

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

17 juin 2020

698

PNEUMOLOGIE

LE COVID-19 ET LA MUCO- VISCIDOSE: AUSSI VITE QUE POSSIBLE MAIS AUSSI LENTEMENT QUE NÉCESSAIRE?

Révolution dans le traitement
de la mucoviscidose

Troubles du rythme circadien
veille-sommeil

Syndrome d'hyperventilation
et respiration dysfonctionnelle

Aspergillose bronchopulmonaire
allergique

Traitement antifibrotique et fibrose
pulmonaire progressive

Vous avez dit populations vulnérables?

Microbiote chez le sujet âgé:
5^e symposium «Feeding the
Microbiota»

Volume 16, 1225-1276
ISSN 1660-9379

M.H
MÉDECINE & HYGIÈNE

RMS

SMSR
SOCIÉTÉ MÉDICALE
DE LA SUISSE ROMANDE



SANTÉ EN PRISON

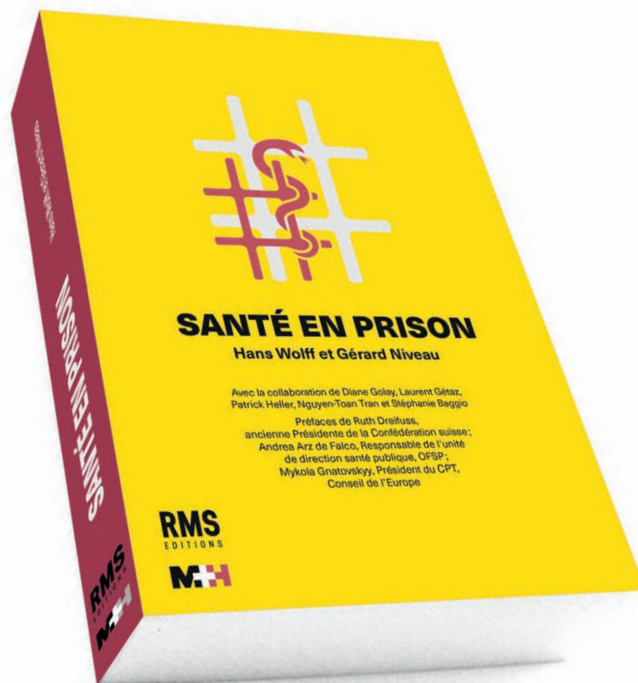
sous la direction de
HANS WOLFF et GÉRARD NIVEAU

816 pages

16,5 x 23,5 cm

ISBN : 9782880494100

2019



SANTÉ EN PRISON

sous la direction de
HANS WOLFF et GÉRARD NIVEAU

Unique en son domaine, cet ouvrage s'adresse à toutes celles et ceux, professionnels de santé et personnel pénitentiaire, qui ont pour responsabilité la sauvegarde de l'intégrité physique et psychique des personnes détenues. Il présente les aspects juridiques, éthiques et organisationnels de la médecine en milieu carcéral, puis décrit les pratiques de médecine de premier recours et de psychiatrie en milieu pénitentiaire.

Ce livre résulte des contributions de 90 auteurs reconnus dans les domaines de la médecine, de la psychiatrie, de la psychologie, du droit et du monde pénitentiaire, tant au niveau national qu'international.

Préfaces d'Andrea Arz de Falco, responsable de l'unité Santé publique, OFSP ; Mykola Gnatovskyy, Président du CPT, Conseil de l'Europe ; Ruth Dreifuss, Ancienne Présidente de la Confédération suisse.

COMMANDE

Je commande :

___ ex. de **SANTÉ EN PRISON**

CHF 85.- / 77 €

Frais de port offerts pour la Suisse.

Autres pays : 5 €

En ligne : boutique.revmed.ch

e-mail : livres@medhyg.ch

tél : +41 22 702 93 11, **fax :** +41 22 702 93 55

ou retourner ce coupon à :

Editions Médecine & Hygiène | CP 475 | 1225 Chêne-Bourg
Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....

.....

Date et signature

.....

Je désire une facture

Je règle par carte bancaire: Visa Eurocard/Mastercard

Carte N°

Date d'expiration:

.....

REVUE MÉDICALE SUISSE

WWW.REVMED.CH

17 juin 2020

698

ÉDITORIAL

- 1227 Le COVID-19 et la mucoviscidose: aussi vite que possible mais aussi lentement que nécessaire? *J.-M. Fellrath et A. Sauty*

PNEUMOLOGIE

- 1229 Révolution dans le traitement de la mucoviscidose. *A. Sauty, J. Plojoux, A. Mornand, S. Blanchon et A. Koutsokera*
- 1237 Troubles du rythme circadien veille-sommeil: tableau clinique, diagnostic et prise en charge. *G. Luca et S. Van Den Broecke*
- 1243 Syndrome d'hyperventilation et respiration dysfonctionnelle: mise à jour. *D. Du Pasquier, J.-M. Fellrath et A. Sauty*
- 1250 Aspergillose bronchopulmonaire allergique. *F. Reinhard-Groebli et J.-M. Fellrath*
- 1256 Traitement antifibrotique et fibrose pulmonaire progressive. *J.-M. Fellrath*
- 1228 Résumés des articles
- 1261 QCM d'autoévaluation

COVID-19

- 1262 Vous avez dit populations vulnérables? *K. Morisod, M. Malebranche, N. Senn et P. Bodenmann*

MICROBIOLOGIE

- 1266 Caractéristiques du microbiote chez le sujet âgé. Synthèse du 5e symposium «Feeding the Microbiota». *M.-C. Zanella, L. Genton et J. Schrenzel*

INFOS PATIENTS

- 1265 Maladie de Lyme

COVIDWATCH

- 1274 Distanciation sociale, masques, protection oculaire: comment prévenir la transmission interpersonnelle de SARS-CoV-2? *P. Francioli*
- 1275 Le Covid-19 sur le site revmed.ch

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

- 1270 Alimentation et nanomatériaux: état des lieux et des interrogations. *J.-Y. Nau*
- 1272 COVID-19: questions déroutantes sur les essais cliniques. *J.-Y. Nau*

EN MARGE

- 1274 Miscellanées coronavirales, philosophiques, médicamenteuses et journalistiques. *J.-Y. Nau*

ACTUALITÉ

- 1271 **Carte blanche.** De l'importance des rites. *A. Hügli*
- 1272 **Dépendances en bref.** Usage de la cigarette électronique et combustible. *A. L. Bar et S. Levy*

TRIBUNE

- 1276 Après la crise, parmi des enjeux renouvelés: les inégalités. *J. Martin*

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

« COVID-19 & MÉDECINE AMBULATOIRE : UN POINT DE SITUATION »

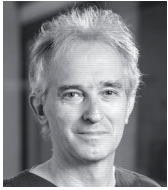
Inscription nécessaire sur :
<https://unisante-jeudi-covid19.eventbrite.fr>

PROGRAMME

- 09h00 - 09h05** Accueil : Prof Jacques Cornuz
- 09h05 - 09h20** COVID-19 en ambulatoire : profil des patient-e-s
Dres Yolanda Müller et Joelle Schwarz
- 09h20 - 09h30** COVID-19 : le défi du diagnostic !
Profs Jacques Cornuz et Bernard Favrat et Dr Ioannis Kokkinakis
- 09h30 - 09h40** Les défis du Covid-19 dans les cabinets de médecine générale
Prof Nicolas Senn et Dre Christine Cohidon
- 09h40 - 09h55** COVID-19 aux urgences : patient-e-s à risque de décompensation
Prof Pierre-Nicolas Carron et Dr Philippe Staeger
- 09h55 - 10h10** COVID-19 aux soins intensifs : la survie à quel prix ?
Dr Antoine Schneider
- 10h10 - 10h25** COVID-19 et patient-e-s âgé-e-s : qu'avons-nous appris ?
Dre Eve Rubli et Dr Luc Ho
- 10h25 - 10h40** Pause
- 10h40 - 10h55** COVID-19 et migration : des enjeux d'équité en santé
Prof Patrick Bodenmann et Dr Kevin Morisod
- 10h55 - 11h10** Complications tardives d'une infection COVID-19
Dr Serge de Vallière
- 11h10 - 11h25** La course au traitement et vaccin : une trumperie ?
Prof Blaise Genton
- 11h25 - 11h40** Tests de séroprévalence et monitoring
Prof Valérie D'Acremont
- 11h40 - 11h55** Évolution de la pandémie : faut-il s'attendre à une 2e et 3e vague ?
Prof Antoine Flahault
- 11h55 - 12h00** Clôture : Prof Carole Clair et Dr Kevin Selby

**Participation possible sur place à l'auditoire César Roux et à distance.
Inscription nécessaire sur : <https://unisante-jeudi-covid19.eventbrite.fr>**

** Depuis le 1er janvier 2019, la Policlinique médicale universitaire, de l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive, de l'Institut universitaire romand de santé au travail et de l'association Promotion santé Vaud, forment unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique à Lausanne. www.unisante.ch*



Le COVID-19 et la mucoviscidose: aussi vite que possible mais aussi lentement que nécessaire?

