une période allant de 5 à 18 ans. Parmi les 6040 patients souffrant d'asthme inclus, 10,4% ont développé un ACOS. Le risque relatif de développer un ACOS était de 2,78 (IC 95%: 1,62-4,78) pour une augmentation de 10 µg/m³ de PM_{2,5} et de 1,31 (IC 95%: 0,71-2,39) pour une augmentation de 10 ppb d'O₃. De plus, les sujets qui développaient un ACOS étaient plus âgés lors du diagnostic d'asthme, avaient une mortalité plus élevée et étaient plus fréquemment hospitalisés.⁹

BPCO ET POLLUTION

Les effets à court terme des polluants sont responsables d'une augmentation des symptômes respiratoires, du taux d'hospitalisations et des visites aux urgences chez les patients BPCO. Une méta-analyse réalisée en 2014 a montré qu'une augmentation des PM₁₀ de 10 µg/m³ est associée à une hausse de 1% des décès en Chine et de 6% en Europe chez des sujets BPCO. L'augmentation du taux de polluants atmosphériques était également associée à une hausse des exacerbations aiguës de BPCO et des hospitalisations.¹⁰ Une association similaire entre les PM_{2,5} et une augmentation des hospitalisations et de la mortalité a été établie.¹¹

Concernant les effets chroniques de l'exposition aux particules fines, une étude de cohorte taïwanaise¹² comprenant 285 046 patients s'est intéressée aux effets des PM_{2,5} sur la fonction pulmonaire et l'incidence de la BPCO. Un modèle spatio-temporel par satellite a permis d'estimer la concentration moyenne des PM_{2,5} sur 2 ans en fonction de l'adresse des participants avec un suivi moyen de 5,9 ans. Ce travail a montré qu'une augmentation de 5 µg/m³ des PM_{2,5} était associée à une diminution de la capacité vitale forcée (CVF) de 1,18%, du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) de 1,65% et du rapport VEMS/CVF de 0,21%. Le déclin des volumes

pulmonaires augmentait avec la durée d'observation. De plus, le taux de $PM_{2,5}$ était associé à une incidence augmentée de BPCO. Les analyses de sous-groupe ont montré un effet plus important des $PM_{2,5}$ sur la perte de fonction pulmonaire chez les femmes et les sujets obèses. Le risque de développer une BPCO était également significativement augmenté chez les sujets non tabagiques.

Les PM_{10} et le NO_2 ont des effets similaires: augmentation de la prévalence de BPCO et déclin des fonctions pulmonaires.

A contrario, l'étude SAPALDIA a montré qu'une amélioration de la qualité de l'air sur une période de 11 ans, avec diminution du taux de PM_{10} de $10 \mu g/m^3$, était associée à un ralentissement du déclin de la fonction pulmonaire liée à l'âge de 3,1 ml/an.¹³

CANCER PULMONAIRE ET POLLUTION

Plusieurs études de cohorte européennes et américaines ont montré une augmentation significative du risque de cancer pulmonaire associé à la pollution atmosphérique, bien qu'il soit inférieur à celui induit par le tabac.¹⁴ Le centre international de recherche sur le cancer a reconnu que les particules fines, les gaz d'échappement des moteurs diesels et autres hydrocarbures étaient cancérigènes pour l'être humain (groupe 1).

Hamra et coll., dans une méta-analyse,¹⁵ ont montré que, lors d'une augmentation de $10 \mu g/m^3$ des $PM_{2,5}$ et PM_{10} , le risque relatif au cancer pulmonaire était respectivement de 1,09 (IC 95%: 1,04-1,14) et 1,08 (IC 95%: 1,00-1,17). Les patients n'ayant jamais fumé ou ex-tabagiques ont un risque de cancer pulmonaire associé aux $PM_{2,5}$ qui est plus élevé que les tabagiques actifs. L'association $PM_{2,5}$ /cancer était plus importante pour les adénocarcinomes que pour les carcinomes épidermoïdes.

L'étude de cohorte européenne ESCAPE donne des résultats similaires concernant le risque associé aux PM_{10} et $PM_{2,5}$. Toutefois, il n'y avait pas d'association entre cancer et monoxyde d'azote (NO).¹⁶

POLLUTION ET EXERCICE PHYSIQUE

L'effort physique entraîne des modifications physiologiques pouvant amplifier les effets de la pollution. Ainsi, l'augmentation de la ventilation à l'effort, due à l'accroissement des besoins métaboliques, entraîne une hausse proportionnelle de la déposition des particules fines dans les voies aériennes. De plus, lors d'un exercice physique avec une ventilation à environ 35 litres/minute, la respiration est principalement buccale et le système de filtration nasale est court-circuité, ce qui permet une augmentation de la déposition de polluants dans les voies aériennes inférieures.

L'exposition aiguë à l'ozone (O_3) durant l'activité physique entraîne une diminution transitoire de tous les volumes pulmonaires. Lors d'exposition à des doses élevées (> 350 ppb), cet impact est mesurable lors d'efforts de faible intensité. L'exposition à l'ozone est également associée à une augmen-

tation de la réponse inflammatoire au niveau pulmonaire (stress oxydatif et augmentation de la perméabilité capillaire). Ce phénomène est plus marqué chez les patients asthmatiques.

L' O_3 peut provoquer une exacerbation des symptômes respiratoires durant l'effort (oppression thoracique, wheezing, dyspnée). Cet effet augmente avec l'intensité de l'effort et est dose-dépendant.

Lors de l'exposition aiguë aux particules fines, on rapporte une hyperréactivité bronchique, une augmentation de la résistance des voies aériennes et une réponse inflammatoire. Ces effets peuvent durer plusieurs heures après l'exposition.¹⁷

Chez les adultes en bonne santé, l'effort physique est associé à un effet bénéfique sur les fonctions pulmonaires au long cours, et cet effet persiste lors d'une activité physique dans un environnement avec un taux élevé de polluants atmosphériques. L'effort physique entraîne en effet une augmentation significative des volumes pulmonaires. Cependant, on note aussi une augmentation de l'inflammation pulmonaire et systémique (augmentation du NO exhalé) lors de la hausse du taux de particules en suspension.¹⁸

Une étude clinique très pragmatique portant sur des sujets adultes souffrant d'un asthme a permis d'observer l'effet de l'exposition aiguë à la pollution liée au trafic routier: les participants ont marché pendant 2 heures dans un environnement pollué (Oxford Street, Londres) puis dans un environnement moins pollué (Hyde Park, Londres). Lors de la promenade dans Oxford Street, les valeurs de VEMS ($-6,1\%$) et de CVF ($-5,4\%$) étaient inférieures à celles mesurées dans Hyde Park. De plus, on notait une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans le sang.¹⁹

Une étude similaire comparant des sujets âgés de plus de 60 ans atteints de BPCO à une population témoin en bonne santé s'est intéressée aux effets d'une marche dans Hyde Park et dans Oxford Street. Dans la population témoin en bonne santé, l'effort physique dans un environnement faiblement pollué était associé à une bronchodilatation et à une discrète augmentation des volumes pulmonaires. Dans la population souffrant de BPCO, les patients présentaient davantage de symptômes respiratoires sans modification significative du VEMS lors de l'exposition aux polluants, suggérant une suppression de l'effet bénéfique de l'exercice.²⁰

Chez les sujets souffrant d'un asthme, d'une BPCO ou d'une hyperréactivité bronchique, la pollution provoque un effet irritant lors de l'effort physique. Cependant, l'exercice physique régulier atténue les effets de la pollution et les bénéfices liés à l'activité physique restent supérieurs aux effets indésirables de la pollution.

Les personnes asthmatiques souffrant de bronchoconstriction induite par l'effort pourraient bénéficier d'une prise prophylactique systématique d'un bronchodilatateur. En revanche, chez des sujets non asthmatiques, il n'y a pas d'effet bénéfique démontré des bronchodilatateurs pris à titre prophylactique sur les fonctions pulmonaires ou les symptômes respiratoires.

CONCLUSION

L'exposition chronique à la pollution atmosphérique ainsi que les pics de pollution ont des impacts mesurables et démontrés sur le système respiratoire, avec comme conséquence tant des effets aigus (exacerbation d'asthme et BPCO, surmortalité chez les patients atteints de pathologie respiratoire chronique) que des effets chroniques (augmentation du risque de pathologies pulmonaires chroniques, telles que la BPCO, l'asthme et le cancer pulmonaire).

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La pollution atmosphérique est responsable d'effets à court et long termes sur le système respiratoire
- La pollution domestique est associée à un risque accru de BPCO ainsi que de cancer pulmonaire dans les pays à faible revenu
- Concernant l'impact de la pollution atmosphérique sur le système respiratoire durant l'exercice physique, les groupes à risque devraient éviter l'activité durant les pics de pollution atmosphérique

- 1 Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018;391:462-512.
- 2 ** Künzli N, Perez L, Rapp R. Air quality and health. Lausanne: European Respiratory Society; 2010.
- 3 Losacco C, Perillo A. Particulate matter air pollution and respiratory impact on humans and animals. *Environ Sci Pollut Res Int* 2018;25:33901-10.
- 4 Siddharthan T, Grigsby MR, Goodman D, et al. Association between Household Air Pollution Exposure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Outcomes in 13 Low- and Middle-Income Country Settings. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:611-20.
- 5 * Gordon SB, Bruce NG, Grigg J, et al. Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med* 2014;2:823-60.
- 6 Zheng XY, Ding H, Jiang LN, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
- 7 Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M, et al. Ambient air pollution and adult asthma incidence in six European cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect* 2015;123:613-21.
- 8 * Künzli N, Bridevaux PO, Liu L-J, et al. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. *Thorax* 2009;64:664-70.
- 9 To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:429-38.
- 10 Song Q, Christiani DC, Xiaorong Wang, Ren J. The global contribution of outdoor air pollution to the incidence, prevalence, mortality and hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:11822-32.
- 11 Li M-H, Fan L-C, Mao B, et al. Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016;149:447-58.
- 12 * Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018;2:e114-e25.
- 13 Downs SH, Schindler C, Liu L-J, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
- 14 ** Charpin D, Paireon J-C, Annesi-Maesano I, et al. [Outdoor pollution and its effects on lung health. Expert document from the groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogeniques (PAPPEI) of the Societe de pneumologie de langue francaise (SPLF)]. *Rev Mal Respir* 2016;33:484-508.
- 15 Hamra GB, Guha N, Cohen A, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2014;122:906-11.
- 16 Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14:813-22.
- 17 Giles LV, Koehle MS. The health effects of exercising in air pollution. *Sports Med* 2014;44:223-49.
- 18 Kubesch NJ, de Nazelle A, Westerdahl D, et al. Respiratory and inflammatory responses to short-term exposure to traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *Occup Environ Med* 2015;72:284-93.
- 19 McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuisen MJ, et al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2348-58.
- 20 Sinharay R, Gong J, Barratt B, et al. Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study. *Lancet* 2018;391:339-49.
- 21 Pope CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J Air Waste Manag Assoc* 2006;56:709-42.
- 22 SABRA-DETA-État de Genève. Qualité de l'air. Service de l'air, du bruit et des rayons ionisants, 2018. Disponible sur : <https://www.ge.ch/document/rapports-qualite-air-geneve-ropag>; p 25 (consulté le 24.09.2020).
- 23 Dietrich DF. Pollution de l'air et santé. Aperçu des effets de la pollution atmosphérique sur la santé. Berne: Office fédéral de l'environnement (OFEV); 2014.

* à lire

** à lire absolument

La nature connaît la solution.

Sinupret® aide en cas de sinusite.¹



- Respiration libérée
- Dissout les mucosités²
- Anti-inflammatoire³

En cas d'inflammations aiguës et chroniques des sinus et des voies respiratoires.¹

admis par les caisses-maladie⁴

Sinupret® Dragées / Sinupret® forte Drg. / Sinupret® Gouttes / Sinupret® Sirop (médicaments phytothérapeutiques)

C: Racine de gentiane, fleurs de primevère, herbe de rumex crépu, fleurs de sureau, herbe de verveine. **I:** Inflammations aiguës et chroniques des sinus et des voies respiratoires. **P:** >12 ans: 2 drg. ou 1 drg. forte ou 50 gouttes ou 7.0 ml sirop 3 x par jour; >6 ans: 1 drg. ou 25 gouttes ou 3.5 ml sirop 3 x par jour; >2 ans: 15 gouttes ou 2.1 ml sirop 3 x par jour. **CI:** Hypersensibilité à un composant du médicament. **P:** Sinupret Gouttes contient 19% vol. d'alcool; Sinupret Sirop contient 8% vol. d'alcool. **IA:** Aucune interaction connue. **GA:** Selon l'avis du médecin. **EI:** Occasionnellement: problèmes des voies digestives, réactions cutanées d'hypersensibilité. Réactions allergiques sévères. **E:** Sinupret Drg. 50; Sinupret forte Drg. 20*, 50*, 100*; Sinupret Gouttes 100 ml*; Sinupret Sirop 100 ml*. **Cat. D.**

Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch *admis par les caisses-maladie

Références: ¹ www.swissmedicinfo.ch, consulté le 04.12.19. | ² Virgin F. et al.: The Laryngoscope 120, No. 5, (2010) 1051-1056. | ³ Wang L. et al.: J Agric Food Chem 54, No. 26, (2006) 9798-9804. | ⁴ www.spezialitätenliste.ch, consulté le 04.12.2019.

Biomed AG. Überlandstrasse 199. 8600 Dübendorf. © Biomed AG. 01/2020. All rights reserved.

BioMed®

Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodémie systémique: nouveaux développements

Dr GRÉGOIRE HUMAIR^a, Dre CÉCILE DACCORD^a, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^b et Dr ROMAIN LAZOR^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2218-23

La pneumopathie interstitielle est une complication fréquente de la sclérodémie, dont elle est devenue ces dernières années la première cause de mortalité. Elle survient principalement durant les cinq premières années suivant le diagnostic de sclérodémie. Divers facteurs de risque sont associés à sa survenue, dont la présence d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) et la forme cutanée diffuse de sclérodémie. La présentation radio-pathologique la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle non spécifique, suivie de la pneumopathie interstitielle commune. Le traitement immunosuppresseur classique de la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodémie est en évolution, des études récentes suggérant l'efficacité de traitements biologiques comme le rituximab et le tocilizumab, et de médicaments anti-fibrotiques comme le nintédanib.

New developments in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease

Interstitial lung disease is a frequent complication of systemic sclerosis and has now become the leading cause of death in this disorder. It mainly occurs during the first five years after the diagnosis of systemic sclerosis. Various risk factors are associated with the occurrence of interstitial lung disease, including the presence of anti-topoisomerase I antibodies (Scl-70) and the diffuse cutaneous form of systemic sclerosis. The most common radio-pathological presentation is nonspecific interstitial pneumonia, followed by usual interstitial pneumonia. The classical immunosuppressive treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease is evolving, as recent studies suggest a beneficial effect of biological agents such as rituximab and tocilizumab, and anti-fibrotic drugs such as nintedanib.

INTRODUCTION

La sclérodémie systémique (ScS) est une maladie auto-immune rare du tissu conjonctif caractérisée par une dys-régulation immunitaire, une microvasculopathie et une surproduction de collagène conduisant à une fibrose de la peau et de

différents organes internes, dont les poumons.¹ La physiopathologie de la pneumopathie interstitielle diffuse (PID) associée à la ScS (ScS-PID) demeure complexe et en partie encore inconnue. Une lésion de l'épithélium alvéolaire et de l'endothélium vasculaire est présumée être à l'origine de l'activation de divers mécanismes conduisant à une inflammation immuno-médiée, puis à un processus fibrotique avec formation excessive et dégradation insuffisante de matrice extracellulaire.² Le diagnostic de ScS repose sur une combinaison de critères ayant une sensibilité de 91% et une spécificité de 92% (tableau 1).³ L'extension de l'atteinte cutanée permet de distinguer la ScS de forme limitée (atteinte cutanée distale aux coudes et genoux, avec atteinte possible du visage et du cou) de la forme diffuse (atteinte cutanée proximale aux coudes et aux genoux). Un sous-type particulier, appelé sclérodémie *sine scleroderma*, est caractérisé par l'absence de lésion cutanée, mais par une atteinte des organes internes et la présence d'anomalies sérologiques. La ScS peut toucher tous les composants du système respiratoire, dont les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire, la plèvre, la paroi thoracique et les vaisseaux pulmonaires. Cet article se limite au diagnostic et à la prise en charge de la ScS-PID.

TABLEAU 1

Critères diagnostiques de la sclérodémie systémique selon l'European League Against Rheumatism et l'American College of Rheumatology

Interprétation: diagnostic de sclérodémie systémique retenu si score ≥ 9.

Critères	Score
Épaississement cutané des doigts des deux mains s'étendant proximale-ment aux articulations métacarpo-phalangiennes	9
Épaississement cutané des doigts (seul compte le score le plus élevé)	
• Doigts boudinés (puffy fingers)	2
• Sclérodactylie distale aux articulations métacarpo-phalangiennes	4
Lésions pulpaire (seul compte le score le plus élevé)	
• Ulcération digitale	2
• Cicatrices pulpaire déprimées	3
Télangiectasies	2
Anomalies à la capillaroscopie	2
Hypertension pulmonaire et/ou pneumopathie interstitielle	2
Phénomène de Raynaud	3
Anticorps spécifiques: anti-topoisomérase I ou anti-centromères ou anti-ARN polymérase de type III	3

(Adapté de réf. 3).

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne
gregoire.humair@chuv.ch | cecile.daccord@chuv.ch
catherine.beigelman-aubry@chuv.ch | romain.lazor@chuv.ch

ÉPIDÉMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE

La prévalence de la PID dans la ScS varie selon les études et peut atteindre 80%, mais seuls 30 à 40% des patients développent une maladie cliniquement significative.^{2,4} La ScS-PID apparaît généralement dans les cinq années suivant la survenue du premier symptôme (autre que le phénomène de Raynaud). Le risque de développer une ScS-PID est plus élevé en présence d'un reflux gastro-œsophagien, d'anticorps anti-topoisomérase I (Scl-70) et en cas de forme cutanée diffuse (54% comparés à 35% pour la forme limitée).^{5,6} Il existe également une prédisposition génétique principalement associée à un polymorphisme du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA). Le HLA-DRB1*11 augmente le risque de développer une ScS-PID chez les patients avec anticorps anti-topoisomérase I, alors que le HLA-DRB1*301 en augmente le risque en cas de négativité de ces autoanticorps.⁷ L'allèle Signal Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4) rs7574865 T semble de son côté prévenir le développement de la fibrose pulmonaire dans la ScS.⁸

Depuis que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) ont permis de réduire la mortalité due à la crise rénale sclérodermique, les complications pulmonaires sont devenues la principale cause de décès dans la ScS avec, en premier lieu, la ScS-PID dans 35% des cas.⁹

DIAGNOSTIC

Lors d'un diagnostic initial de ScS, une évaluation des symptômes respiratoires, un CT-scan thoracique haute résolution et une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) sont indiqués pour détecter précocement une éventuelle ScS-PID. Une dyspnée d'effort, une toux sèche et une fatigue sont les symptômes les plus fréquents. L'examen clinique peut révéler des râles crépitants fins de type «velcro» prédominant aux bases pulmonaires. Le tableau fonctionnel classique est celui d'un syndrome restrictif avec diminution de la capacité vitale forcée (CVF), et d'un trouble de diffusion avec diminution du coefficient de transfert du monoxyde de carbone (DLCO). Les EFR peuvent toutefois être normales et une proportion significative des patients est asymptomatique. De ce fait, le CT-scan thoracique représente l'outil

diagnostique le plus sensible et spécifique pour la détection d'une ScS-PID.¹⁰

L'entité histopathologique la plus fréquente dans la ScS-PID (80% des cas) est la pneumopathie interstitielle non spécifique (PINS) (Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP)) fibrosante. Elle se caractérise à l'imagerie par des opacités en verre dépoli à prédominance périphérique, avec un gradient apico-basal, des réticulations et des bronchiectasies et bronchiolectasies de traction, avec possible épargne sous-pleurale (figures 1 et 2A). La pneumopathie interstitielle commune (PIC) (Usual Interstitial Pneumonia (UIP)), caractéristique de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), ne représente que 10% des cas de ScS-PID et est associée à un moins bon pronostic (figure 2B).¹¹ Un syndrome d'emphysème et fibrose combinés peut aussi être observé.¹² Une fibroélastose pleuroparenchymateuse, entité spécifique affectant la plèvre viscérale et le parenchyme sous-pleural et caractérisée par une fibrose intra-alvéolaire riche en élastine, a récemment été décrite dans la ScS et est associée à un moins bon pronostic (figure 3).^{13,14}

Un lavage bronchoalvéolaire peut être réalisé avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur afin d'exclure une éventuelle infection, mais son rôle dans le diagnostic de la ScS-PID n'est pas établi.¹⁵ Une biopsie pulmonaire chirurgicale n'est en général pas nécessaire.

ÉVOLUTION CLINIQUE ET RISQUE DE PROGRESSION

L'évolution de la ScS-PID est variable et difficile à prédire. Dans la plupart des cas, on observe une stabilité ou un déclin lentement progressif de la fonction respiratoire, mais certains patients peuvent présenter une progression rapide vers une fibrose pulmonaire irréversible (figure 2). La progression est habituellement définie par un déclin de la CVF $\geq 10\%$ ou un déclin de la CVF de 5 à 9% associé à une baisse de la DLCO $\geq 15\%$ sur une période de 1 à 2 ans.¹⁶ Une progression est également définie par une extension de la fibrose au CT-scan. La détection précoce des patients présentant un risque de progression joue un rôle central dans la prise en charge de la ScS-PID. Certaines caractéristiques démographiques et des biomarqueurs ont été associés à un risque de progression, dont la

FIG 1 Pneumopathie interstitielle non spécifique dans la sclérodermie

Aspects de pneumopathie interstitielle non spécifique au scanner thoracique chez 3 patients atteints de sclérodermie. A: zones de verre dépoli et réticulations sous-pleurales avec bronchiectasies de traction discrètes. B: distribution plurifocale des zones de verre dépoli, bronchiectasies de traction marquées. C: verre dépoli diffus, réticulations épargnant les régions immédiatement sous-pleurales, bronchiectasies de traction sévères.

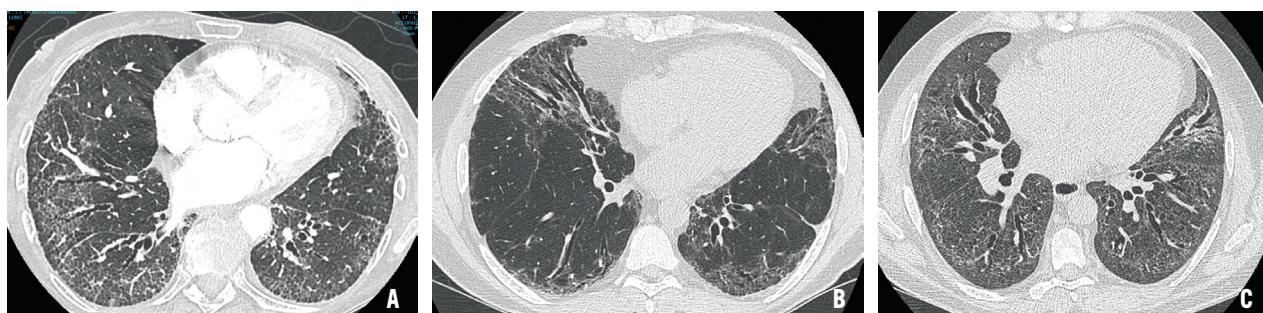
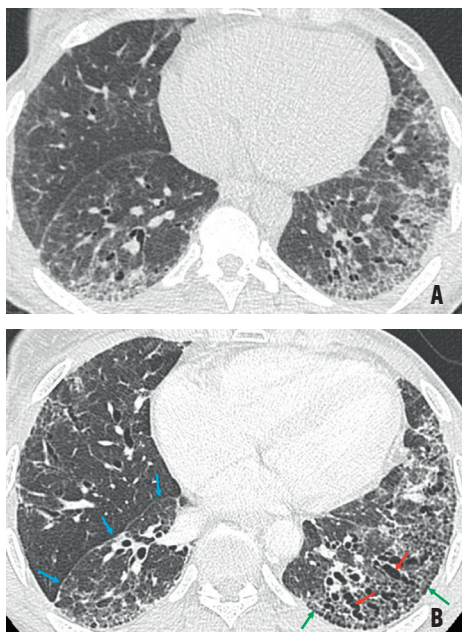


FIG 2**Évolution d'une pneumopathie interstitielle dans une sclérodermie**

A: aspect de pneumopathie interstitielle non spécifique avec verre dépoli à prédominance sous-pleurale, réticulations et discrètes bronchiectasies de traction. B: après 2 ans, évolution vers un aspect de pneumopathie interstitielle commune avec aspect de rayon de miel (flèches vertes) et aggravation des bronchiectasies de traction (flèches rouges). La rétraction des scissures (flèches bleues) confirme la progression de la fibrose.



forme cutanée diffuse, le sexe masculin, une origine afro-américaine, un âge avancé, la présence d'autoanticorps anti-topoisomérase I (Scl-70), ainsi qu'une CVF et/ou une DLCO abaissées au moment du diagnostic.¹⁷

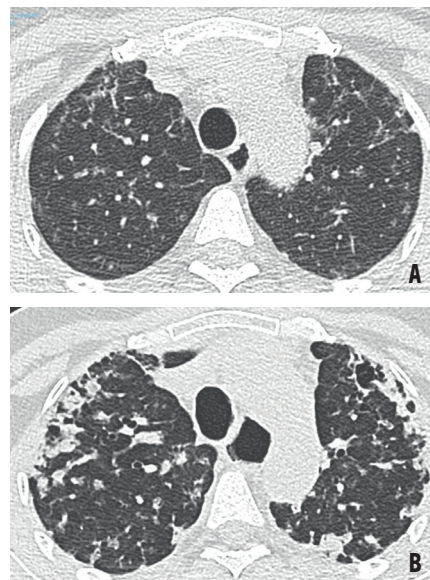
L'étendue de la fibrose au CT-scan thoracique et l'abaissement de la CVF sont des facteurs prédictifs indépendants de mortalité.¹⁸ En pratique, la sévérité de la ScS-PID peut être évaluée au moyen des critères de Goh,¹⁹ distinguant une maladie étendue ($\geq 30\%$ de fibrose au CT-scan, ou 10 à 30% de fibrose avec une CVF $< 70\%$ du prédit) d'une maladie limitée ($\leq 10\%$ de fibrose au CT-scan, ou 10 à 30% de fibrose avec une CVF $\geq 70\%$ du prédit). La présence d'une maladie extensive est un facteur prédictif important de mortalité (rapport de risque 3,46; intervalle de confiance à 95%: 2,19-5,46). Un suivi clinique et fonctionnel régulier est donc recommandé tous les 3 à 6 mois au cours des 3 à 5 années suivant le diagnostic, avec répétition du CT-scan en cas d'aggravation.

TRAITEMENT

Le traitement de la ScS-PID n'est pas systématiquement requis, mais doit être envisagé en cas d'atteinte interstitielle cliniquement significative au moment du diagnostic, en cas d'aggravation objectivée, ou en présence de facteurs de risque de progression.²⁰ Bien que les immunosuppresseurs demeurent la pierre angulaire du traitement, les thérapies biologiques et les antifibrotiques vont probablement jouer un rôle croissant. Un algorithme de prise en charge est proposé à la **figure 4**.

FIG 3**Fibroélastose pleuroparenchymateuse chez une patiente atteinte de sclérodermie systémique**

A: discrètes opacités sous-pleurales en bandes, non spécifiques, des apex pulmonaires. B: 5 ans plus tard, présence de larges zones de condensation s'étendant de la plèvre vers le médiastin et correspondant à une fibrose des espaces alvéolaires riche en fibres élastiques. Dilatation œsophagienne sévère due à la sclérodermie.