PR JEAN-MARC FELLRATH et PD DR ALAIN SAUTY

Articles publiés sous la direction de

JEAN-MARC FELLRATH

ALAIN SAUTY

Service de pneumologie,
Département de médecine,
Réseau hospitalier neuchâtelois, Hôpital Pourtalès, Neuchâtel

Le coronavirus SARS-CoV-2 a mis le monde entier en ébullition en raison de son caractère pandémique et de la forme parfois sévère que prend la maladie dont il est responsable. Cette effervescence a généré un nombre important de publications et de données dans la presse médicale et sur les réseaux sociaux. Six mois à peine après la publication du premier cas, une recherche sur PubMed montre qu'il y a plus de 5800 publications sur le COVID-19 dont de nombreuses sans la relecture critique qu'elles mériteraient en temps normal. Les réseaux sociaux et les médias regorgent de descriptions, d'anecdotes, de conseils «avisés» et de données tous azimuts, notamment en lien avec l'épidémiologie de la maladie et la prise en charge thérapeutique de ses cas sévères. En très peu de temps, on a vu apparaître une multitude de spécialistes en tout genre avec des arguments qui parfois reposent davantage sur l'irrationnel que sur le rationnel.

La nécessité de traiter les patients le mieux possible et l'urgence qu'a engendrée la pandémie ont conduit à l'utilisation de médicaments sans preuves scientifiques, basée sur des données in vitro ou sur l'analogie avec d'autres maladies virales. Des essais cliniques ont rapidement été mis en place avec des procédures accélérées au niveau des commissions d'éthique et des instances de surveillance telles que la FDA, dont les résultats étaient disponibles sans délai.

Au cours de ces vingt dernières années, la mucoviscidose a été l'objet d'une importante recherche, qui a permis de mieux comprendre sa pathogenèse et le lien étroit entre sa génétique et son expression clinique. Cette recherche a permis l'émergence de médicaments modulateurs servant à corriger les

défauts de la protéine CFTR. L'engouement des patients pour les études cliniques a été énorme et les centres investigateurs n'ont pas pu inclure tous les patients demandeurs. Une fois les études de phase III complétées, ces médicaments ont été très rapidement acceptés par la FDA et mis sur le marché américain. Le dernier en date, combinant trois modulateurs, est susceptible de traiter 85% des patients en Suisse avec des bénéfices cliniques impressionnants. Il a été approuvé par la FDA avant même que les études soient publiées. Le premier des médicaments (Orkambi) destinés aux patients homozygotes pour le variant F508del, soit près de 50% des malades en Suisse, a été accepté en moins d'une année par Swissmedic alors qu'il était déjà disponible aux États-Unis. Par contre, il a fallu trois ans et demi pour

DES LENTEURS ADMINISTRATIVES PARFOIS INCOMPRÉHENSIBLES ET DOMMAGEABLES

que l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et l'entreprise pharmaceutique s'entendent sur son prix et ses conditions d'administration (1^{er} mai 2020). Cette longue attente s'est faite aux dépens des malades, notamment des enfants dont l'AI a refusé la prise en charge en l'absence de décision finale de l'OFSP. L'objet n'est pas de blâmer l'un ou l'autre des partenaires, mais de souligner des lenteurs administratives parfois incompréhensibles et dommageables.

Le contraste avec le COVID-19 devient alors saisissant. D'un côté, la mucoviscidose, dont on cherche à prévenir les complications le plus tôt possible selon une médecine basée sur les preuves et des médicaments véritablement efficaces mais dont l'accès est freiné. De l'autre, le COVID-19, avec une médecine effectuée dans l'urgence, non basée sur les preuves, avec pléthore d'essais médicamenteux sans efficacité démontrée mais sans aucun problème d'accès.

Résumés

Rev Med Suisse 2020; 16: 1229-35

Révolution dans le traitement de la mucoviscidose

A. Sauty, J. Plojoux, A. Mornand, S. Blanchon et A. Koutsokera

La mucoviscidose est une maladie génétique entraînant une absence ou des dysfonctions de la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), un canal chlore présent à la surface des épithélia, notamment respiratoire. Jusqu'à récemment, les traitements ne concernaient que les conséquences de la maladie. Mais un nouveau type de molécules appelées « modulateurs » est déjà à la disposition de certains patients et cible l'origine de la maladie. Les « modulateurs » sont divisés en « potentiateurs », permettant d'améliorer le transport du chlore par la protéine CFTR, et en « correcteurs », augmentant la quantité de protéines CFTR. Une trithérapie orale combinant un potentiateur et deux correcteurs vient d'être approuvée aux États-Unis et permettra de traiter 85% des patients. Le bénéfice clinique des « modulateurs » est remarquable et ces médicaments bouleversent le traitement de la mucoviscidose.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1243-49

Syndrome d'hyperventilation et respiration dysfonctionnelle: mise à jour

D. Du Pasquier, J.-M. Fellrath et A. Sauty

La respiration dysfonctionnelle représente un groupe de troubles respiratoires entraînant une dyspnée sans cause organique, ou disproportionnée par rapport à l'atteinte d'organe. Le syndrome d'hyperventilation en est la manifestation la plus connue. Il est très souvent associé ou secondaire à des troubles anxieux. Lorsque le diagnostic de respiration dysfonctionnelle n'est pas envisagé, cela peut conduire à des investigations multiples et inutiles, augmentant encore l'anxiété du patient. Il repose sur différents tests, dont aucun n'est vraiment spécifique, et reste basé sur un faisceau d'arguments. La prise en charge doit être adaptée pour chaque patient et nécessite des techniques de rééducation respiratoire.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1237-42

Troubles du rythme circadien veille-sommeil: tableau clinique, diagnostic et prise en charge

G. Luca et S. Van Den Broecke

Les troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) résultent d'un dysfonctionnement du rythme circadien endogène ou d'une désynchronisation entre ce dernier et l'environnement extérieur. Ce groupe de pathologies du sommeil comprend 7 sous-entités réparties en 2 catégories: des troubles exogènes et des troubles endogènes. La symptomatologie commune sont des plaintes chroniques de somnolence diurne et/ou d'insomnie, ayant des répercussions sur le fonctionnement quotidien. Leur prévalence exacte est inconnue et les TRCVS sont potentiellement sous-diagnostiqués. Le diagnostic repose sur l'utilisation de l'agenda de sommeil et de l'actigraphie. Diverses approches thérapeutiques existent pour permettre une resynchronisation entre le rythme circadien endogène et l'environnement extérieur.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1256-60

Traitement antifibrotique et fibrose pulmonaire progressive

J.-M. Fellrath

Un pourcentage important – jusqu'à 40% – de patients qui présentent une pneumopathie interstitielle fibrosante va acquérir un phénotype progressif qui partage, avec la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), des mécanismes génétiques et pathogéniques ainsi qu'un comportement clinique relativement similaires. Il est donc logique de penser que des molécules dotées de propriétés antifibrotiques comme la pirféridone et le nintédanib pourraient être efficaces chez les patients avec pneumopathie interstitielle fibrosante progressive comme elles le sont chez ceux avec FPI. Les premières études publiées sur le sujet montrent des résultats encourageants qui doivent toutefois être confirmés à plus large échelle.