Immunosuppresseurs

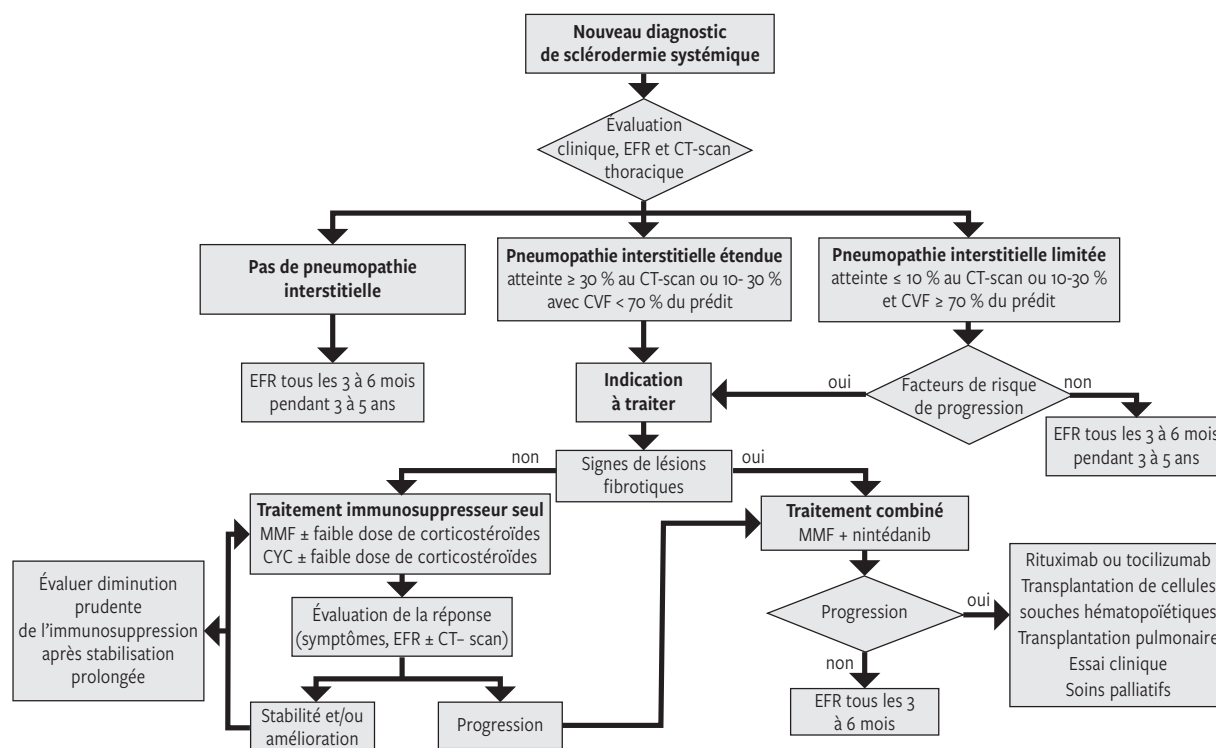
Le cyclophosphamide (CYC), le mycophénolate mofétil (MMF), l'azathioprine (AZA) et les corticostéroïdes sont les traitements immunosuppresseurs habituellement prescrits dans la ScS-PID. Les études Scleroderma Lung Study (SLS)-I,²¹ SLS-II,²² et Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial (FAST)²³ ont été les premières études randomisées contrôlées s'intéressant spécifiquement au traitement de la ScS-PID. L'étude SLS-I a démontré, chez des patients avec ScS-PID symptomatique, la supériorité du CYC par voie orale pendant 12 mois comparé au placebo, avec comme paramètre d'évaluation la CVF, les symptômes et la quantification radiologique de la fibrose.²¹ Cependant, le CYC était associé à des effets secondaires plus fréquents, dont une leucopénie et une hématurie, et le bénéfice du traitement n'était plus observé après 24 mois. L'étude FAST,²³ dans laquelle les patients ont reçu une faible dose de prednisolone associée au CYC par voie intraveineuse pendant 6 mois suivie d'AZA pendant 6 mois, ou d'un placebo pendant 12 mois, a montré une tendance à l'amélioration de la CVF dans le groupe traité et moins d'effets indésirables qu'avec le CYC par voie orale. Enfin, l'étude SLS-II a montré une efficacité équivalente d'un traitement de MMF 1500 mg 2 fois par jour per os pendant 2 ans à celle d'un traitement de CYC par voie orale pendant 1 an suivi d'un placebo pendant 1 an.²² De plus, le MMF était mieux toléré avec moins d'effets indésirables. Par conséquent, il est maintenant préféré au CYC comme traitement de première ligne de la ScS-PID.

L'AZA a été évalué dans de petites études,²³ souvent en association ou après interruption du CYC, avec des résultats contradictoires, mais peut constituer une alternative thérapeutique en cas d'intolérance ou de toxicité du MMF.

FIG 4

Algorithme décisionnel pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique

CVF: capacité vitale forcée; CYC: cyclophosphamide; EFR: exploration fonctionnelle respiratoire; MMF: mycophénolate mofétil.



(Adapté de réf. 41).

Concernant les corticostéroïdes, leurs effets indésirables en cas d'utilisation au long cours, la présence de traitements alternatifs et le risque de déclencher une crise rénale font déconseiller leur utilisation à doses élevées.²⁴ Cependant, dans la pratique clinique, une corticothérapie faiblement dosée (prednisone ≤ 15 mg/j) est fréquemment associée au MMF.

Traitements biologiques

Sur la base de quelques études rétrospectives ou de petites études randomisées contrôlées, le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 entraînant une déplétion des lymphocytes B, semble apporter une amélioration de la CVF et de la DLCO et pourrait donc s'avérer bénéfique chez des patients avec ScS-PID sévère et progressive ne répondant pas au traitement conventionnel.^{25,26} Deux études randomisées et contrôlées sont en cours chez des patients avec PID associée aux connectivites, incluant des ScS-PID: l'étude Evaluation of Efficacy and Safety of Rituximab With Mycophenolate Mofetil in Patients With Interstitial Lung Diseases (EvER-ILD), qui compare le rituximab (1 g IV à J1 et J15) au placebo en adjonction au MMF 2 g/j durant 6 mois,²⁷ et l'étude Rituximab Versus Cyclophosphamide for the Treatment of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease (RECITAL) (NCT01862926) qui compare le CYC (600 mg/m² IV 1 fois par mois) au rituximab (1 g IV à J1 et J15) durant 6 mois.

Compte tenu du rôle majeur que semble jouer l'interleukine 6 (IL-6) dans l'inflammation et la fibrose chez les patients

atteints de ScS,²⁸ son inhibition par un anticorps monoclonal, le tocilizumab, a été évaluée dans 2 études. Dans l'étude de phase 2 FASSCINATE,²⁹ le tocilizumab était associé à un moindre déclin de la CVF à 48 semaines par rapport au placebo ($p = 0,037$). Dans l'étude de phase 3 FOCUSED,³⁰ le déclin moyen de la CVF après 48 semaines était de 14 ml chez les patients traités par tocilizumab comparé à 255 ml dans le groupe placebo ($p < 0,0001$). De plus, une amélioration du score quantitatif de fibrose au CT-scan thoracique était observée dans le groupe tocilizumab ($p = 0,002$). D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats, et la place exacte du tocilizumab dans le traitement de la ScS-PID reste à définir.

Antifibrotiques

La pirféridone et le nintédanib sont deux agents antifibrotiques approuvés pour le traitement de la FPI, dont ils ralentissent la progression d'environ 50%. La ScS-PID présente certaines similitudes cliniques et pathogéniques avec la FPI, dont l'activation des fibroblastes, l'accumulation de myofibroblastes et l'expression de cytokines profibrotiques,³¹ suggérant que les antifibrotiques pourraient aussi être utiles dans la ScS-PID.

L'étude randomisée et contrôlée ouverte LOTUS publiée en 2016 a montré un profil de sécurité acceptable de la pirféridone chez des patients avec ScS-PID traités ou non par MMF.³² Ces résultats encourageants ont conduit à initier l'étude de phase 3 SLS-III, qui compare la combinaison de

pirféridone (jusqu'à 2403 mg/j) + MMF (jusqu'à 3 g/j) à la combinaison de MMF + placebo chez des patients avec ScS-PID. Ces résultats sont attendus en 2022.

Le nintédanib est un inhibiteur de tyrosines kinases qui interfère avec plusieurs voies de signalisation impliquées dans la fibrose pulmonaire. L'étude SENSICIS, publiée en 2019,³³ a montré une diminution de 44% du déclin de la CVF dans le groupe traité par nintédanib en comparaison au groupe placebo ($p = 0,04$), avec un profil d'effets indésirables similaire à celui décrit dans la FPI. L'étude INBUILD publiée en 2019³⁴ et incluant des patients avec fibrose pulmonaire progressive de diverses causes autres qu'une FPI, dont 6% de ScS-PID, a également montré une réduction du déclin de la CVF de presque 60% chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo ($p < 0,001$). Sur la base de ces données, le nintédanib vient d'être enregistré en Suisse pour la ScS-PID. Sa place exacte dans l'arsenal thérapeutique existant nécessite encore d'être précisée.

Transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques

Malgré un mécanisme encore partiellement incompris, la transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (TACSH) pourrait être une option thérapeutique dans les maladies auto-immunes sévères ou réfractaires. Trois études randomisées contrôlées (ASSIST,³⁵ ASTIS³⁶ et SCOT³⁷) ont évalué l'efficacité et la sécurité de la TACSH en comparaison au CYC IV chez des patients avec ScS, dont certains avec une ScS-PID. Les résultats suggèrent une amélioration de la CVF par rapport au groupe CYC et une survie améliorée après une année. Cependant, les effets indésirables étaient plus fréquents dans le groupe TACSH et la mortalité durant la première année suivant le traitement était plus importante (13,9 versus 9,1%; risque relatif: 1,53 dans l'étude ASTIS). Ainsi, cette modalité ne fait pas encore partie des options thérapeutiques reconnues pour la ScS-PID et son efficacité pourrait dépendre avant tout d'une sélection rigoureuse des patients.

Transplantation pulmonaire

Bien que rarement nécessaire, la transplantation pulmonaire est une option de dernier recours en cas de ScS-PID fibrosante progressive réfractaire aux traitements médicamenteux. Une revue récente de 90 patients transplantés pulmonaires en raison d'une ScS-PID a montré une survie à 1, 3 et 5 ans de respectivement 81, 68 et 61%,³⁸ soit similaire à celle de la transplantation pour FPI. Néanmoins, une transplantation pulmonaire n'est possible que chez une minorité de patients avec ScS en raison des atteintes extrapulmonaires (en particulier œsophagienne, conduisant à un risque de reflux gastro-œsophagien et d'aspiration potentiellement responsable d'un rejet chronique du greffon).³⁹

Autres mesures thérapeutiques et préventives

Des mesures non pharmacologiques ont leur place dans la prise en charge des patients avec ScS-PID. Les critères d'oxygénothérapie sont identiques à ceux des autres pneumopathies. La réhabilitation respiratoire semble apporter un bénéfice en termes de capacité physique, d'amélioration des symptômes et d'oxygénation.⁴⁰ La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée, de même que la vaccination contre le pneumocoque. Enfin, compte tenu des données suggérant une association entre atteinte interstitielle et sévérité du reflux gastro-œsophagien,⁶ la prise en charge de ce dernier est importante.

CONCLUSION

La ScS-PID doit bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un suivi régulier afin d'envisager un traitement en cas de maladie significative ou progressive. Aux traitements immunosuppresseurs classiques s'est ajouté récemment un nouvel antifibrotique, le nintédanib. De nouveaux progrès thérapeutiques sont attendus dans un avenir proche grâce aux traitements biologiques, dont le rituximab et le tocilizumab.

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

Remerciements: Les auteurs remercient Mme Sibylle Menal pour le travail de secrétariat et la réalisation de la figure 4.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Un bilan pneumologique comprenant un CT-scan thoracique est indiqué au moment du diagnostic de sclérodémie systémique (ScS) pour détecter précocement une pneumopathie interstitielle diffuse (PID)
- Le diagnostic de ScS-PID repose essentiellement sur l'imagerie par CT-scan thoracique, sans nécessité de biopsie pulmonaire
- Un suivi pneumologique tous les 3 à 6 mois est indiqué dans la ScS-PID, en particulier durant les 5 premières années
- Un traitement est indiqué en cas de ScS-PID sévère ou progressive
- Les immunosuppresseurs, en particulier le mycophénolate mofétil, constituent actuellement le traitement de première ligne de la ScS-PID. Des études récentes suggèrent une efficacité des antifibrotiques, du rituximab et du tocilizumab

1 Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557-67.

2 Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013;22:6-19.

3 van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.

4 Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent pulmonary hypertension and interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1339-49.

5 Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al.

Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-63.

6 Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al. Association of gastroesophageal factors

- and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013;40:850-8.
- 7 Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet* 2018;26:765-77.
- 8 Stock CJW, De Lauretis A, Visca D, et al. Defining genetic risk factors for scleroderma-associated interstitial lung disease: IRF5 and STAT4 gene variants are associated with scleroderma while STAT4 is protective against scleroderma-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2020;39:1173-9.
- 9 Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1809-15.
- 10 Hoffmann-Vold AM, Aalokken TM, Lund MB, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2205-12.
- 11 Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-7.
- 12 Cottin V, Nunes H, Mouthon L, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome in connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 2011;63:295-304.
- 13 Bonifazi M, Sverzellati N, Negri E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis: prevalence and prognostic impact. *Eur Respir J* 2020;56:1902135.
- 14 Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, et al. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 2017;12:e0180283.
- 15 Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:73-88.
- 16 *Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1670-8.
- 17 *Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020;55:1902026.
- 18 Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014;146:422-36.
- 19 Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
- 20 Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
- 21 Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
- 22 *Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:708-19.
- 23 Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
- 24 Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:460-7.
- 25 Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.
- 26 Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1188-94.
- 27 Bejan-Angoulvant T, Naccache JM, Caille A, et al. Evaluation of efficacy and safety of rituximab in combination with mycophenolate mofetil in patients with nonspecific interstitial pneumonia non-responding to a first-line immunosuppressive treatment (EVER-ILD): A double-blind placebo-controlled randomized trial. *Respir Med Res* 2020;78:100770.
- 28 Sakkas LI. Spotlight on tocilizumab and its potential in the treatment of systemic sclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2723-8.
- 29 Khanna D, Denton CP, Jhreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (fasSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016;387:2630-40.
- 30 Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:963-74.
- 31 Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Review: interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1967-78.
- 32 Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS trial. *J Rheumatol* 2016;43:1672-9.
- 33 **Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.
- 34 **Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.
- 35 Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
- 36 van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2490-8.
- 37 Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med* 2018;378:35-47.
- 38 Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, et al. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:903-11.
- 39 Meyer KC, Raghu G, Verleden GM, et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014;44:1479-503.
- 40 de Oliveira NC, Portes LA, Pettersson H, et al. Aerobic and resistance exercise in systemic sclerosis: State of the art. *Musculoskeletal Care* 2017;15:316-23.
- 41 **Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020;8:304-20.

* à lire

** à lire absolument

Dépistage du cancer pulmonaire en Suisse: Qui? Comment? Quand?

Dr ALESSIO CASUTT^a, Dr ALBAN LOVIS^a, Dr KEVIN SELBY^b, Dre LESLIE NOIREZ^c, Pre SOLANGE PETERS^c, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^d, Pr THORSTEN KRUEGER^e, Pre PAOLA M. SOCCAL^f, Pr CHRISTOPHE VON GARNIER^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 2224-6

Les sociétés savantes encouragent le développement de programmes nationaux de dépistage du cancer pulmonaire par CT-scan thoracique low-dose. En Suisse, le groupe de travail interdisciplinaire Swiss Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) s'emploie à la mise en œuvre d'un tel projet. Néanmoins, de nombreuses questions demeurent encore ouvertes, portant sur le financement d'un tel programme, le *Number Needed to Screen* idéal, la définition des «cas positifs» et l'intégration optimale des mesures de sevrage tabagique. Le concept de décision médicale partagée servira de modèle pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage. Des projets pilotes guidés par le CH-LSIG pourraient permettre d'identifier la stratégie la plus performante afin d'implémenter un programme fondé sur les preuves.

Lung cancer screening in Switzerland: Who? How? When?

Professional societies encourage the establishment of coordinated national screening programs for lung cancer by «low-dose» chest CT scans. The interdisciplinary Swiss Lung Cancer Screening Implementation Group (CH-LSIG) is exploring the feasibility of such a project. However, several questions still remain unanswered, namely the financing of such a program, the ideal «number-needed to screen», the definition and follow-up of «positive cases», as well as the role of smoking cessation measures. The key points to discuss in the future with patients requesting screening are based on the «shared decision-making» approach. Pilot projects guided by the CH-LSIG could help to identify the optimal strategy for establishing a national screening program based on the best available scientific evidence.

INTRODUCTION

Le cancer pulmonaire reste la cause la plus fréquente de décès par cancer en Suisse avec environ 3200 décès par an.¹ Chaque année en Suisse, 4300 nouveaux cas de cancer pulmonaire sont diagnostiqués. À l'échelle globale, le tabagisme est le facteur de risque principal puisque plus de 80% des cancers pulmonaires chez l'homme et 60% chez la femme lui sont attribuables.² Les modifications progressives de la prévalence

du tabagisme entre hommes et femmes ainsi que le délai de 20 à 30 ans précédant l'apparition des cancers secondaires expliquent la persistance de cette différence de genre. L'intérêt d'un dépistage du cancer pulmonaire est de détecter des cancers à un stade précoce afin d'avoir un impact sur l'histoire naturelle de la maladie (stage-shift) se traduisant par un gain de survie. Le dépistage passe par la détection précoce et la caractérisation des nodules pulmonaires en nodules solides, non solides (ou verre dépoli pur), et mixtes.

Depuis les années 70, les performances diagnostiques de la radiographie du thorax (RT) ont été évaluées dans ce contexte de dépistage, mais la faible sensibilité de cette technique a limité son succès et son utilisation.³ Par ailleurs, le recours à des outils informatiques d'aide à la détection dédiés à la RT a mené à un nombre élevé de faux positifs.^{4,5} L'apport de ces outils informatiques pour la détection de nodules pulmonaires par CT-scan a été abordé dans une précédente publication de cette revue.⁶

PREUVES

Depuis les années 2000, plusieurs études ont analysé l'efficacité du CT-scan thoracique à faible dose (LDCT: low-dose CT) pour le dépistage du cancer pulmonaire. Un LDCT correspond à environ 1,0 millisievert (mSv), soit une dose cumulée d'environ 5 RT (0,2 mSv). L'étude randomisée contrôlée National Lung Screening Trial (NLST), publiée en 2011, a démontré dans une cohorte de 53 000 patients (âgés entre 55-74 ans, exposition ≥ 30 unité-paquet-année (UPA)) que le dépistage annuel par LDCT sur une durée de 3 ans diminuait de 20% le risque relatif de mortalité liée au cancer pulmonaire par rapport au dépistage par RT. La limitation principale était un nombre élevé de faux positifs à l'origine d'une morbidité significative.⁷ En effet, 96% de la population avec un LDCT considéré comme positif ne souffrait pas de cancer – correspondant à 23% de l'ensemble de la population dépistée par LDCT. La définition d'un «cas positif» correspondait à la détection d'un nodule non calcifié de diamètre > 4 mm. Cette approche, basée notamment sur la mesure de la taille du nodule en 2D, ne permet de sauver qu'un seul individu d'un décès par cancer pulmonaire sur 320 individus dépistés, soit un Number Needed to Screen (NNS) de 320.⁸

La faible corrélation entre la probabilité de malignité et l'estimation de la taille du nodule pulmonaire mesurée en 2D a été démontrée par plusieurs études. D'un point de vue mathématique, une majoration de 7% du diamètre d'une sphère correspond à une augmentation de 25% de son volume, et une

^aService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^bDépartement des polycliniques, Unisanté, 1011 Lausanne, ^cService d'oncologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^dService de radiodiagnostic et radiologie interventionnelle, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de chirurgie thoracique, CHUV, 1011 Lausanne, ^fService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14
alessio.casutt@chuv.ch | alban.lovis@chuv.ch | kevin.selby@unisante.ch
leslie.noirez@chuv.ch | solange.peters@chuv.ch
catherine.beigelman-aubry@chuv.ch | thorsten.krueger@chuv.ch
paola.soccal@hcuge.ch | christophe.von-garnier@chuv.ch

majoration de 25% du diamètre correspond à un doublement volumique de la sphère. Il semble donc possiblement pertinent d'évaluer les volumes des nodules et leur temps de doublement plutôt que de mesurer leurs diamètres.

Les directives des sociétés savantes pour la prise en charge des nodules pulmonaires (Fleischner Society 2017⁹ et British Thoracic Society 2015¹⁰) ont par conséquent retenu et intégré dans les algorithmes le volume du nodule (3D) ainsi que le temps de doublement volumique (TD) en jours afin de réserver les investigations plus invasives seulement pour les nodules avec haute probabilité de malignité.

Dans ce contexte, l'étude multicentrique randomisée belgo-hollandaise NELSON (Nederlands-Leuven Screening Onderzoek) s'est basée sur l'analyse du volume du nodule et son TD pour le dépistage du cancer pulmonaire par LDCT (comparée à un groupe de contrôle sans dépistage). Ces premières données ont été communiquées en 2018 et publiées en 2020. L'essai clinique a mis en évidence une diminution de la mortalité par cancer pulmonaire à 10 ans de 26% chez les hommes et de 39% chez les femmes dans une cohorte de 15 800 patients âgés de 50 à 74 ans, fumeurs actifs (≥ 15 UPA) ou récemment sevrés (≤ 10 ans).¹¹ Ces performances ont été atteintes grâce au design de l'étude basé sur le suivi volumétrique/TD des nodules, menant notamment à une réduction significative du taux de faux positifs à 56,5% pour l'étude NELSON en comparaison des 96% de l'étude NLST. Cette stratégie de dépistage a permis d'atteindre un NNS de 133 versus 320 pour l'étude NLST, évitant de multiples investigations invasives inutiles en cas de nodules bénins ou de cancers indolents.

Aucune de ces deux grandes études randomisées n'a eu recours à la détection de nodules pulmonaires assistée par ordinateur (Computer-Assisted Diagnosis: CAD), en revanche, une analyse semi-automatique du volume des nodules identifiés a été effectuée.

D'autres essais cliniques utilisant l'analyse volumétrique et le TD des nodules pulmonaires ont confirmé une réduction de mortalité liée au cancer du poumon. Mentionnons l'étude allemande LUSI,¹² italienne MILD¹³ et anglaise UKLS.¹⁴ Plusieurs programmes de dépistage ont été débutés localement en Europe, notamment en Angleterre et en Italie, en adéquation avec les recommandations de la Société européenne de pneumologie (ERS) et de la Société européenne de radiologie (ESR), qui encouragent le développement de programmes de dépistage à l'échelle nationale, voire régionale.¹⁵

SITUATION EN SUISSE ET CARACTÉRISTIQUES D'UN FUTUR PROGRAMME DE DÉPISTAGE DE QUALITÉ

En Suisse, la réalisation d'un LDCT en coupes fines dans le but de dépister une néoplasie pulmonaire n'est actuellement pas systématiquement remboursée. Toute imagerie médicale est par ailleurs soumise à l'ordonnance sur la radioprotection (OraP).¹⁶ Le rayonnement induit par les LDCT conduirait théoriquement à un cas de cancer radio-induit pour environ 108 cancers pulmonaires dépistés, ce qui est à mettre en balance avec le gain de survie pour les cas correctement dépistés.¹⁷

En Suisse, le CH-LSIG travaille à la mise en œuvre d'un programme national dont les exigences de base ont été abordées pour ce qui est de la question du financement, du NNS cible, du choix des prestataires de soins, des infrastructures/équipements, de la définition des «cas positifs», de l'intégration des mesures visant le sevrage tabagique ainsi que de la proposition de prise en charge des incidentalomes.¹⁸ Concernant en particulier l'aspect financier, une étude suisse a permis de conclure qu'un programme à l'échelle nationale serait rentable (cost-effective), avec un coût d'environ 40 000 CHF par année de vie sauvée.¹⁹

Un essai clinique randomisé a comparé dans une sous-cohorte de l'étude NELSON les performances d'un logiciel informatique de détection des nodules par rapport à la double lecture par des radiologues, concluant à une meilleure sensibilité du logiciel (96,7 vs 78,1%).²⁰ Cette étude a également montré que la majorité des nodules non identifiés par l'œil humain était en contact avec une structure anatomique adjacente correspondant le plus souvent à un vaisseau sanguin. La capacité de détection des nodules par les radiologues est aussi influencée par la taille du nodule, sa forme, sa densité, sa localisation, ses rapports anatomiques avec les structures de voisinage, mais aussi par des facteurs externes comme la performance individuelle et le temps dédié à l'interprétation des examens. Le recours à des techniques post-acquisition d'images de type projection d'intensité maximale visant à faciliter la détection visuelle des nodules doit être systématique. Les faiblesses du logiciel de détection étaient un nombre élevé de faux positifs et une performance de détection insuffisante pour les nodules non solides. Une seconde lecture par un (des) radiologue(s) est alors indispensable afin d'éviter des faux positifs générés par des outils informatiques d'aide à la détection, ceci au prix d'une augmentation du temps de lecture par LDCT.⁶ L'intégration de logiciels informatiques d'aide à la détection devrait donc être appliquée à tout programme de dépistage du cancer pulmonaire.

Une étude de simulation à l'échelle nationale menée au Canada a pu également évaluer l'intégration d'un programme de sevrage tabagique au sein d'une stratégie de dépistage du cancer pulmonaire, et est parvenue ainsi à améliorer l'analyse coût-efficacité (cost-effectiveness) en sus du gain de survie attendu.²¹ Après 10 ans de sevrage tabagique, le risque de cancer du poumon est réduit d'environ 50%.²² Des interventions dédiées au sevrage apparaissent alors essentielles pour tout projet de dépistage.²³

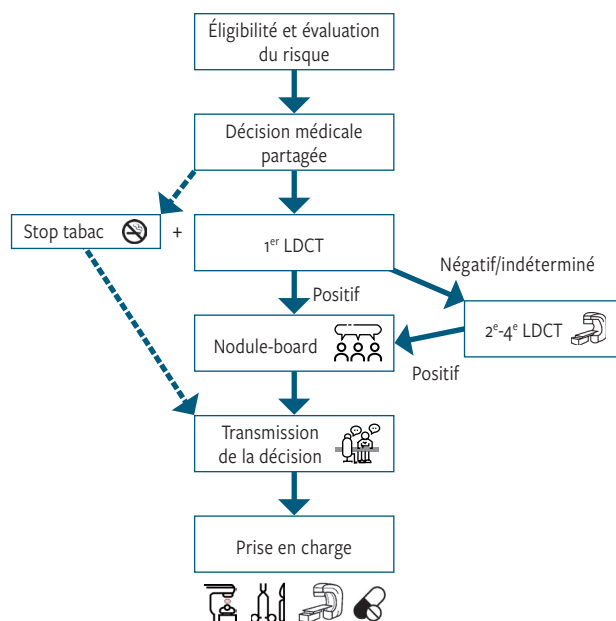
À noter que certaines pathologies thoraciques peuvent modifier la probabilité prétest de malignité d'un nodule pulmonaire détecté. Par exemple, en cas d'emphysème, la proportion de carcinomes épidermoïdes pulmonaires est majorée par rapport à celle des adénocarcinomes.²⁴

Pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage, il faudra se baser sur le modèle bien établi de la décision médicale partagée (shared decision-making).^{25,26} L'ensemble des mesures nécessaires à la mise en œuvre d'un tel programme doit s'inscrire au sein d'un projet plus global de santé (lung health check)^{26,27} intégrant une évaluation fonctionnelle respiratoire, un programme de sevrage tabagique, chaque cas étant soumis à une décision multidisciplinaire (nodule board) (figure 1).

FIG 1

Algorithme de dépistage
du cancer pulmonaire

LDCT: low-dose CT-scan – scanner thoracique à faible dose.



La collaboration avec les médecins de premier recours est indispensable, afin d'identifier, adresser et orienter ces patients, comme l'a révélé un programme mobile de dépistage à Manchester²⁷ qui a permis d'atteindre un taux de participation de plus de 50% de la population cible, contrastant avec le faible taux de participation (< 5%) des programmes américains.

CONCLUSION

À l'heure actuelle, les sociétés savantes internationales et nationales encouragent la mise en œuvre de programmes de dépistage du cancer pulmonaire fondée sur les preuves. Si le dépistage du cancer pulmonaire n'est pas encore en place et remboursé en Suisse, des projets pilotes guidés par le groupe CH-LSIG pourraient mener à la planification et l'établissement d'une stratégie durable adaptée à notre environnement et système de santé.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les sociétés savantes encouragent, sur la base de multiples et solides données, la mise en place de programmes de dépistage coordonnés du cancer pulmonaire par CT-scan à faible dose (LDCT)
- En Suisse, la réalisation d'un LDCT dans le but de dépister une néoplasie pulmonaire n'est actuellement pas systématiquement remboursée. Le CH-LSIG travaille à la mise en œuvre d'un programme national dont les exigences de base ont été définies
- Pour répondre aux futurs patients demandeurs d'un examen de dépistage, il faudra se baser sur le modèle bien établi de la décision médicale partagée (shared decision-making)
- Un programme de santé pulmonaire (lung health check) global doit être visé en collaboration étroite avec la médecine de premier recours
- Des projets pilotes guidés par le CH-LSIG pourraient permettre d'identifier la stratégie la plus performante dans le but d'établir un programme de dépistage fondé sur les preuves

1 Specific causes of death. Disponible sur : www.bfs.admin.ch/bfs/en/home/statistics/health/state-health/mortality-causes-death/specific.html (Consulté en juillet 2020).