Rev Med Suisse 2020; 16: 1250-5

Aspergillose bronchopulmonaire allergique

F. Reinhard-Groebli et J.-M. Fellrath

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une réponse immunologique spécifique complexe contre les spores d'*Aspergillus fumigatus* (Af) qui colonisent les bronches de patients asthmatiques ou mucoviscidosiques. Les épisodes répétés d'obstruction et d'inflammation bronchiques et d'impactions mucoïdes génèrent des bronchiectasies, des infiltrats pulmonaires et des altérations fibrotiques du parenchyme pulmonaire, d'où une morbi-mortalité significative. La pathogenèse de l'ABPA reste mal comprise, si bien qu'on ne sait pas véritablement pourquoi certains sujets colonisés développent une hypersensibilité à Af, et pourquoi certains patients sensibilisés développent une ABPA et d'autres pas. Il n'y a pas de test simple et spécifique qui permette de diagnostiquer une ABPA. Le diagnostic se base sur l'association de critères cliniques, radiologiques et immunologiques. Les stéroïdes systémiques sont la pierre angulaire du traitement.

Révolution dans le traitement de la mucoviscidose

Dr^s ALAIN SAUTY^a, JÉRÔME PLOJOUX^b, ANNE MORNAND^c, SYLVAIN BLANCHON^d et ANGELA KOUTSOKERA^e

Rev Med Suisse 2020; 16: 1229-35

La mucoviscidose est une maladie génétique entraînant une absence ou des dysfonctions de la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR), un canal chlore présent à la surface des épithélia, notamment respiratoire. Jusqu'à récemment, les traitements ne concernaient que les conséquences de la maladie. Mais un nouveau type de molécules appelées «modulateurs» est déjà à la disposition de certains patients et cible l'origine de la maladie. Les «modulateurs» sont divisés en «potentiators», permettant d'améliorer le transport du chlore par la protéine CFTR, et en «correctors», augmentant la quantité de protéines CFTR. Une trithérapie orale combinant un potentiator et deux correctors vient d'être approuvée aux États-Unis et permettra de traiter 85% des patients. Le bénéfice clinique des «modulateurs» est remarquable et ces médicaments bouleversent le traitement de la mucoviscidose.

Revolution in the treatment of cystic fibrosis

Cystic Fibrosis is a genetic disorder resulting in the absence or dysfunction of the CFTR protein, a chloride channel present on the surface of epithelia, particularly respiratory. Until recently, treatments only concerned the consequences of the disease. But a new type of molecules called «modulators», is already available to some patients and targets the origin of the disease. «Modulators» are divided into «potentiators», which improve the transport of chloride by the CFTR protein, and «correctors», increasing the amount of CFTR proteins. An oral triple therapy combining a potentiator and two correctors has just been approved in the USA and will treat 85% of patients. The clinical benefit of «modulators» is remarkable, and these drugs are revolutionizing the treatment of Cystic Fibrosis.

INTRODUCTION

La première description de cas de mucoviscidose (*Cystic Fibrosis* (CF)) remonte au milieu des années 1930 lorsque le Pr Guido Fanconi, pédiatre à Zürich, publie deux cas de fibromatose kystique du pancréas avec bronchectasies, les distinguant de la maladie coeliaque. Le terme «fibrose kystique du pancréas» a été introduit en 1938 par la Pr Dorothy Anderson à New York qui a décrit 49 cas de jeunes malades. C'est en 1945 que le terme «mucoviscidose» fait son apparition, pour

décrire un état d'épaississement du mucus. Une année plus tard, la mucoviscidose est reconnue comme une maladie génétique autosomale récessive et c'est en 1953 qu'elle est associée à une perte de chlorure de sodium (NaCl) par la sueur.¹ Ceci conduit, en 1959, au développement, par Gibson et Cooke, du test de la sueur, la base du diagnostic de la maladie. Enfin, en 1989, une équipe de Toronto publie trois articles dans *Science*, décrivant la découverte du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR) dont les variants (mutations) sont responsables de la CF. Environ 2000 variants ont été identifiés à ce jour. Parmi ceux dont les conséquences cliniques ont pu être caractérisées, 352 entraînent un phénotype de mucoviscidose.

La compréhension des mécanismes de la CF a permis de mieux caractériser l'atteinte des organes impliqués et de développer des stratégies thérapeutiques. La protéine CFTR est un canal transmembranaire au chlore (Cl⁻), mais également impliqué dans le contrôle des flux de sodium (Na⁺) (rétrocontrôle négatif du canal sodium épithélial (ENaC)), de bicarbonates (HCO₃⁻) et de l'hydratation des épithélia. L'absence de la protéine CFTR fonctionnelle est responsable de sécrétions trop épaisses conduisant, au niveau pulmonaire, à un trouble sévère de la clairance mucociliaire, d'une colonisation bactérienne chronique et irréversible des voies respiratoires supérieures et inférieures, se compliquant de bronchectasies puis d'une insuffisance respiratoire. L'insuffisance pancréatique exocrine, avec malabsorption des lipides et des vitamines liposolubles, est très fréquente, de même que la constipation. Le diabète lié à la mucoviscidose concerne 30% des patients de plus de 18 ans et augmente avec l'âge alors que la cirrhose biliaire est beaucoup plus rare.

Depuis les années 1950, l'administration orale d'enzymes pancréatiques, la physiothérapie respiratoire et l'inhalation de mucolytiques (désoxyribonucléase (DNase)), l'utilisation d'antibiotiques oraux, intraveineux puis inhalés, l'avènement de la transplantation pulmonaire et hépatique, et le dépistage néonatal (introduit en Suisse en 2011) ont permis d'augmenter la survie médiane prédite de moins de 5 ans à environ 44 ans pour des sujets nés entre 2014 et 2018.

Suite à la découverte du gène CFTR, de grands espoirs ont porté sur la thérapie génique qui fait toujours l'objet d'importantes recherches mais sans qu'une application clinique soit prévue prochainement.² En revanche, depuis quelques années, le développement de molécules appelées «modulateurs», restaurant partiellement l'activité de la protéine CFTR, est en pleine expansion et plusieurs médicaments sont déjà sur le marché. En diminuant significativement les manifestations de la maladie, ceux-ci devraient permettre, très prochainement,

^aService de pneumologie, Réseau hôpital neuchâtelois, Hôpital Pourtalès, 2000 Neuchâtel, ^bService de pneumologie, HUG, 1211 Genève 14, ^cUnité de pneumologie pédiatrique, Rue Willy-Donzé 6, 1205 Genève, ^dUnité de pneumologie pédiatrique, CHUV, 1011 Lausanne, ^eService de pneumologie, CHUV, 1011 Lausanne
alain.sauty@rhne.ch | jerome.plojoux@hcuge.ch | anne.mornand@hcuge.ch
sylvain.blanchon@chuv.ch | angela.koutsokera@chuv.ch

de traiter près de 85% des patients. Cet article passe en revue les études cliniques sur les modulateurs actuellement disponibles.

CLASSES FONCTIONNELLES DES VARIANTS DU GÈNE CFTR

En fonction de leur impact sur la production et la fonction de la protéine CFTR, les différents variants du gène CFTR sont distribués en 6 classes (tableau 1 et figure 1).³ Les variants des classes I à II entraînent l'absence ou une très faible fonction de CFTR, appelée «fonction minimale», et sont donc associés à des formes plus sévères de la maladie. Les variants des classes III à VI sont associés à un certain degré de fonction de CFTR, appelée «fonction résiduelle». Il faut relever que, dans la population suisse, environ 85% des patients sont porteurs d'au moins un variant F508del (classe II).⁴

Lorsqu'une protéine déficiente est tout de même produite, comme dans le cas du variant F508del, plusieurs altérations peuvent contribuer à sa dysfonction:

- Le défaut de conformation spatiale entraînant une destruction totale ou partielle des protéines produites par le réticulum endoplasmique.
- La dysrégulation de la fonction canal chlore, appelée «défaut de gating».
- La diminution de la demi-vie au niveau membranaire.

MODE D'ACTION DES MODULATEURS

Contrairement aux traitements administrés jusqu'à maintenant, dont les buts sont d'atténuer les conséquences de la mucoviscidose, les traitements modulateurs s'attaquent à l'origine du problème, la dysfonction de CFTR.

Améliorer la fonction de CFTR dans la mucoviscidose a été un objectif de longue date. Il a été montré que les aminoglycosides, notamment la gentamicine,⁵ sont capables d'interférer avec le signal «stop codon» de variants de classe I causant un arrêt prématuré de la synthèse de la protéine. Malheureusement,

la toxicité de cette classe d'antibiotique ne permet pas leur utilisation dans cette indication. D'autre part, la curcumine⁶ a la capacité d'augmenter la quantité de protéine CFTR F508del atteignant la membrane cellulaire dans un modèle murin F508del/F508del. Cependant, la curcumine ne semble pas avoir d'effet sur la dysrégulation du canal chlore.⁷

Plus récemment, grâce au criblage à haut débit, il a été possible d'identifier des molécules, appelées «modulateurs», capables d'augmenter la quantité et la fonction des protéines CFTR altérées. Il existe actuellement et à disposition des patients 2 types de modulateurs: les «potentiateurs» et les «correcteurs».^{4,8}

Livacaftor (Kalydeco) a été le premier potentiateur développé dont l'action est d'augmenter le flux de Cl⁻ en agissant au niveau des 2 *nucleotide-binding-domains* (NBD) situés à l'extrémité intracellulaire du CFTR⁹ (figures 1 et 2). Les premiers travaux se sont focalisés sur l'effet de l'ivacaftor sur le variant G551D appartenant à la classe III (défaut de *gating*) (tableau 1). Ce variant, le plus fréquent de cette classe, n'est présent sur au moins un allèle que chez 4 à 5% des patients CF. In vitro, l'ivacaftor restaure environ 50% de l'activité du CFTR G551D.¹⁰ Comme le variant G551D est rare, d'autres variants ont été testés in vitro. Plus de 30 variants de classe III mais aussi des variants de classe IV présentant un défaut de *gating* peuvent répondre à cette molécule.¹¹ D'autres potentiateurs sont en cours d'investigation mais ne sont pas encore disponibles pour l'instant.¹²

Afin de pouvoir traiter le plus grand nombre de patients, il est apparu nécessaire de cibler la protéine CFTR du variant F508del. Les correcteurs, tels que le lumacaftor et le tézacaftor, fonctionnent en stabilisant cette protéine via les domaines transmembranaires (MSD-1 et -2) (figures 1 et 2) et améliorent ainsi son transport intracellulaire jusqu'à sa migration au niveau membranaire. Cependant, il a été clairement montré que cela ne suffit pas à la rendre fonctionnelle car le défaut de *gating* persiste. Pour cette raison, il est nécessaire de combiner correcteur et potentiateur pour permettre de restaurer une partie de sa fonction. Compte tenu d'un effet modeste des combinaisons ivacaftor/lumacaftor (Orkambi) et ivacaftor/

TABLEAU 1 Classes des variants du gène CFTR

*F508del est le variant responsable de la mucoviscidose (CF) le plus fréquent dans le monde. Il affecte la structure de la protéine CFTR empêchant sa maturation conformationnelle (défaut de pliage), ce qui entraîne sa dégradation prématurée et une diminution du transport de la protéine vers la membrane cellulaire apicale (principalement un défaut de classe II). Fait intéressant, la protéine CFTR, qui échappe à la dégradation et atteint la membrane cellulaire apicale, présente également un défaut de déclenchement de canal (défaut de classe III) et un défaut de stabilité entraînant une augmentation du renouvellement (classe IV).
CFTR: gène CFTR, qui code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator); CF: cystic fibrosis.

	Classe I	Classe II	Classe III	Classe IV	Classe V	Classe VI
Définition	Défaut de production: synthèse de CFTR instable, tronquée ou inexistante	Défaut de maturation: maturation déficiente et dégradation prématurée de CFTR	Défaut de «gating»: régulation déficiente de l'ouverture du canal chlore	Défaut de conductance: perméation déficiente des anions à travers le canal	Défaut quantitatif: quantités réduites de CFTR fonctionnel	Défaut de stabilité: «turnover» anormalement élevé de CFTR
Exemples		F508del*	G551D			
Fonction	Fonction minimale		Fonction résiduelle			
Thérapies disponibles	-	Combinaison correcteur/potentiateur	Potentiateur	Potentiateur	-	-

(Adapté de réf.²³)

DÉSORMAIS
AUTORISÉ¹

THE NEXT
LINE IS CLEAR

LORVIQUA® :

- Un puissant ITK de l'ALK de 3^e génération²
- Développé pour agir efficacement contre la progression au niveau du SNC et les mutations de résistance de l'ALK^{2,3}

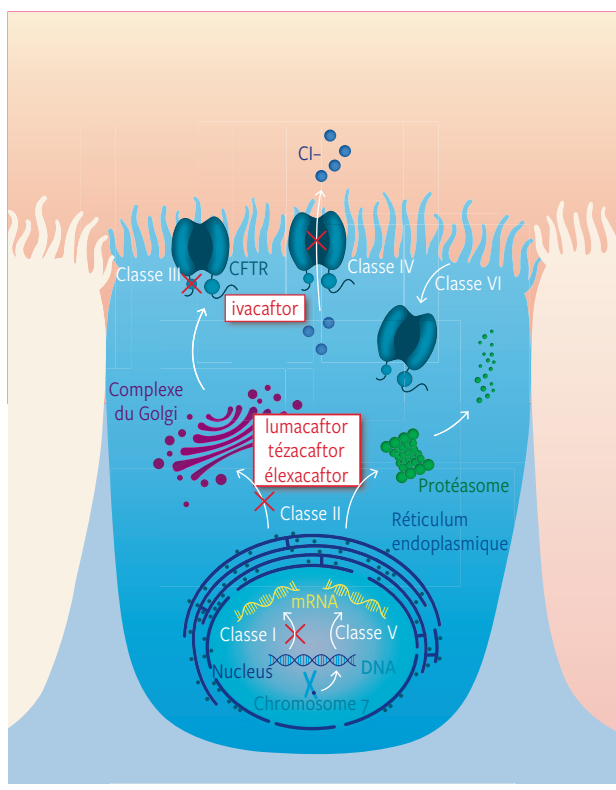
ALK = kinase du lymphome anaplasique (*anaplastic lymphoma kinase*), CBNPC = cancer bronchique non à petites cellules (*non-small-cell lung cancer*), ITK = inhibiteur de tyrosine kinase, SNC = système nerveux central

1. Information professionnelle de LORVIQUA® (lorlatinib) sur www.swissmedicinfo.ch, indications du texte original: "LORVIQUA® peut être utilisé dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif après progression sous un traitement précédent par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'ALK". 2. Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Dec;19(12):1654-1667 3. Gainor JF et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016 Oct;6(10):1118-1133

Lorviqua® (lorlatinib). **Indications:** traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif après progression sous un traitement précédent par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'ALK. **Posologie:** 100 mg par voie orale une fois par jour en continu, avec ou sans nourriture. **Contre-indications:** hypersensibilité au lorlatinib ou à l'un des excipients; utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4/5. **Mises en garde/précautions:** hépatotoxicité sévère en cas d'utilisation concomitante avec des inducteurs puissants du CYP3A; hyperlipidémie; effets sur le système nerveux central; événements cardiaques; lipase et/ou amylase augmentées; interactions médicamenteuses; contient du lactose; ne pas utiliser pendant la grossesse ou l'allaitement; contraception chez les femmes et les hommes. **Interactions:** inhibiteurs du CYP3A4/5; inducteurs du CYP3A4/5; inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs de l'histamine 2 (H2) ou antiacides agissant localement; substrats du CYP3A4/5; inhibiteurs et inducteurs de CYP; inhibition de l'UDP-glucuronosyltransférase; transporteurs du médicament. **Effets indésirables:** hypercholestérolémie; hypertriglycéridémie; poids augmenté; hyperglycémie; troubles affectifs; neuropathie périphérique; troubles cognitifs; trouble du langage; trouble visuel; fraction d'éjection diminuée; diarrhée; constipation; lipase augmentée; amylase augmentée; AST et ALT augmentée; arthralgie; œdème; fatigue. **Présentations:** comprimés pelliculés à 25 mg: 120; comprimés pelliculés à 100 mg: 30. Catégorie de vente: A. **Titulaire de l'autorisation:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Pour de plus amples renseignements, voir l'information professionnelle sur le produit, sous www.swissmedicinfo.ch. (V006).

FIG 1 Sites des dysfonctions de la protéine CFTR au niveau de la cellule épithéliale

CFTR: protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).



(Adaptée de réf.²³)

tézacaftor (Symdeko) sur la restauration de l'activité du CFTR F508del, celle-ci ne devient significative que si le sujet est homozygote. Cependant, chez les hétérozygotes composite F508del/variant répondant à l'ivacaftor, la combinaison ivacaftor/tézacaftor se révèle également efficace contrairement à l'ivacaftor/lumacaftor, car le lumacaftor a un effet inhibiteur sur l'activité de l'ivacaftor.