2 Whiteman DC, Wilson LF. The fractions of cancer attributable to modifiable factors : A global review. *Cancer Epidemiol* 2016;44:203-21.

3 Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M, et al. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography : an update for the US. Preventive Service Task Force. *Ann Intern Med* 2004;140:740-53.

4 Giger ML, Ahn N, Doi K et al. Computerized detection of pulmonary nodules in digital chest images: use of morphological filters in reducing false-positive detections. *Med Phys* 1990;17:861-5.

5 Lo SC, Freedman MT, Lin JS, Mun SK. Automatic lung nodule detection using profile matching and back-propagation neural network techniques. *J Digit Imaging* 1993;6:48-54.

6 Vremariou P, Chassagnon G, Casutt A, et al. Instruments informatiques pour la gestion des nodules pulmonaires isolés. Déteabilité et prédiction de la malignité. *Rev Med Suisse* 2019;15:2092-7.

7 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic

screening. *N Engl J Med* 2011;365:395-409.

8 Grannis FW. Lung cancer incidence and mortality with extended follow-up in the national lung screening trial. *J Thorac Oncol* 2019;14:1732-42.

9 MacMahon H, Naidich DP, Goo JM et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228-43.

10 Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules: accredited by NICE. *Thorax* 2015;70:Suppl.2:ii1-ii54.

11 **de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382:503-13.

12 Becker N, Motsch E, Trotter A, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening-results from the randomized German LUSI trial. *Int J Cancer* 2020;146:1503-13.

13 Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial. *Ann Oncol* 2019;30:1162-9.

14 Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, et al. UK Lung Cancer RCT Pilot Screening Trial: baseline findings from the screening arm provide evidence for the potential

implementation of lung cancer screening. *Thorax* 2016;71:161-70.

15 Kauczor HU, Baird AM, Gerriet Blum T, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;30:3277-94.

16 Ordonnance sur la radioprotection. Disponible sur : www.admin.ch/opc/fr/classif-compilation/20163016/index.html (Consulté en juillet 2020).

17 Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis or trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017;356:j347.

18 *Frauenfelder T, Puhan MA, Lazor R, et al. Early detection of lung cancer: a statement from an expert panel of the swiss university hospitals on lung cancer screening. *Respiration* 2014;87:254-64.

19 Tomonaga Y, Ten Haaf K, Frauenfelder T et al. Cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer in a European country with high prevalence of smoking-A modelling study. *Lung cancer* 2018;121:61-9.

20 Zhao Y, de Bock GH, Vliegenthart R et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22:2076-84.

21 Goffin JR, Flanagan WM, Miller AB, et

al. Cost-effectiveness of lung cancer screening in Canada. *JAMA Oncol* 2015;1:807-13.

22 Zeng L, Yu X, Yu T et al. Interventions for smoking cessation in people diagnosed with lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD011751.

23 *Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest* 2015;147:295-303.

24 Smith BM, Schwartzman K, Kovachina B, et al. Lung cancer histologies associated with emphysema on computed tomography. *Lung Cancer* 2012;76:61-6.

25 *Selby K, Gubelmann R, Lovis A, et al. Dépistage du cancer du poumon : que dire à mes patients en attendant un programme organisé ? *Rev Med Suisse* 2020;2086-91.

26 *Mazzone PJ, Tenenbaum A, Seeley M et al. Impact of a lung cancer screening counseling and shared decision-making visit. *Chest* 2017;151:572-8.

27 **Crosbie PA, Balata H, Evison M et al. Implementing lung cancer screening : baseline results from a community-based "lung health check" pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019;74:405-9.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Répercussion des polluants environnementaux sur le système respiratoire chez l'adulte

(voir article p. 2211)

1. Parmi les propositions suivantes concernant la pollution atmosphérique et le système respiratoire, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?

- ☐ **A.** Les asthmatiques exposés à la pollution sont à risque de développer un ACOS
- ☐ **B.** L'effort physique dans un environnement pollué chez des sujets sains est délétère sur la fonction pulmonaire
- ☐ **C.** La pollution domestique est responsable d'une incidence plus élevée de BPCO que le tabac dans les pays à faible revenu
- ☐ **D.** La pollution atmosphérique est la principale cause environnementale de décès

Dépistage du cancer pulmonaire en Suisse: Qui? Comment? Quand?

(voir article p. 2224)

4. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? En Suisse, un programme de dépistage du cancer pulmonaire basé sur les meilleures preuves scientifiques devra inclure:

- ☐ **A.** Des mesures «stop tabac»
- ☐ **B.** Une évaluation fonctionnelle respiratoire
- ☐ **C.** Une approche shared decision-making
- ☐ **D.** Une approche self-directed care

Physiopathologie et traitement de la toux: approche étiologique

(voir article p. 2204)

2. Pour laquelle (lesquelles) des situations suivantes des investigations urgentes doivent être effectuées chez un patient qui consulte pour une toux chronique, avant de procéder au bilan systématique habituel?

- ☐ **A.** Présence d'hémoptysies en petite quantité
- ☐ **B.** Perte pondérale et sudations nocturnes
- ☐ **C.** Présence d'un pyrosis récidivant
- ☐ **D.** Toux accompagnée de dyspnée à prédominance nocturne
- ☐ **E.** Présence de râles «velcro» à l'auscultation pulmonaire

Approche diagnostique de la dyspnée chronique chez l'adulte

(voir article p. 2198)

5. Quel examen proposeriez-vous pour asseoir votre diagnostic chez un jeune cycliste présentant une dyspnée chronique uniquement à l'effort sans autre antécédent?

- ☐ **A.** Explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)
- ☐ **B.** Test d'effort pneumologique (CPET: Cardiopulmonary Exercise Test)
- ☐ **C.** Test d'hyperventilation isocapnique
- ☐ **D.** Explorations neuromusculaires
- ☐ **E.** CT-scan thoracique

Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique: nouveaux développements

(voir article p. 2218)

3. Laquelle (lesquelles) des propositions suivantes est (sont) vraie(s) concernant la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie?

- ☐ **A.** Sa présentation radiologique la plus fréquente est identique à celle de la fibrose pulmonaire idiopathique
- ☐ **B.** Les corticostéroïdes jouent un rôle central dans son traitement
- ☐ **C.** Elle est souvent précédée d'une hypertension pulmonaire
- ☐ **D.** La forme cutanée diffuse est associée à un risque augmenté de progression de la pneumopathie interstitielle
- ☐ **E.** Les anticorps anti-topoisomérase I sont prédictifs de la réponse au traitement immunosuppresseur

Réponses correctes: 1ACD, 2ABDE, 3D, 4ABC, 5C

Buyers' club: une alternative pour l'accès au traitement?

VALENTINE BORCIC^a, Pr ALEXANDRA CALMY^b, Pr SAMIA HURST^c, Dr YVES JACKSON^d, Pr FRANCESCO NEGRO^{e,f}, Pr ARNAUD PERRIER^g, Pr HANS WOLFF^h, Dr LAURENT GETAZ^h, Dre ANNE-CLAIRE BRÉCHET^h, Dr PABLO VALLADARES^b, Pr SERGE RUDAZⁱ et Dre NATHALIE VERNAZ^{g,i}

Rev Med Suisse 2020; 16: 2228-31

La prise en charge médicamenteuse rapide pour les patients infectés par le VIH, le VHC ou le VHB est un élément clé pour obtenir une réponse clinique favorable en termes de morbidité, mortalité, et qualité de vie, et elle permet de diminuer les risques de transmission. Lorsqu'un médicament est cher, l'accès aux traitements pour un-e patient-e sans assurance avec des ressources limitées est une barrière qui peut conduire à renoncer aux soins pour des raisons économiques. Un buyers' club est une structure dont l'objectif est d'apporter une aide logistique et/ou financière à un-e patient-e qui souhaite importer à titre personnel un médicament de qualité et efficace à des conditions économiquement plus favorables. L'achat du médicament se fait par internet.

Buyers' club: an alternative for access to treatment?

Rapid medication management for patients infected with HIV, HCV or HBV is key in optimizing a more favourable clinical response, in terms of morbidity, mortality, quality-of-life and reduced risk of transmission. If a drug is expensive, access to treatment for an uninsured patient with limited resources can be a hurdle that leads to forgoing healthcare for economic reasons. The buyers' club's objective is to provide logistics and/or financial assistance to a patient aiming to import qualitative generics for his personal use at an affordable price overseas. The drug is purchased on the internet.

QU'EST-CE QU'UN BUYERS' CLUB?

Un buyers' club est une structure avec ou sans entité juridique, avec ou sans but lucratif, dont l'objectif est de rassembler des personnes pour acheter un bien de consommation. Dans le contexte spécifique de l'importation d'un médicament, le buyers' club vise à aider les patient-e-s à importer des médicaments depuis l'étranger à des conditions économiquement plus favorables et en sécurisant la filière d'approvisionnement dans un contexte où la production de spécialités

médicamenteuses falsifiées et/ou de qualité inférieure est avérée.¹⁻³ Le buyers' club sélectionne les médicaments pré-qualifiés par l'OMS ou approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et choisit les fabricants et les pays où il va s'approvisionner. Il suit l'évolution des prix, offre de multiples possibilités d'envois à divers coûts, et se tient à jour sur les nouveaux traitements disponibles et l'actualité scientifique. Enfin, il suit l'évolution de la législation des différents pays dans ce domaine. Parfois, il réalise des contrôles qualité sur les médicaments, apporte un suivi médical aux patient-e-s, ou propose de l'information médicale de qualité traduite dans plusieurs langues.^{1,4}

HISTORIQUE DES BUYERS' CLUB

La sombre pandémie de VIH dans le monde a vu émerger au début des années 80 de grands défis de santé publique, dont celui de l'accessibilité des antirétroviraux à la population mondiale. C'est la naissance des buyers' club qui importent certains médicaments approuvés en dehors des États-Unis pour les rendre accessibles dans un contexte où seul l'azidothymidine était enregistrée pour traiter les patient-e-s atteint-e-s par le VIH.⁵ Ces buyers' club sont alors nombreux et variés dans leur fonctionnement. En 1991, on estime que 10 000 patient-e-s en bénéficient aux États-Unis.⁵

Depuis l'arrivée des nouveaux agents antiviraux directs (AAD) en 2014, permettant une guérison complète de l'infection par le VHC, mais à un prix inaccessible pour certains patient-e-s, des buyers' club ont à nouveau vu le jour.^{1,6}

GÉNÉRIQUES IMPORTÉS: QUELS ENJEUX, QUELS PRIX?

La littérature montre que les populations particulièrement vulnérables, comme les personnes de bas niveau socio-économique, celles qui utilisent les drogues par injection (UDI), vivent en prison (pyrrolidinovalérophénone (PVP)) et les migrant-e-s sans papiers, sont plus à risque d'avoir une infection à VIH, une hépatite B (VHB) ou une hépatite C (VHC).¹ La majorité de cette population vulnérable est sans assurance en Suisse, et souvent également dans le pays d'origine.⁷ L'accès aux médicaments antiviraux permet non seulement d'améliorer considérablement la qualité de vie en bonne santé du patient, mais c'est aussi un moyen de prévention important et efficace de la transmission.^{8,9} L'OMS recommande par ailleurs de commencer les traitements le plus rapidement possible.⁸

^a Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^b Unité VIH/SIDA, Service des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, ^c Institut Éthique, histoire, humanités, Faculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^d Service de médecine de premier recours, HUG, 1211 Genève 14, ^e Service de gastroentérologie et hépatologie, HUG, 1211 Genève 14, ^f Service de pathologie clinique, HUG, 1211 Genève 14, ^g Direction médicale et qualité, HUG, 1211 Genève 14, ^h Service de médecine pénitentiaire, HUG, 1211 Genève 14, ⁱ Sciences analytiques, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^j Direction des finances, HUG, 1211 Genève 14
nathalie.vernaz@unige.ch

BUYERS' CLUB ET PHARMACIE EN LIGNE OU LOCALE, QUELLE DIFFÉRENCE?

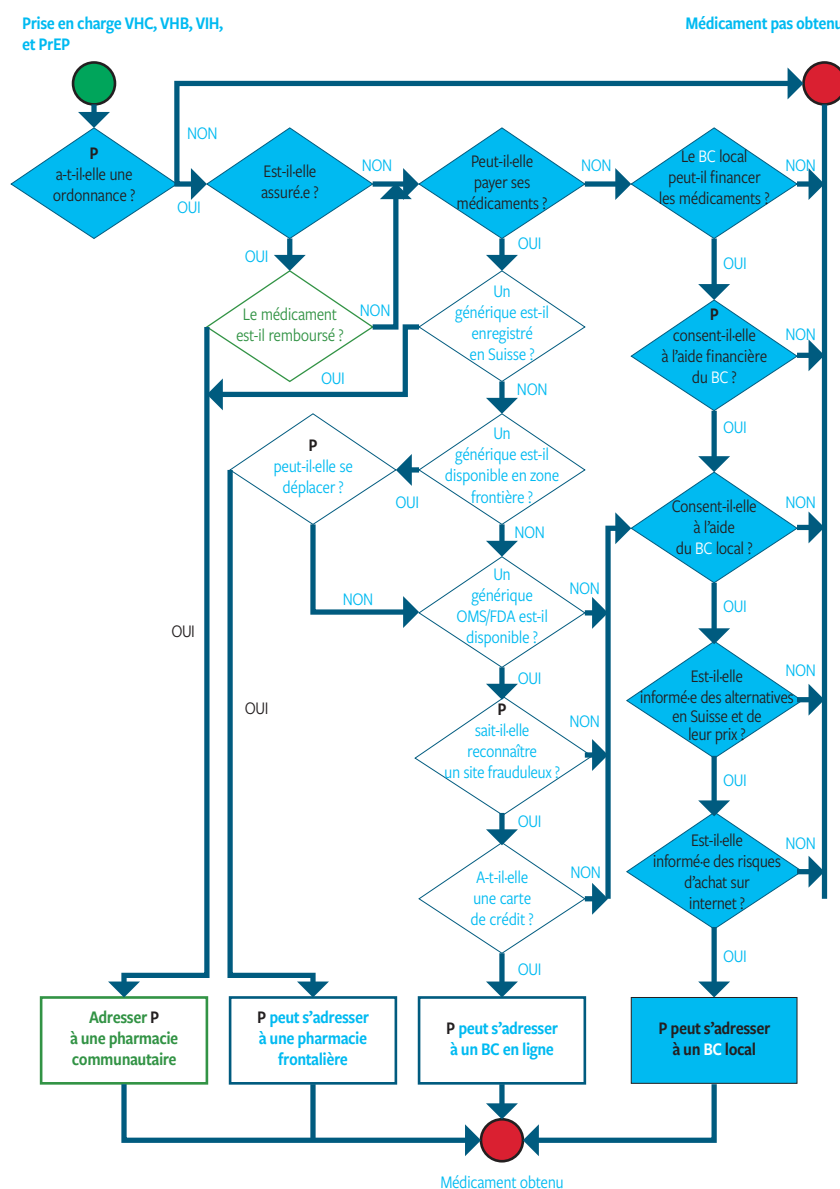
L'ère d'internet a vu la mise à disposition de nombreux sites d'achat, dont les pharmacies en ligne. Accessibles dans le monde entier, elles permettent de supprimer la barrière de l'accès aux médicaments pour certains-e-s patient-e-s, mais facilitent également celui à des médicaments contrefaits qui représentent potentiellement une menace pour leur sécurité.^{3,10,11} Il existe ainsi une grande variabilité en termes de qualité entre les différents sites en ligne, dont certains s'apparentent à un simple site de vente sans aucune considération de la prise en charge médicale ni des normes de délivrance des médicaments fixées par les pharmaciens.^{3,10,12} Il n'est pas toujours nécessaire de télécharger une ordonnance pour les médicaments soumis à une réglementation stricte, comme