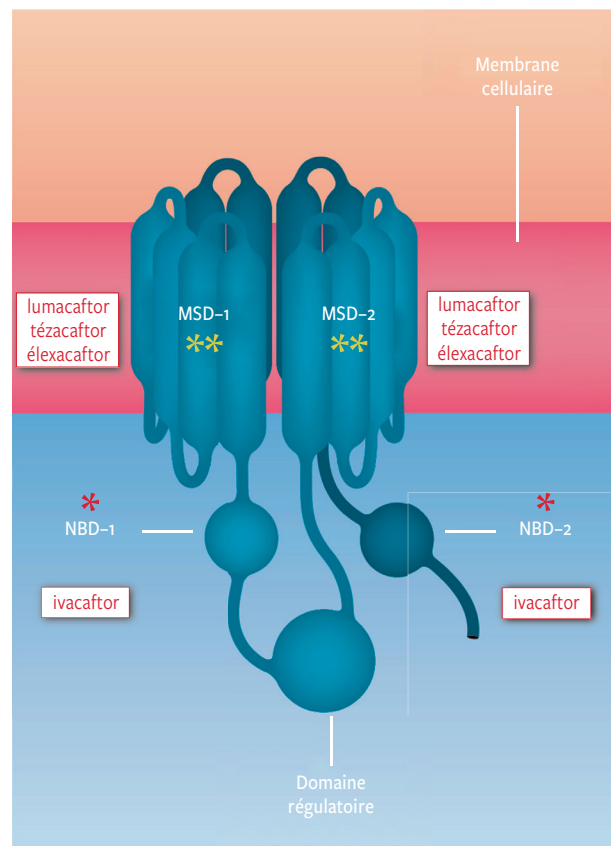
Plus récemment, un correcteur de nouvelle génération a été découvert, l'éléxacaftor, permettant d'augmenter la quantité de protéines matures CFTR F508del en se liant à un autre site que celui du tézacaftor ou du lumacaftor. L'effet de l'association éléxacaftor/tézacaftor est additif et permet une importante augmentation de protéines CFTR à la membrane de cellules bronchiques dérivées de patients F508del/F508del et, dans une moindre mesure, de patients F508del/variant avec fonction minimale (classes I et II).¹³ La trithérapie associant l'ivacaftor à la combinaison éléxacaftor/tézacaftor (Trikafta) démontre, toujours in vitro, une augmentation de 200 à 300% du flux de Cl⁻ transmembranaire.

UTILISATION DES MODULATEURS EN CLINIQUE

Les études cliniques internationales sur les modulateurs ont rencontré un énorme intérêt de la part des patients, de leurs familles et des centres CF qui se sont pressés au portillon. Ainsi, les inclusions se sont faites en des temps records. Les

FIG 2 La protéine CFTR: sites d'action des correcteurs

* NBD-1/-2: nucleotide-binding domain, rôle clef dans l'activation du canal. ** MSD-1/-2: membrane-spanning domains, formant le canal. CFTR: protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator).



(Adaptée de réf.²³)

phases III ont globalement été réalisées sur le même modèle, soit en incluant des patients dès 12 ans avec un volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) entre 40 et 90% de la valeur prédite sur une durée habituelle de 24 à 48 semaines. Par la suite, des études concernant des enfants plus jeunes (> 1-2 ans) ont été réalisées démontrant aussi un effet positif et une bonne tolérance. Les modulateurs actuellement disponibles, et dont l'efficacité est décrite ci-dessous, s'administrent oralement 2 fois par jour et doivent être consommés avec des aliments gras.

L'ivacaftor (Kalydeco) a été évalué dans une étude randomisée de 12 mois chez 145 patients porteurs d'au moins un variant G551D.¹⁴ L'âge moyen était de 25,5 ans et l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de 21,8 kg/m². Après 6 mois, les patients traités ont amélioré leur VEMS de 10,6% (p < 0,001) (figure 3) par rapport au groupe placebo et ce bénéfice s'est maintenu jusqu'au terme de l'étude. À noter que le gain sur le VEMS est survenu très rapidement puisque, après 2 semaines de traitement, il était déjà de 9,3%. Au terme de l'étude, on notait une réduction de 55% de la fréquence des exacerbations respiratoires dans le groupe traité (tableau 2). L'ivacaftor a également eu un effet positif sur la qualité de vie (Cystic Fibrosis Questionnaire Revised (CFQ-R)) et le poids (tableau 2). Enfin,

TABLEAU 2 Bénéfices cliniques des modulateurs et indication des modulateurs en fonction des différents variants^{14,18-22}

^a Les résultats indiqués sont ceux obtenus avec la dose de 2x400 mg/j de lumacaftor, contenu dans la forme commerciale; ^b Dans cette étude, le groupe contrôle était traité par ivacaftor/tézacaftor; ^c Tout autre variant sauf F508del; ^d Tout autre variant sauf F508del et variant avec fonction résiduelle. ^e p < 0,001; ^f p = 0,005; ^g p < 0,05; ^h p < 0,0001; ND: non déterminé.

Réponses cliniques	Ivacaftor (Kalydeco)	Ivacaftor/lumacaftor ^a (Orkambi)	Ivacaftor/tézacaftor (Symdeko)		Ivacaftor/tézacaftor/élexacaftor (Trikafta)	
			F508del/F508del	F508del/Fonction résiduelle	F508del/F508del	F508del/ ^b Fonction minimale
Fréquences des exacerbations	-55% ^e	-30% ^e	-35% ^f	ND	ND	-63% ^g
Poids (kg)	+2,7 ^e	-	-	ND	ND	-
IMC (kg/m ²)	-	+0,24 ^e	+0,04	ND	ND	+1,04 ^e
CFQ-R (points)	+8,6 ^e	+2,2 ^g	+5,1	ND	+17,4 ^h	+20,2 ^e
Indications						
G551D ou certains variants à fonction résiduelle ^c	+	-	-	-	-	-
F508del/F508del	-	+	-	+	-	+
F508del/var. fonction résiduelle	-	-	-	+	-	+
F508del/var. fonction minimale	-	-	-	-	-	+
Autre ^d	-	-	-	-	-	-
Disponibilité en Suisse	≥ 1 an	≥ 2 ans	≥ 12 ans		Soumis à Swissmedic	

confirmant l'effet clinique, le test de la sueur réalisé avant et à 24 semaines a démontré une réduction du chlore sudoral de -47,9 mmol/l, ce qui est remarquable (figure 4). Chez les enfants entre 6 et 11 ans, Davies et coll. ont également montré un bénéfice significatif sur le VEMS (+12,5%), le poids (+2,8 kg) et une baisse de -53,5 mmol/l du chlore dans la sueur.¹⁵ Chez les enfants entre 2 et 6 ans, des études non contrôlées^{16,17} ont montré une excellente réponse sur le chlore sudoral et une augmentation de l'élastase fécale indiquant une amélioration de l'insuffisance pancréatique exocrine. L'ivacaftor est globalement bien toléré mais peut entraîner, notamment chez les enfants, une élévation des transaminases qu'il faut surveiller.

L'association lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) a été testée chez des patients homozygotes F508del, qui représentent 47% de la population CF suisse, dans 2 études randomisées de phase III, TRAFFIC (n = 559) et TRANSPORT (n = 563).¹⁸ Les patients étaient répartis en 3 groupes, placebo et lumacaftor (600 ou 800 mg/j) avec une dose fixe d'ivacaftor (500 mg/j). Un bénéfice modeste sur le VEMS (+2,6-4%, p < 0,001) a été observé dès la deuxième semaine et s'est maintenu au cours des 24 semaines (figure 3). La réduction de la fréquence des exacerbations pulmonaires, les gains sur la qualité de vie et l'IMC étaient significatifs (tableau 2). Peu de sujets traités (< 6%) ont quitté l'étude en raison d'effets indésirables. En dehors d'une élévation des tests hépatiques (< 4% des cas), rarement des créatines kinases (CK), les complications du

FIG 3 Gain de VEMS (% de la valeur prédite) à 24 semaines^{14,18,19,21,22}

1. Patients hétérozygotes F508del/variant à fonction minimale traités par trithérapie vs placebo. 2. Patients homozygotes F508del/F508del traités par trithérapie vs bithérapie de tézacaftor/ivacaftor (mesure à 8 semaines). IVA: ivacaftor; LUMA: lumacaftor; TEZA: tézacaftor; ELEXA: élexacaftor.

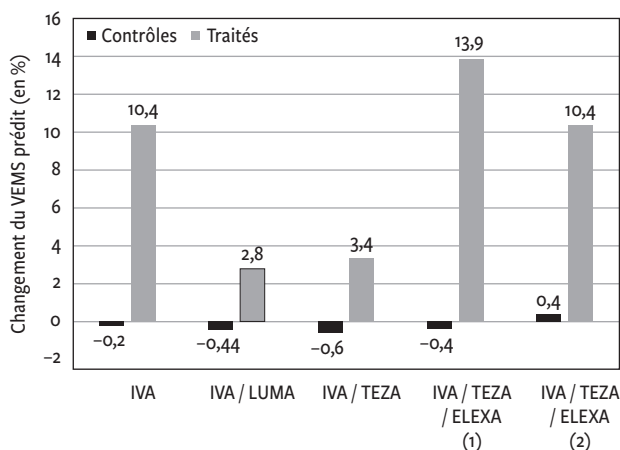
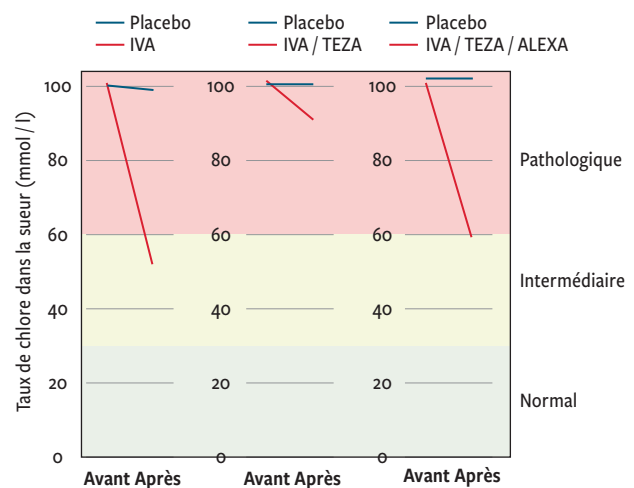


FIG 4 Effet des modulateurs sur le chlore sudoral (test de la sueur)^{14,19,22}

IVA: ivacaftor; LUMA: lumacaftor; TEZA: tézacaftor; ELEXA: élexacaftor.



traitement étaient surtout respiratoires. Notamment un nombre significatif de patients se sont plaints, au début du traitement, d'oppression thoracique, de dyspnée et de toux parfois très gênantes. Cela a conduit les centres CF suisses à introduire ce médicament de façon progressive, voire parfois en milieu hospitalier. Parmi les interactions médicamenteuses notables, le lumacaftor/ivacaftor réduit l'efficacité des contraceptions hormonales, quel que soit leur mode d'administration.

Une deuxième combinaison comprenant tézacaftor/ivacaftor (Symdeko), destinée aux patients F508del homozygotes (n = 510)¹⁹ mais aussi aux patients hétérozygotes F508del/variant à fonction résiduelle répondant à l'ivacaftor (n = 248)²⁰ a été testée dans 2 études de phase III. À 24 semaines, le bénéfice sur le VEMS chez les patients homozygotes était modeste, soit de +4% de VEMS par rapport au groupe placebo (p < 0,001) (figure 4), c'est-à-dire proche de celui du lumacaftor/ivacaftor. La réduction de la fréquence des exacerbations respiratoires et l'effet sur le chlore sudoral étaient également modestes mais significatifs (tableau 2 et figure 3) alors qu'il n'y avait pas de bénéfice sur l'IMC. Dans l'étude portant sur les hétérozygotes, la combinaison ivacaftor/tézacaftor était comparée à l'ivacaftor seul et à un placebo. Les patients étaient inclus dans 2 bras sur 3 en *cross over*. En raison du design de l'étude, les périodes d'évaluation étaient de 8 semaines. Le gain observé sur le VEMS était de +6,8% pour le groupe ivacaftor/tézacaftor et de +4,7% pour le groupe ivacaftor (p < 0,001). Les effets indésirables étaient globalement similaires à ceux observés avec le lumacaftor/ivacaftor sauf les symptômes d'oppression respiratoire qui n'étaient pas présents. De plus, il n'y a pas d'interaction médicamenteuse entre le tézacaftor/ivacaftor et la contraception hormonale.

Enfin, en 2019, 2 études capitales ont été publiées concernant la trithérapie élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (Trikafta) chez des patients homozygotes F508del (n = 113)²¹ et des patients hétérozygotes composites F508del/variant à fonction minimale non corrigible par les modulateurs actuels (n = 403).²² La première étude n'a porté que sur 4 semaines et le groupe témoin était constitué de patients traités par tézacaftor/ivacaftor. De façon remarquable, l'ajout de l'élexacaftor a permis un gain supplémentaire de 10,0% de VEMS (p < 0,0001) et une réduction du chlore sudoral de -45 mmol/l. Dans la deuxième étude, la trithérapie a également eu un effet remarquable chez les patients ne présentant qu'une copie du F508del comparé au groupe placebo. En effet, le gain sur le VEMS était en moyenne de +13,8% (p < 0,001) mais certains patients ont gagné jusqu'à 30% de VEMS.²² L'efficacité était aussi marquée sur la qualité de vie (questionnaire CFQ-R, validé pour la CF) et l'IMC (tableau 2) et la baisse du chlore sudoral était de -41,2 mmol/l (figure 3). La trithérapie a entraîné quelques effets secondaires proches de ceux du tézacaftor/ivacaftor ainsi que des éruptions cutanées la plupart du temps transitoires. À relever également une légère augmentation des pressions artérielles systolique et diastolique, respectivement de +3,1 et +1,9 mmHg à la 24^e semaine.

Les modulateurs actuellement disponibles présentent plusieurs interactions médicamenteuses, notamment avec les immunosuppresseurs, raison pour laquelle ils doivent être interrompus en cas de transplantation pulmonaire ou hépatique.

CONCLUSION

Les nouveaux traitements modulateurs changent de façon significative la prise en charge des patients souffrant de mucoviscidose et représentent un exemple typique de médecine personnalisée. Ils représentent un espoir majeur de ralentir drastiquement l'évolution de cette maladie, que ce soit au niveau pulmonaire mais également au niveau des autres organes concernés.

Si les traitements ciblant les complications de la maladie restent nécessaires, les modulateurs permettent non seulement une amélioration de la fonction respiratoire, mais également une diminution du volume des sécrétions et de la toux, contribuant notablement au bénéfice important sur la qualité de vie. C'est ce que nous transmettent les patients bénéficiant déjà d'un traitement modulateur en Suisse. Ils rapportent aussi une diminution importante de leur fatigue, de la dyspnée d'effort et se sentent beaucoup plus en forme.

D'autres molécules sont en cours d'investigation et devront être comparées aux traitements existants. Le Trikafta a fait l'objet d'une acceptation rapide de la FDA en octobre 2019 pour les patients ayant au moins un variant F508del, quel que soit le deuxième variant. Si ce traitement est accepté par les autorités suisses (Swissmedic et Office fédéral de la santé publique (OFSP)), 85% des patients suisses pourraient potentiellement bénéficier d'un traitement modulateur. Pour l'instant hélas, il reste 15% de patients présentant des variants de classe I et/ou II pour lesquels il n'existe pas encore de thérapie, mais des études préliminaires sont en cours avec des résultats prometteurs.

Enfin, il est important de préciser que ces traitements peuvent être prescrits seulement par des centres spécialisés en mucoviscidose (pour la Romandie: HUG/Sion, CHUV et Neuchâtel) et qu'ils sont, pour l'instant, très onéreux (> 150 000 CHF/an).