c'est le cas pour les prises en charge du VIH, du VHB et du VHC ou les antibiotiques.^{3,10,12} Certains sites frauduleux sur internet vendent des médicaments de qualité inférieure, ne contenant pas la dose correcte, voire aucun principe actif, ou peuvent aussi être une simple arnaque financière.^{3,10,12} Swiss-medic participe activement à l'action PANGEAS coordonnée par Interpol qui vise à lutter contre la contrefaçon des médicaments.² En Suisse, la vente en ligne de médicaments sur ordonnance est en principe interdite, mais l'achat en ligne est possible lorsque le site internet est hébergé à l'étranger, pour autant que la quantité commandée ne dépasse pas l'équivalent d'un mois de traitement.¹³

Les buyers' club en ligne ciblent un accès universel à des médicaments essentiels qui ont un enjeu de santé publique important, comme la prise en charge du VIH, du VHC, du

FIG 1 Processus d'accès universel aux thérapies contre le VIH, le VHB et le VHC

P: un-e patient-e; BC: buyers' club; OMS/FDA: préqualifié OMS ou approuvé FDA.



VHB ou la prophylaxie préexposition (PrEP). Gérés par des médecins, des associations à but non lucratif, des associations de parents, d'anciens patient-e-s ou des activistes, leur objectif est d'aider des patient-e-s à importer des génériques de qualité identique à celle des originaux, à un prix accessible.^{1,4}

La raison d'être d'un buyers' club local est d'apporter une aide logistique ou financière dans toutes les situations pour lesquelles un-e patient-e ne peut recourir à un buyers' club ou une pharmacie en ligne.¹ Les HUG et le Groupe sida Genève ont constitué un buyers' club local qui a les mêmes objectifs que les buyers' club en ligne.¹

QUEL-LE PATIENT-E POUR QUELLE STRUCTURE?

La **figure 1** présente les questions qui permettent d'orienter un-e patient-e vers une pharmacie communautaire, une pharmacie frontalière, un buyers' club en ligne ou local. L'assurance maladie, le remboursement du médicament, la capacité de financement du ou de la patiente, s'il-elle a une carte de crédit sont les premiers éléments à identifier. Ensuite, il faut connaître le marché du médicament: la commercialisation d'un générique en Suisse, en zone frontalière, ou d'un générique préqualifié par l'OMS ou approuvé par la FDA à l'étranger. Finalement, il faut évaluer l'aptitude d'un-e patient-e à reconnaître un site frauduleux.

QUELS SONT LES DEVOIRS DU MÉDECIN?

Le médecin qui souhaite accompagner un-e patient-e dans une démarche d'importation à titre personnel a un devoir d'information sur les dangers d'achat sur internet, sur le risque concernant l'authenticité de tels médicaments, ainsi que sur l'existence des alternatives suisses enregistrées et de leurs prix respectifs (**figure 1**). Rappelons que, selon la loi sur les produits thérapeutiques (LPTh), toute publicité destinée au public pour les médicaments qui ne peuvent être remis que sur ordonnance est illicite. C'est pourquoi le-la praticien-ne

devra informer le-la patient-e de toutes les possibilités d'accès aux médicaments sans inciter un mode d'obtention plus qu'un autre. La prescription doit être identique aux recommandations usuelles comprenant seuls le(s) principe(s) actif(s). La prescription sera effectuée pour 1 mois, renouvelable pendant 3 mois.

CADRE LÉGAL DE L'IMPORTATION À TITRE PERSONNEL

Le marché des médicaments est fortement régulé, leur importation parallèle est strictement interdite. Néanmoins, la LPTh et l'article 36 de l'Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd) autorisent d'importer une petite quantité.¹³ La notion de petite quantité doit s'entendre, en général, comme la quantité de médicaments suffisante pour environ un mois de traitement au dosage habituel. L'importation pour usage personnel ne constitue donc pas une atteinte à l'effet d'exclusivité territoriale du brevet, et donc au droit fondamental de la patente, contrairement à l'importation parallèle.

CADRE LÉGAL DE LA PRODUCTION DE GÉNÉRIQUES À L'ÉTRANGER

L'article 31 de l'Organisation mondiale du commerce (OMC) sur les Aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) a été signé à Genève en 1995.^{14,15} Il autorise la fabrication générique de médicaments brevetés aux pays de revenus bas et moyen, dont l'Inde ou l'Égypte, pour donner l'accès aux médicaments essentiels à leur population.^{14,15}

POURQUOI LE PRIX DES GÉNÉRIQUES IMPORTÉS EST-IL PLUS BAS?

La différence de prix des médicaments entre l'Inde et la Suisse (**tableau 1**) peut s'expliquer par la possibilité de fabriquer légalement des génériques à un prix proche de celui de son coût de production et par le niveau de prix comparé (NPC). Selon l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE), le NPC permet de mesurer les écarts de niveau général des prix entre les pays, indique que la Suisse arrive en première place avec un indice de 132 en 2019, alors que celui de l'Inde occupe la dernière place avec un NPC à 30.¹⁶

LES GÉNÉRIQUES IMPORTÉS SONT-ILS DE QUALITÉ ET EFFICACE?

En Suisse, Swissmedic enregistre un générique à la fin du brevet pour autant qu'il ait les mêmes principe actif, dosage, forme galénique, voie d'administration, indications, et soit bioéquivalent. L'OMS et la FDA exercent un contrôle et une surveillance des fabricants de génériques dans le monde en inspectant leurs usines et en s'assurant qu'une étude de bioéquivalence comparant le générique avec l'original a bien été menée.¹⁷ Les génériques obtiennent un label qualité et sont

TABLEAU 1

Comparaison entre le prix en Suisse et le prix «buyers' club»

a: prix selon la liste des spécialités au 8 mars 2020 (www.listedesspecialites.ch);
b: prix buyers' club au 8 mars 2020 (www.fixhiv.com; www.fixhepc.com).

	Prix en Suisse ^a	Prix générique importé ^b	Durée	Indication
Éfavirenz, emtricitabine, ténofovir, disoproxil, fumarate	Frs 11485	Frs 588	Prix annuel	1 ^{re} ligne de traitement de l'OMS pour le VIH
Entécavir	Frs 5293	Frs 564	Prix annuel	VHB
Sofosbuvir, velpatasvir	Frs 30952	Frs 1500	Prix pour 12 semaines de traitement	VHC pangénotypique
Éfavirenz, ténofovir, disoproxil, fumarate	Frs 899	Frs 45	Prix pour 30 comprimés	PrEP

dit «préqualifiés» par l’OMS, ou approuvés par la FDA.¹⁷ Plusieurs études ont ainsi attesté de la bioéquivalence des génériques importés de la PrEP, des traitements du VIH et des AAD.^{18,19} Plusieurs études ont comparé l’efficacité d’un AAD entre le générique importé et son original et mesuré une réponse virale soutenue similaire.^{19,20}

Pour confirmer la qualité des génériques importés à l’entrée en Suisse, des techniques analytiques de laboratoire sont nécessaires, comme celles de la chromatographie liquide ou l’électrophorèse capillaire, qui présentent l’avantage de pouvoir tester chaque lot.²¹ En revanche, ces techniques impliquent le développement de méthodes analytiques, ont un coût, et nécessitent une gestion particulière ainsi que d’avoir à disposition une structure de laboratoire.

CONCLUSION

Le buyers’ club en ligne ou local peut représenter une option pour supprimer la barrière de l’accès aux médicaments lorsqu’un-e patient-e n’a pas d’assurance, mais il peut aussi trouver sa place pour proposer une alternative moins onéreuse à un médicament non remboursé par l’assurance de base, comme pour la PrEP.¹

Dans une perspective de santé globale, l’accès aux thérapies contre le VIH, le VHB, le VHC et la PrEP devrait être universel. Cela implique qu’il n’existe aucune barrière à l’éradication de ces maladies infectieuses transmissibles, en termes d’accès aux soins ou aux traitements, et ce, quelle que soit la population: citoyen-ne-s qui ont une couverture universelle et patient-e-s sans assurance. Rares sont les systèmes de santé à avoir mis en place un système de couverture en san-

té universel pour les migrant-e-s sans papiers.^{22,23} Pionniers en Suisse et en Europe, les HUG sont les premiers hôpitaux à avoir instauré, depuis 2018, une alternative de l’accès aux traitements sous la forme d’un buyers’ club local pour accompagner un-e patient-e sans assurance qui souhaite importer à titre personnel un médicament contre le VHC, le VHB, le VIH ou la PrEP. Ce buyers’ club local permet de ne pas exposer les patient-e-s aux risques de la contrefaçon et leur évite d’avoir à renoncer à une prise en charge médicamenteuse pour des raisons économiques, avec des conséquences importantes en termes de mortalité, morbidité, qualité de vie et transmissions évitables.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L’importation à titre personnel est un droit du ou de la patient-e, qui lui permet d’obtenir à titre personnel un médicament plus économique à l’étranger, en toute légalité
- Lorsque le prix du médicament limite l’utilisation de traitements contre le VIH, le VHC, le VHB ou la PrEP, il faut informer le-la patient-e de la possibilité d’avoir recours à un buyers’ club local ou en ligne
- Le buyers’ club local ou en ligne aidera un-e patient-e à acheter un médicament de mêmes efficacité et qualité que son original correspondant
- La pharmacie en ligne devrait être réservée aux professionnel-le-s

1 **Vernaz N, Calmy A, Hurst S, et al. A buyers’ club to improve access to hepatitis C treatment for vulnerable populations. *Swiss Med Wkly* 2018;148:w14649.

2 Action « PANGAEA XI » : la Suisse participe à la semaine d’action internationale contre le commerce illégal de produits thérapeutiques. *Swissmedic*. Disponible sur : www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/mitteilungen/aktion_pangeaxi.html

3 Clark F. Rise in online pharmacies sees counterfeit drugs go global. *Lancet* 2015;386:1327-8.

4 *Garcia A, Moore Boffi S, Gayet-Ageron A, Vernaz N. Access to unauthorized hepatitis C generics: perception and knowledge of physicians, pharmacists, patients and non-healthcare professionals. *PLoS One* 2019;14:e0223649.

5 Kolata G. Patients going underground to buy experimental drugs. Disponible sur : www.nytimes.com/1991/11/04/us/patients-going-underground-to-buy-experimental-drugs.html?searchResultPosition=1. New York

Times, 4 novembre 1991.

6 *Vernaz N, Girardin F, Goossens N, et al. Drug pricing evolution in hepatitis C. *PLoS One* 2016;11:e0157098.

7 Morlok M, Meier H, Efiyani-Mäder D, Ruedin D, Bader D, et al. Les sans-papiers en Suisse en 2015. B.S.S. Disponible sur : www.sem.admin.ch/dam/data/sem/internationales/illégale-migration/sans-papiers/ber-sanspapiers-2015-f.pdf, 2015

8 Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS* 2018;32:17-23.

9 Rusch U, Robbins S, Razavi H, et al. Microelimination of chronic hepatitis C in Switzerland: modelling the Swiss Hepatitis Strategy goals in eastern, western and northern regions. *Swiss Med Wkly* 2019;149:w14694.

10 Desai C. Online pharmacies: A boon or bane? *Indian J Pharmacol* 2016;48:615-6.

11 Rhumorbarbe D. Acheter des médicaments sur Internet : moins cher et plus risqué ? *Dépandances* 2016;55:21-3.

12 Boyd SE, Moore LSP, Gilchrist M, et al. Obtaining antibiotics online from within

the UK: a cross-sectional study. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1521-8.

13 Ordonnance sur les autorisations dans le domaine des médicaments (OAMéd). Article 36. Disponible sur : www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20011780/201605010000/812.212.1.pdf.

14 Amendment to the Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS). Disponible sur : www.wto.org/english/tratop_e/trips_e/tripsfacsheet_e.html

15 Nicol D, Owocye O. Using TRIPS flexibilities to facilitate access to medicines. *Bull World Health Organ* 2013;91:533-9.

16 OCDE (2020), Indices des niveaux de prix (indicateur). DOI: 10.1787/e902853a-fr.

17 WHO prequalified list. Disponible sur : <https://extranet.who.int/prequal/content/prequalified-lists>

18 Hill A, Tahat L, Mohammed MK, et al. Bioequivalent pharmacokinetics for generic and originator hepatitis C direct-acting antivirals. *J Virus Erad* 2018;4:128-31.

19 Gwaza L, Gordon J, Welink J, et al. Interchangeability between first-line generic antiretroviral products prequalified by WHO using adjusted indirect comparisons. *Antivir Ther* 2017;22:135-44.

20 Abozeid M, Alsebaey A, Abdelsamea E, et al. High efficacy of generic and brand direct acting antivirals in treatment of chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis* 2018;75:109-14.

21 Marini RD, Rozet E, Montes ML, et al. Reliable low-cost capillary electrophoresis device for drug quality control and counterfeit medicines. *J Pharm Biomed Anal* 2010;53:1278-87.