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les nouveaux traitements «modulateurs» corrigent partiellement le défaut de fonction de la protéine *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) et agissent ainsi sur la cause de la mucoviscidose
- Les «modulateurs» ralentissent l'évolution défavorable de la maladie, notamment le déclin fonctionnel pulmonaire, et sont ajoutés aux autres traitements habituels
- Dans la mesure du possible, les «modulateurs» devraient être administrés le plus tôt possible pour prévenir les dommages irréversibles, en particulier au niveau pulmonaire
- La nouvelle trithérapie, déjà disponible aux États-Unis, est en cours d'évaluation en Suisse et pourrait permettre de traiter 85% des patients, soit ceux porteurs d'au moins un variant F508del

- 1 The History of Cystic Fibrosis. Disponible sur : www.cfmedicine.com/history/.
- 2 Christopher Boyd A, Guo S, Huang L, et al. New approaches to genetic therapies for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19(Suppl. 1):S54-9.
- 3 **Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* 2020;8:65-124.
- 4 ECFS Patients Registry. Annual Data Report. 2017.
- 5 Wilschanski M, Yahav Y, Yaacov Y, et al. Gentamicin-induced correction of CFTR function in patients with cystic fibrosis and CFTR stop mutations. *N Engl J Med* 2003;349:1433-41.
- 6 Egan ME, Pearson M, Weiner SA, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004;304:600-2.
- 7 Zeitlin P. Can curcumin cure cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2004;351:606-8.
- 8 Grasemann H. CFTR Modulator Therapy for Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2085-8.
- 9 Jih KY, Lin WY, Sohma Y, Hwang TC. CFTR potentiators: from bench to bedside. *Curr Opin Pharmacol* 2017;34:98-104.
- 10 Van Goor F, Hadida S, Grootenhuys PD, et al. Rescue of CF airway epithelial cell function in vitro by a CFTR potentiator, VX-770. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:18825-30.
- 11 Yu H, Burton B, Huang CJ, et al. Ivacaftor potentiation of multiple CFTR channels with gating mutations. *J Cyst Fibros* 2012;11:237-45.
- 12 Cystic Fibrosis Foundation. Drug Development Pipeline. Disponible sur : www.cff.org/Trials/Pipeline.
- 13 Keating D, Marigowda G, Burr L, et al. VX-445-Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two Phe508del Alleles. *N Engl J Med* 2018;379:1612-20.
- 14 Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72.
- 15 Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with a G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1219-25.
- 16 Rosenfeld M, Wainwright CE, Higgins M, et al. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med* 2018;6:545-53.
- 17 Davies JC, Cunningham S, Harris WT, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of ivacaftor in patients aged 2-5 years with cystic fibrosis and a CFTR gating mutation (KIWI): an open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2016;4:107-15.
- 18 Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015;373:220-31.
- 19 Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med* 2017;377:2013-23.
- 20 Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377:2024-35.
- 21 *Heijerman HGM, McKone EF, Downey DG, et al. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019;394:1940-8.
- 22 *Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med* 2019;381:1809-19.
- 23 Koutsokera A, Sauty A. Swiss recommendations for adult cystic fibrosis care. Genève: Médecine & Hygiène; 2019.

* à lire
 ** à lire absolument

Nouvelle autorisation du lorlatinib à partir de la troisième ligne de traitement

Depuis le 19 février 2020, le lorlatinib (Lorviqua®) est autorisé en Suisse pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique et ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif, après progression sous un traitement précédent par au moins deux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de l'ALK.^{1,2} Le lorlatinib est un puissant ITK de l'ALK de troisième génération qui a été développé pour agir efficacement contre la progression au niveau du SNC et les mutations de résistance ALK.³⁻⁵

Le traitement du CBNPC est fortement influencé par la constitution génétique de la tumeur, avec 3 à 7 % des patients présentant une translocation du gène de l'ALK.⁶ L'introduction d'ITK spécifiques de l'ALK a permis de considérablement améliorer le pronostic des patients atteints d'un CBNPC ALK-positif avancé.³ Malgré l'introduction d'ITK spécifiques de l'ALK de première et de deuxième générations, le développement de résistances au cours du traitement permet à la maladie de progresser.⁵

Efficacité du lorlatinib en cas de progression après au moins deux ITK de l'ALK

L'autorisation du lorlatinib s'appuie sur les résultats d'une étude mondiale de phase II, ayant notamment inclus deux cohortes d'un total de 111 patients atteints de CBNPC métastatique et ALK-positif, ayant suivi au préalable au moins deux traitements par ITK de l'ALK (les traitements préalables par chimiothérapie étant en outre autorisés).⁵ Dans ces cohortes, 38,7 % des patients sous lorlatinib ont présenté une réponse objective et la survie sans progression (PFS, progression-free survival) médiane a été de 6,9 mois (cf. tableau).⁵

Une réponse intracrânienne claire avec le lorlatinib

Des analyses rétrospectives des données indiquent que 20 à 30 % des patients atteints de CBNPC ALK-positif présentent déjà des métastases cérébrales au moment du diagnostic.⁷ Chez les patients ayant déjà été traités au moyen d'un inhibiteur de l'ALK, cette proportion atteint 45 à 75 %.⁷ Au début de l'étude d'homologation, 75 % des patients (83/111) ayant suivi au préalable au moins 2 traitements par ITK de l'ALK présentaient des métastases cérébrales (lésions mesurables et non mesurables, selon un examen centralisé indépendant).⁵ Parmi les patients ayant présenté au moins une métastase cérébrale mesurable (N=49), 53,1 % ont obtenu une réponse intracrânienne objective avec le lorlatinib (cf. tableau).⁵ Le temps médian écoulé jusqu'à l'obtention d'une réponse tumorale intracrânienne a été de 1,4 mois, et la durée médiane de cette réponse intracrânienne était de 14,5 mois.⁵

Tolérance du lorlatinib

Dans l'ensemble, le lorlatinib a été associé à des effets indésirables légers à modérés, qui ont pu être bien gérés au moyen de modifications posologiques et de traitements de soutien.⁵ Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) ont été l'hypercholestérolémie (82,4 %), l'hypertriglycéridémie (60,7 %), les œdèmes (51,2 %), la neuropathie périphérique (43,7 %), la fatigue (23,1 %), les troubles cognitifs (23,1 %), les troubles affectifs (21,0 %) et la prise pondérale (20,7 %).¹

Efficacité en cas de mutations de résistance difficiles à traiter

Un traitement par ITK de l'ALK de première ou de deuxième génération entraîne souvent des résistances dues à diverses mutations secondaires de l'ALK, notamment la mutation *ALK^{G1202R}* qui s'avère difficile à traiter.⁴ L'efficacité du

lorlatinib en présence de telles mutations de résistance a été démontrée dans une série d'expériences *in vitro*.⁴ Le lorlatinib a été le seul ITK de l'ALK à inhiber la phosphorylation de l'ALK dans toutes les lignées cellulaires testées présentant une seule mutation secondaire de résistance de l'ALK, y compris la mutation *ALK^{G1202R}*.⁴

Réponse globale (N = 111)

Survie médiane sans progression (PFS)	6,9 mois	IC à 95 %: 5,4 – 9,5
Taux de réponse objective	38,7 %	IC à 95 %: 29,6 – 48,5

Réponse intracrânienne (N = 49*)

Taux de réponse intracrânienne objective	53,1 %	IC à 95 %: 38,3 – 67,5
--	--------	------------------------

Tableau : Résultats de l'étude de phase II portant sur le lorlatinib menée chez des patients ayant suivi au préalable ≥ 2 traitements par ITK de l'ALK, avec ou sans chimiothérapie.⁵

* Patients présentant au moins une métastase cérébrale mesurable au début de l'étude

Conclusion

Le lorlatinib constitue une nouvelle option thérapeutique pour les patients adultes atteints de CBNPC métastatique et ALK-positif, en cas de progression après traitement préalable par au moins deux ITK de l'ALK.¹ Il permet également d'obtenir une bonne réponse intracrânienne objective, compatible avec le passage optimisé du lorlatinib dans le système nerveux central.^{3,5} En outre, le lorlatinib présente une activité *in vitro* en cas de mutations de résistance de l'ALK survenant fréquemment lors de l'utilisation d'ITK de l'ALK de première ou de deuxième génération.⁴

Compte-rendu: Jennifer Keim, Dr sc. nat.

Cet article a bénéficié du soutien financier de Pfizer AG, Zurich. Information professionnelle abrégée de LORVIQUA®, voir page 1231.