22 Gostin LO. Is Affording Undocumented Immigrants Health Coverage a Radical Proposal? *JAMA* 2019;322:1438-9.

23 Wolff H, Schlup J. Financement des soins en prison. *Bull Med Suisses* 2020;101:133.

* à lire

** à lire absolument

Médiateurs de l'aspirine dans l'arsenal anticancéreux?

SERKAN BERKCAN, SARA DA FONTE, DANIEL GIL, EMMA JAKES, EZIA OPLIGER, ALEXANDRE P. VAUDANO, SANDRINE MOREL et PRISCILLA SOULIÉ

Rev Med Suisse 2020; 16: 2232-3

INTRODUCTION

C'est dans les vieux creusets que l'on crée de nouvelles armes. Selon une étude parue en 2019 dans la revue PNAS, en réduisant l'inflammation autour de la tumeur, les médiateurs induits par l'aspirine (lipoxines et résolvines) ralentissent la croissance tumorale.¹

DOMMAGES COLLATÉRAUX

Le cancer représente la deuxième cause de décès en Suisse et la première cause de mortalité prématurée.² La chimiothérapie est l'un des traitements anticancéreux le plus couramment utilisé. Ce traitement a une action cytotoxique sur les cellules tumorales. La destruction des cellules tumorales induit le recrutement de cellules inflammatoires provoquant des effets opposés sur la croissance de la tumeur (voir interview).³ La libération d'antigènes tumoraux reconnus par le système immunitaire adaptatif engendre une réponse dirigée contre la tumeur conduisant à sa destruction. De plus, l'accumulation des débris favorise le recrutement des macrophages dont la fonction première est d'assurer la phagocytose de ces débris. Cependant, au contact de la tumeur, certains macrophages sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et pro-angiogéniques.⁴ En s'opposant à la résolution de l'inflammation, ces facteurs entretiennent un terrain propice à la prolifération tumorale et à la formation de métastases. Des chercheurs se sont intéressés aux effets d'un traitement anti-inflammatoire pour limiter cette cause de croissance tumorale.

COMBAT SEMÉ D'EMBÔCHES

Bien que plusieurs études aient précédemment montré une réduction du risque de cancer chez des patients sous traitement chronique à l'aspirine, son utilisation en prévention primaire est

controversée.⁵ Ceci d'autant plus que l'aspirine présente des effets secondaires importants tels que des saignements gastro-intestinaux et une potentielle néphrotoxicité. Ces effets indésirables limitent son utilisation clinique dans le cadre de traitements de longue durée. Afin de contourner la toxicité de l'aspirine, les chercheurs ont étudié les propriétés antitumorales de médiateurs lipidiques induits par l'aspirine: les résolvines et les lipoxines.

DÉPLOIEMENT DES FORCES SPÉCIALES

Les scientifiques ont testé l'effet de trois médiateurs, les résolvines D1 et D3 (RvD1, RvD3) et la lipoxine A4 (LxA4), sur la croissance tumorale de trois modèles de tumeurs chez la souris (un *Lewis Lung Carcinoma*, un adénocarcinome colique et une tumeur de la glande mammaire). Ils ont administré les médiateurs à de très faibles doses (0,6 µg/kg/jour) pendant 12 jours. Les auteurs ont observé une diminution du volume tumoral d'un facteur 2 à 5 par rapport aux animaux non traités. Des résultats similaires ont été obtenus avec l'aspirine, mais à des doses beaucoup plus élevées (30 mg/kg/jour). Ces résultats suggèrent que les médiateurs de l'aspirine peuvent être administrés à des doses plus faibles que celle utilisée pour l'aspirine avec des résultats équivalents.¹

Pour comprendre par quels mécanismes les médiateurs induits par l'aspirine inhibent la croissance tumorale, les chercheurs ont testé in vitro les effets des médiateurs sur l'activité phagocytaire des macrophages. L'exposition de lignées cellulaires tumorales humaines H460 (carcinome pulmonaire) et HCC827 (adénocarcinome pulmonaire) à différents traitements cytotoxiques (erlotinib ou étoposide) induit la destruction de ces cellules et génère la production de débris cellulaires. La phagocytose de ces débris cellulaires par des macrophages traités avec de faibles doses de

RvD3 et LxA4 est 30 à 40% plus élevée par rapport à celle observée en présence de macrophages non traités. Les auteurs ont également montré in vitro qu'un traitement avec les médiateurs de l'aspirine réduit la quantité de cytokines pro-inflammatoires produites par les macrophages en présence des débris tumoraux. Ils proposent que la réduction de la quantité de débris cellulaires et la diminution de la concentration de cytokines pro-inflammatoires dans le microenvironnement tumoral freinent la croissance tumorale (figure 1).

PETITS MESSAGERS PORTEURS D'ESPOIR

Efficaces à de très faibles doses, les médiateurs induits par l'aspirine contribuent à la résolution du cancer chez la souris en diminuant l'effet délétère de l'inflammation, et ce, sans effet immunosuppresseur.⁶ À l'avenir, ces médiateurs pourraient offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques dans le traitement du cancer (voir interview).

FIG 1	Les médiateurs de l'aspirine inhibent la croissance tumorale
-------	--

En stimulant la phagocytose des débris cellulaires et en inhibant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, les lipoxines et les résolvines inhibent la croissance tumorale. Ces médiateurs agissent à des doses très inférieures à celle utilisée pour l'aspirine.



- 1 Gilligan MM, Gartung A, Sulciner ML, et al Aspirin-triggered proresolving mediators stimulate resolution in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:6292-7.
- 2 Office fédéral de la statistique. Cancer. Principales causes de décès selon le groupe d'âge; 2015.
- 3 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011;144:646-74.
- 4 Sulciner ML, Serhan CL, Gilligan MM, et al. Resolvins

suppress tumor growth and enhance cancer. *J Exp Med* 2018;215:115-40.

- 5 Haykal T, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Safety and efficacy of aspirin for primary prevention of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;145:1795-809.
- 6 Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature* 2014;510:92-101.

SERKAN BERKCAN, SARA DA FONTE, DANIEL GIL, EMMA JAKES, EZIA OPPLIGER, ALEXANDRE P. VAUDANO, SANDRINE MOREL ET PRISCILLA SOULIÉ

Bachelor en sciences biomédicales, Centre médical universitaire, 1211 Genève 4
Priscilla.Soulie@unige.ch

QUESTIONS AUX PRS CAROLE BOURQUIN, UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Département d'anesthésiologie, pharmacologie et soins intensifs

ET NICOLAS SCHAAD, UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Faculté de médecine, département de neurosciences fondamentales, HUG, Genève

L'inflammation générée par la chimiothérapie est-elle forcément néfaste?

Carole Bourquin: La chimiothérapie induit la mort des cellules tumorales et engendre une inflammation. Dans l'article que vous présentez, les auteurs décrivent l'effet catalyseur de l'inflammation sur la croissance tumorale. Cependant, il ne faut pas oublier que la mort des cellules tumorales favorise la libération d'antigènes tumoraux qui activent le système immunitaire, ce qui amplifie la lutte contre la tumeur. Ce processus inflammatoire est

donc aussi utile dans les traitements anticancéreux.

Pensez-vous que l'aspirine et ses médiateurs soient des voies intéressantes dans le traitement des cancers?

Nicolas Schaad: Si vous m'aviez posé cette question il y a 5 ans, je vous aurais répondu: oui, l'aspirine est une molécule intéressante à étudier dans le cadre des traitements anticancéreux. En pratique, de nombreux chercheurs se sont intéressés aux effets protecteurs de l'aspirine plutôt qu'à ses effets curatifs, et les études se sont plus particulièrement portées sur les cancers du côlon. Très peu d'effets bénéfiques ont été mis en évidence lorsque l'aspirine a été utilisée en prévention primaire. Les données de la littérature ne vont pas non plus dans le sens de son utilisation en tant que traitement antitumoral.

Quelles sont les limitations de l'utilisation de l'aspirine?

Nicolas Schaad: L'aspirine est le seul anti-inflammatoire ayant une toxicité directe. À haute dose, elle peut être néphrotoxique et gastrotoxique. Le mode d'action de l'aspirine est complexe, elle influence beaucoup de voies cellulaires. Dans le cadre d'un cancer, il est difficile de justifier son utilisation que ce soit en prévention primaire ou en traitement curatif. On pourrait par contre imaginer sa prescription en tant que complément d'un traitement antitumoral déjà utilisé en routine. Afin de contrer les effets toxiques de l'aspirine, l'utilisation de ses médiateurs, qui semblent moins toxiques dans les études faites chez les souris, pourrait être une alternative intéressante. Mais des études sur leurs possibles effets secondaires sur l'homme sont indispensables avant d'avancer dans cette voie.

HOMMAGE

HOMMAGE À JEAN-YVES NAU

Elles ne seront plus présentes, dans ce journal, les chroniques de Jean-Yves Nau, pour vous promener avec délicatesse et intelligence dans les mondes et les recoins de la santé, comme elles le faisaient depuis près de 30 ans. Il est décédé le 8 novembre, des suites d'une opération cardiaque.

Monde (de 1980 à 2009), puis à *Slate* et dans d'autres journaux, sans compter son blog «Journalisme et santé publique» et bien d'autres activités et collaborations dont il parlait parfois. Sans que rien de cela ne l'ait jamais distrait d'envoyer à notre journal ses trois textes hebdomadaires, livrés avec une fidélité de coucou

étudié à l'école normale, professé comme instituteur, puis s'était lancé en médecine, pour y ajouter le journalisme. Mais surtout, il était d'une curiosité, d'une culture et d'une finesse d'esprit qui ont frappé tous ceux qui l'ont croisé, en même temps qu'impressionnait sa délicatesse humaine, qui faisait parfaitement contraste à son apparence de moujik taquin et à son nom qui le liait à James Bond (Dr No).

Et c'était un passionné d'écriture. Un boulimique même. Qui écrivait avec une fulgurance qui faisait dire à Edwy Plenel, rédacteur en chef du *Monde*: «c'est le plus invraisemblable pisseur de copies que le journal ait jamais vu!». À lui tout seul, il aurait pu écrire l'entier du quotidien. Et quelle écriture! Truffée de subtilités littéraires, mais portée par un rythme journalistique, haletant. Portée surtout par une immense culture. Elle était scientifique, mais aussi humaine. Faite de mémoire du passé et d'insatiable appétence pour le futur en train d'émerger. Questionnant sans relâche les nouvelles technologies sur l'humain et questionnant les questionnements trop faciles.

S'il y a bien quelqu'un qui a toujours été certain que viendrait une grande pandémie, c'était lui. Il avait chroniqué



Capture d'écran via YouTube

Depuis le début des années 90, donc, c'était un pigiste de notre revue. Bien plus qu'un pigiste, évidemment, puisqu'il était en même temps journaliste au

suisse (ou, pour ne pas le froisser : d'aigle ligérien). Et c'était plus qu'un journaliste par son improbable parcours. Il avait des racines vigneronnes, tourangelles, avait

LU POUR VOUS Être victime de violence pendant l'enfance ou l'adolescence augmente le risque d'un trouble psychotique à l'âge adulte

La recherche a déjà mis en évidence un lien entre les abus pendant l'enfance et l'adolescence et le développement de plusieurs troubles psychiatriques, y compris les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les troubles du comportement ou l'abus de substances. La relation entre la violence et la psychose est toutefois moins étudiée, la psychose étant considérée comme ayant une composante génétique importante. Des chercheurs en Angleterre ont fait une étude cas-témoins avec 374 adultes ayant présenté un premier épisode psychotique et 301 adultes sans antécédents de psychose. Le

groupe témoin étant représentatif de la population en Angleterre, ayant été recruté par échantillonnage aléatoire avec des quotas par rapport au sexe, à l'âge et à l'ethnie des participants. Les chercheurs ont utilisé des entretiens structurés pour diminuer le risque d'erreurs de mémoire. Cinq formes de violence ont été étudiées: les conflits familiaux, les abus physiques, psychologiques et sexuels et le harcèlement (*bullying*). Les événements ont été analysés séparément selon la période où ils avaient été vécus: enfance entre 0 et 11 ans, adolescence entre 12 et 16 ans. Il en ressort que toutes les formes

de violence subie sont associées à un risque plus élevé de développer un trouble psychotique. Un effet cumulatif est observé: chaque forme de violence augmente la probabilité de développer un trouble psychotique de 50%. L'impact des conflits familiaux et du harcèlement est significatif seulement en présence des violences physiques.

Commentaire: La conclusion la plus intéressante de cette recherche est que l'impact des violences est beaucoup plus important quand l'abus sexuel ou physique ou le harcèlement commence pendant l'adolescence, contrairement à l'hypothèse des auteurs selon

laquelle l'enfance était la période la plus sensible. Les adolescents sont donc particulièrement sensibles, car les violences influencent la construction de leur identité.

Dre Evangelia Sanida

Département de médecine de premier recours, HUG, Genève.

Coordination: Dr Jean Perdris,
Unisanté (jean.perdris@unisante.ch)

Morgan C, et al. Threat, hostility and violence in childhood and later psychotic disorder: population-based case-control study. *Br J Psych* 2020;217:575-82

pour *le Monde* le premier drame pandémique moderne, le sida.

À l'époque de la vache folle, il avait écrit et publié chez Georg (groupe MH), en 2001, un «Journal de la vache folle», passionnant recueil d'articles écrits pour notre journal, où l'actualité est sans cesse éclairée par l'éthique, l'histoire, l'anthropologie, s'appuyant sur le passé, la littérature, les Anciens, s'intéressant au statut de l'animal. Puis il y eut le H1N1, qu'il a analysé, disséqué en temps réel, posant des questions inquiètes, pointant tous les problèmes qui se concrétiseront avec l'actuelle pandémie. Avec Antoine Flahault, en 2009, il sort «H1N1, journal d'une pandémie». Toute la santé publique le passionnait, mais les pandémies plus encore que les autres domaines.

Un souvenir? Un jour, dans les années 90, nous nous retrouvons à un

congrès mondial de cardiologie, à Orlando. À la fin d'une conférence sur le lancement d'un nouveau médicament, vers 11h, je lui dis: apéro? Non, je dois écrire mon papier, me répond-il. Donc, ok, mais vers 12h30. Le lendemain, il me montre *le Monde*: son papier faisait une pleine double page. Ce n'était pas le genre à traîner. À une rapidité hors normes, il ajoutait un exceptionnel sens de la synthèse. Et beaucoup de goût. La gourmandise du texte qui se prolongeait dans celle pour la nourriture. Et le vin. Ah! le vin... Au repas (celui de 12h30...), le serveur amène une bouteille. De la piquette californienne. Jean-Yves s'agite, fait un mini-scandale, jusqu'à ce qu'on lui présente un truc acceptable. La même exigence partout.

Autre anecdote. Avec son grand pote, Jean-Daniel Flaysakier (alors en charge de la rubrique santé à Antenne 2), à une conférence de presse de l'OMS sur la vache folle. Époque pré-internet: des

dizaines de journalistes dans une salle, et encore plus de caméras au fond, de télévisions du monde entier. Et voilà que Jean-Yves et Jean-Daniel s'excitent, partent dans une controverse entre amis, mais avec des voix fortes et emportées, n'entendant pas le silence se faire ailleurs. Et le président de l'Assemblée qui dit que, tant que ne cessera pas le brouhaha de ce côté – le nôtre, celui des Gaulois tapageurs – il ne commencera pas la séance, même si les networks du monde entier attendent. On s'est marré comme des baleines.

Tu nous manqueras, à la rédaction, Jean-Yves, et tu manqueras à tes lecteurs suisses, auxquels tu t'es souvent déclaré attaché. Merci pour tout.

Bertrand Kiefer

CARTE BLANCHE



Michèle Gennart

Dr Phil. psychologue-psychothérapeute FSP
Avenue Druey 1, 1018 Lausanne
gennart@bluewin.ch

AFFRONTER LA JUSTICE

Andrea avait tout juste 18 ans lorsque je l'ai rencontrée pour la première fois. Elle était suivie pour un asthme occasionnel et des symptômes douloureux fonctionnels par son médecin traitant, qui me l'avait présentée comme une jeune femme sympathique au parcours sportif hors du commun, et m'avait rapporté sa demande comme suit: «rien de grave ni d'urgent, elle voudrait réfléchir sur sa vie». Cela m'avait un peu surpris de la part d'une jeune adulte en bonne santé, mais je l'avais reçue avec joie. J'avais rapidement appris que,

sous un parcours brillant, cette jeune femme s'expliquait avec un monde de terreur. Terreur souterraine de viols subis à l'entrée dans l'adolescence de la part d'un entraîneur de presque vingt ans son aîné. Terreur qui s'était invitée au présent dans notre consultation le jour où elle avait appris que cet homme se rendrait à une prochaine manifestation sportive dont elle ne pouvait se retirer sans sérieux dommages. J'avais senti la détresse sur son visage et dans sa voix qui n'arrivait plus à se poser: cette jeune femme intelligente et athlétique savait, avec une clairvoyance désespérée, qu'elle ne pourrait faire le moindre geste ni proférer la moindre parole personnelle s'il arrivait vers elle. Comme il y a des années, elle se retrouverait, telle une marionnette obéissante, à jouer le rôle attendu d'elle, tant elle redoutait les crises de rage violente qui avaient éclaté chaque fois qu'elle avait tenté de dire son désaccord.

Nous avions discuté longuement des alternatives possibles. Le seul moyen d'arrêter cet homme dans ses reprises de contact était un dépôt de plainte. Nous avions abordé les épreuves qui attendaient sur cette voie. Andrea était

sensible au risque qu'il puisse faire d'autres victimes mineures. Elle s'était finalement résolue à porter plainte et le processus avait débuté – énorme machine de guerre qui, une fois lancée, poursuit son propre cours, lent et inexorable. Andrea a pu terminer son gymnase, covid aidant, et poursuit sa vie de jeune majeure. Pas une semaine ne se passe, pourtant, sans un événement brûlant: révélation à faire aux membres de sa famille, tentatives de contact de l'entraîneur incriminé, lecture d'un rapport d'audition, rencontre avec son avocate... Avec le médecin traitant, nous la suivons de façon rapprochée pour veiller à ce qu'elle puisse autant que possible poursuivre une vie normale et, pour cela, dormir, manger, tenir droit sur ses jambes – opérations de base régulièrement compromises par les assauts d'anxiété et de stress.

Cette semaine, je l'ai reçue à la sortie d'une audition à laquelle participait l'avocat de la défense. Elle avait le teint gris; sa voix avait à nouveau perdu sa consistance. Les larmes ne coulaient pas, mais quelque chose pleurait en elle. Elle raconte comment l'avocat de la défense lui a mis sous les yeux

des photos d'elle aux côtés de son entraîneur, que le procureur regardait avec attention: était-ce bien elle sur la photo à côté de M. X? Oui, c'était bien elle. Est-ce bien juste qu'elle souriait à ses côtés? Oui, elle souriait. La séance dure plus d'une heure, avec quelques interruptions suite aux sanglots d'Andrea, priée de sortir pour se reprendre avant de poursuivre dans le même ton. Toute sa personne intérieure chavire à nouveau. Elle se retrouve dans la peau de la marionnette qui dit oui lorsque son âme dit non; car elle faisait tout sauf sourire dans son âme meurtrie. Et ainsi de suite dans une série de questions où elle a le sentiment d'être littéralement retournée contre elle-même. Nos regards se croisent dans un moment de silence et j'ai tellement mal qu'elle doive vivre ce qu'elle a vécu là – dans le contexte de la justice cette fois. Je ne peux m'empêcher de me demander s'il n'aurait pas été de mon devoir de lui épargner cela. Et je ne peux en même temps m'empêcher de prier de tout mon cœur que la justice se fasse – en définitive – sans trop tarder.

Les dangers du toyotisme hospitalier

Ces dernières semaines, nos autorités et la presse ressassent, comme si cela était inédit, le danger d'une mise sous pression des milieux hospitaliers et des soins intensifs en particulier. En cause: un vilain plus petit qu'un canard, un virus qui se la joue version pandémie. On nous répète que les soins intensifs fonctionnent «à flux tendu» et que le danger de débordement par l'afflux de patients est immense. Quel est donc ce système dont on entrevoit les périls sans en connaître toujours le sens, les limites et encore moins le remède?

La politique du flux tendu, appelée aussi «toyotisme» (*just in time*, en anglais), aurait servi, à l'origine, à gérer le problème du stockage dans les très petites échoppes japonaises, en déléguant ce problème à d'autres acteurs. Dans les années 60, les dirigeants de Toyota¹ ont appliqué ce concept à l'échelle industrielle pour augmenter efficacité et rendement. Le concept de base a été repris par la suite par de nombreuses filières industrielles mondialisées. Vous achetez un lit aujourd'hui: vous en tâterez le confort seulement dans quelques semaines ou quelques mois parce que les stocks sont onéreux et donc bannis. Le principe de la production en flux tendu veut que celle-ci soit «tirée» (par la demande d'un client qui déclenchera la mise en fabrication d'un produit) ou «poussée» par l'offre (où le bien est produit avant qu'un besoin particulier n'ait été formulé par le client). Cela demande une bonne coordination entre les différents acteurs de la chaîne (fabricants, fournisseurs, transporteurs, etc.) et oblige à prier pour qu'aucun incident ne vienne interrompre la chaîne de production-distribution.¹

Cette méthode de *management* est aussi applicable aux services et employée dans les hôpitaux depuis une trentaine d'années. La politique économique de la santé exige que l'on travaille au maximum en flux tendu pour éviter le stockage, en flux «tiré» en général. Mais voilà, les stocks, manquants dans la crise actuelle, ce ne sont pas des lits ou des respirateurs comme nous assènent, très hypocritement, politiciens, administrateurs et journalistes, mais bien du personnel soignant, du médecin au personnel technique, qui fait fonctionner la machine. On a tenté de maîtriser le coût de l'hôpital en diminuant d'abord la durée de séjour des patients, par la mise sous pression du personnel, en minuant son travail pour le rendre plus efficient et en supprimant des

«lits» d'hospitalisation pour justifier en catimini la réduction de personnel que cette méthode sous-entend forcément. Avec le risque de créer des conditions de travail pénibles même hors pandémie. De fait, les médecins, les infirmières, les aides et jusqu'aux membres du service d'entretien, sont transformés en *Charlot des Temps modernes* avec une considération et une reconnaissance plus que chiches.

Depuis longtemps, les hôpitaux marchent à flux tendu «tiré» au gré des épidémies annuelles de grippe, des prises en charge de plus en plus sophistiquées et d'une certaine tendance de nos sociétés à considérer la mort comme inacceptable, en s'acharnant un peu plus (trop?) devant l'inéluctable. On mesure en 2020, à l'occasion de cette pandémie extraordinaire, les limites de cette politique économiste menée à outrance. Cette crise agit comme un incident dans le ronron néolibéral qui régit le domaine de la santé depuis les années 80. La chaîne est sur le point de se rompre. L'hôpital est un colosse aux pieds d'argile.

La rentabilisation du système de santé par l'augmentation du taux d'occupation des lits et par la diminution du personnel occasionne de la pénibilité au travail, dont les administrateurs qui reçoivent des enveloppes budgétaires de plus en plus serrées ne se soucient guère. Notre système hospitalier basé sur des besoins habituels, suffisant pour naviguer en mer calme, n'est pas capable de passer en mode «poussé» rapidement, en augmentant sa puissance, pour faire face à la crise. Une grosse lame de fond déferle et notre petit monde imprévoyant se plaint d'avoir les chausses humides. Cette pandémie appelle des soins accrus mais le système ne peut lui faire face. Catastrophe! Les restrictions imposées par une politique bornée ont conduit au manque de personnel qualifié dont on a cruellement besoin maintenant. Ce n'est pas le matériel (respirateurs, masques, lits, etc.) qui manque réellement. En tout cas pas pour cette deuxième vague prévisible. C'est le personnel qui fait défaut car celui-ci ne se forme pas en deux coups de cuillère à pot.

Alors on appelle en renfort les civilistes, l'armée ou encore des volontaires bénévoles pour venir soutenir un personnel pressé comme un citron et qui tire la langue. Ce microcosme indispensable, mobilisé sans (a)ménagement, sera applaudi à nos fenêtres et se verra peut-être offrir un

pin's symbolisant la gratitude d'un système basé sur le profit avant tout, même au sein d'un organisme public, qui, décidément, n'apprend rien de ses erreurs.

Le nombre de lits n'a cessé de diminuer ces dernières années. La charge de travail, elle, n'a pas baissé pour le personnel. Au contraire! Nos dirigeants coincés dans la vision du rendement à tout prix n'ont rien vu venir! Le système est devenu branlant et brutal par manque patent d'anticipation. Le personnel soignant a été sacrifié sur l'autel de cette logique mortifère du flux tendu lorsqu'elle est appliquée à l'hôpital. Non, le milieu de la santé et les hôpitaux en particulier ne peuvent être gérés comme une usine automobile. La pingrerie qui consiste à rogner sur le nombre de lits, comprenez en diminuant la taille du personnel soignant, à augmenter les cadences ou à ergoter sur le coût de formation des professionnels de santé, conduit à la situation actuelle. On ne peut pas engager les pompiers lorsque l'incendie est déclaré, pour paraphraser un professeur parisien qui soulevait le problème il y a plus de dix ans déjà.² Sauf peut-être des pompiers cubains à l'image de ces brigades médicales monnayables et prêtes à l'emploi qui existent déjà. Ou une brigade civile à imaginer, mobilisable en cas de catastrophe. Ou plus simplement en arrêtant de détruire les structures existantes sur l'autel de l'économicité.

Cette crise exige une réflexion de fond. La convenance d'une prise en charge purement néolibérale dans l'hôpital est urgemment à débattre. Le système actuel a insidieusement grignoté le système de santé en l'appauvrissant et le fragilisant. Il faut dire et redire que la politique du flux tendu, que cela soit dans l'industrie, les services et encore plus dans les systèmes de soins est une méthode trop fragile pour en user sans discernement. C'est ce que nous démontre ce petit microbe de rien du tout qui semble avoir su bloquer les rouages de ce monde fou, le laissant tout pantois. On est bien peu de chose, non?

¹ Toyotisme. Wikipedia.org, consulté le 29 octobre 2020.

² Hôpital. «La logique du flux tendu». André Grimaldi, Hôpital de la Pitié Salpêtrière. L'Humanité du 30 décembre 2008.

DR RENÉ-MARC JOLIDON

18, rue des Remparts
1400 Yverdon-les-Bains
jolidonrm@hotmail.com

La nature connaît la solution.

Bronchipret® aide en cas de bronchite.¹



- Diminue des quintes de toux^{2,3}
- Dissout les mucosités^{4,5}
- Anti-inflammatoire^{4,5}

Soulage la toux en cas de bronchite aiguë et de refroidissement.¹

Bronchipret® TP, comprimés pelliculés (médicament phytothérapeutique)

C: 1 comprimé pelliculé contient 60 mg d'extrait sec de racines de primevère et 160 mg d'extrait sec de thym. **I:** Soulage la toux en cas de bronchite aiguë et de refroidissement. **P:** >12 ans: 1 comprimé pelliculé 3 x par jour. **CI:** Hypersensibilité au primevère, thym ou aux autres Lamiacées. **P:** Prudence en cas de gastrite ou ulcère à l'estomac. **IA:** Aucune interaction connue. **G/A:** Ne pas utiliser. **EI:** Très rarement: réactions d'hypersensibilité, troubles gastro-intestinaux. **E:** 20* et 50* comprimés pelliculés. **Cat. D.**

Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch *admis par les caisses-maladie

Bronchipret® Thym Lierre, Sirop (médicament phytothérapeutique)

C: Extrait fluide de thym et extrait fluide de feuilles de lierre. **I:** En cas de bronchite aiguë pour soulager la toux avec formation de mucus. **P:** >6 ans: 3 x par jour 4.3 ml; >12 ans: 3 x par jour 5.4 ml. **CI:** Hypersensibilité aux Araliacées et Lamiacées et autres plantes provoquant des réactions croisées. **P:** Prudence en cas de gastrite ou ulcère à l'estomac. Bronchipret Thym Lierre, Sirop contient 7% vol. d'alcool. **IA:** Aucune interaction connue. **G/A:** Ne pas utiliser. **EI:** Occasionnellement: troubles gastro-intestinaux; rarement: réactions d'hypersensibilité. **E:** 100 ml **Cat. D.**

Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch

Références: ¹ www.swissmedicinfo.ch, consulté le 04.12.19. | ² Kemmerich B. et al.: *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 57, No. 9, (2007) 607-616. | ³ Kemmerich B. et al.: *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 56, No. 9, (2006) 652-660. | ⁴ Seibel et al.: *European Respiratory Journal* 48, No. 60, (2016). | ⁵ Seibel et al.: *Phytomedicine* 22, No. 13, (2015) 1172-1177.

Biomed AG, Überlandstrasse 199, 8600 Dübendorf. © Biomed AG, 01/2020. All rights reserved.

BioMed®