Références

- 1 Information professionnelle actuelle de LORVIQUA® (lorlatinib). www.swissmedicinfo.ch.
- 2 Swissmedic Journal 02/2020. www.swissmedic.ch.
- 3 Akamine T et al.: Spotlight on lorlatinib and its potential in the treatment of NSCLC: the evidence to date. *Onco Targets Ther*, 2018; 11: 5093-5101.
- 4 Gainor JF et al.: Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov*, 2016; 6(10): 1118-1133.
- 5 Solomon BJ et al.: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2018; 19(12): 1654-1667.
- 6 Griesinger F et al.: Brain metastases in ALK-positive NSCLC - time to adjust current treatment algorithms. *Oncotarget*, 2018; 9(80): 35181-35194.
- 7 Millett RL et al.: Directed Therapies in Anaplastic

Troubles du rythme circadien veille-sommeil: tableau clinique, diagnostic et prise en charge

Drs GIANINA LUCA^a et SANDRA VAN DEN BROECKE^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1237-42

Les troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) résultent d'un dysfonctionnement du rythme circadien endogène ou d'une désynchronisation entre ce dernier et l'environnement extérieur. Ce groupe de pathologies du sommeil comprend 7 sous-entités réparties en 2 catégories: des troubles exogènes et des troubles endogènes. La symptomatologie commune sont des plaintes chroniques de somnolence diurne et/ou d'insomnie, ayant des répercussions sur le fonctionnement quotidien. Leur prévalence exacte est inconnue et les TRCVS sont potentiellement sous-diagnostiqués. Le diagnostic repose sur l'utilisation de l'agenda de sommeil et de l'actigraphie. Diverses approches thérapeutiques existent pour permettre une resynchronisation entre le rythme circadien endogène et l'environnement extérieur.

Circadian rhythm sleep disorders: clinical picture, diagnosis and treatment

Circadian rhythm sleep disorders (CRSD) represent sleep-wake disturbances due to a disruption of endogenous circadian system or to a desynchronization between internal sleep-wake rhythms and the external environment. They comprise seven diagnostic entities grouped in two main categories: endogenous and exogenous. The patients typically describe chronic excessive daytime sleepiness and/or insomnia symptoms, impacting their daytime functioning. The exact prevalence of CRSD is probably underestimated. The diagnosis is based on sleep diary coupled with actigraphy. Several therapeutic options are validated to allow the realignment between endogenous circadian rhythm and the external environment. The correct diagnostic of CRSD is important to improve the patient's quality of life and to propose them appropriate treatment.

INTRODUCTION

Sommeil: définition et fonctions

Le sommeil est un état physiologique comportemental périodique et réversible, caractérisé par une rupture partielle avec les stimuli externes. Il est indispensable à la récupération de la fatigue, la régulation de diverses fonctions métaboliques ou la consolidation de la mémoire.

^aUnité d'exploration du sommeil et de l'éveil, Service de pneumologie, Réseau hospitalier neuchâtelois, 45, rue de la Maladière, 2000 Neuchâtel
gianina.luca@rhne.ch | sandra.vandenbroecke@rhne.ch

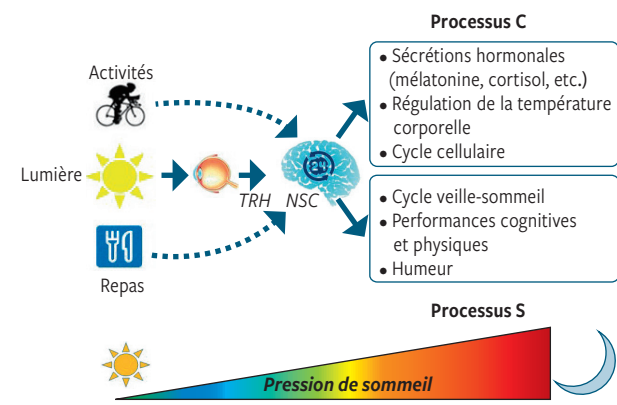
Cyclicité et répartition du sommeil normal au cours de 24 heures (figure 1)

L'alternance veille-sommeil se produit de manière cyclique sur une période de 24 heures et est assurée par l'interaction entre 2 processus fondamentaux: le processus circadien (processus C) et le processus homéostatique (processus S).¹ Le processus circadien (C) possède une rythmicité endogène propre, proche de 24 heures (en moyenne 24,2 heures), et impose la position du sommeil et de l'éveil, indépendamment de l'environnement extérieur. Il régule aussi la rythmicité de diverses fonctions biologiques sur cette période de 24 heures (régulation hormonale, température corporelle, etc.).² Chez les mammifères, le système circadien est organisé de manière hiérarchique: l'horloge centrale, située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus, coordonne une multitude d'horloges périphériques, présentes dans chaque tissu. Ces rythmes circadiens doivent être synchronisés

FIG 1 Régulation du cycle veille-sommeil

Schéma représentant l'interaction entre les 2 processus fondamentaux pour la régulation du système veille-sommeil et déterminant le moment, la durée et la qualité du sommeil d'un sujet.

Le rythme circadien endogène (processus C) s'aligne à l'environnement extérieur grâce au synchroniseur principal, la lumière, et, dans une moindre mesure, par les activités diurnes ou le rythme des repas. La lumière est perçue par les cellules ganglionnaires rétinienne contenant un photorécepteur, la mélanopsine. En suivant le TRH, ce signal est transmis au NSC de l'hypothalamus, siège de l'horloge centrale du rythme circadien. Cela permet la régulation de divers processus physiologiques, tels que la régulation de différentes hormones (dont la mélatonine) et de la température corporelle. Enfin, le processus S, également appelé homéostasie de sommeil, régule le besoin de sommeil. Ce dernier augmente progressivement en fonction du temps passé éveillé. NSC: noyau suprachiasmatique; TRH: tractus rétinohypothalamique.



quotidiennement avec les cycles jour-nuit. La lumière perçue par la rétine est le plus grand synchroniseur de l'horloge interne, permettant une bonne adaptation à l'environnement extérieur, et assurant un sommeil de bonne qualité pendant la nuit et un état de vigilance optimal pendant la journée. En l'absence de lumière, l'horloge circadienne garde sa rythmicité endogène et dirige des processus, comme le sommeil, selon sa période intrinsèque. Un synchroniseur non photique du processus circadien est la mélatonine, qui apparaît comme un puissant régulateur physiologique du sommeil.³ L'exposition à une lumière intense inhibe la sécrétion endogène de mélatonine ou entraîne un décalage de son rythme.⁴

Le processus homéostatique (S), aussi appelé homéostasie de sommeil, régule l'équilibre entre le besoin de sommeil et le temps passé à l'état de veille. La propension au sommeil augmente progressivement durant la veille et son ampleur dépend de la dette de sommeil accumulée au fur et à mesure de la journée. Le chronotype d'un sujet reflète sa préférence matinale ou vespérale (par exemple, pour les activités ou horaires de lever/coucher).⁵ Cette préférence ainsi que les phénotypes des différents troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) sont influencés par des facteurs génétiques.

DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Les TRCVS sont définis comme une altération du système circadien, de ses mécanismes d'entraînement, ou encore comme un décalage entre le système circadien endogène et l'environnement extérieur. Cela engendre des difficultés chroniques ou récurrentes, depuis 3 mois ou plus (sauf pour le TRCVS lié au décalage horaire), d'endormissement ou de réveil à l'heure souhaitée, ou la présence d'un nombre inhabituel d'épisodes de sommeil distribués sur une période de 24 heures.⁶

Les plaintes exprimées par les patients sont de la fatigue, une insomnie et/ou une somnolence diurne excessive, associées à une altération du fonctionnement diurne. La classification internationale des troubles du sommeil ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders-Third Edition) retient 2 catégories de TRCVS:⁶ endogènes et exogènes. Leur épidémiologie est peu connue et varie significativement avec l'âge.

INVESTIGATIONS

Anamnèse somnologique

L'anamnèse somnologique doit rechercher des difficultés d'initiation du sommeil, des réveils précoces ou des plaintes liées à la présence d'autres troubles du sommeil concomitants (trouble respiratoire nocturne, hypersomnie d'origine centrale, insomnie...).

Agenda du sommeil

L'agenda du sommeil évalue subjectivement le profil de sommeil des patients et la régularité du rythme sur des périodes plus ou moins longues (minimum 14 jours, idéalement 1 mois). Cet outil est facile à utiliser, tant pour le diagnostic des TRCVS que pour évaluer l'efficacité d'un traitement comportemental ou pharmacologique. Sans avoir un format

standardisé, l'agenda se présente sous forme de tableau où le patient note les heures de coucher/lever, les éveils nocturnes, le moment et la durée des siestes, etc.

Échelles et questionnaires spécifiques pour l'évaluation du chronotype

Le questionnaire de Horne et Ostberg (ou *Morningness-Eveningness Questionnaire* (MEQ)) permet, en 19 questions, d'encadrer les différences interindividuelles dans 5 typologies circadiennes.⁷

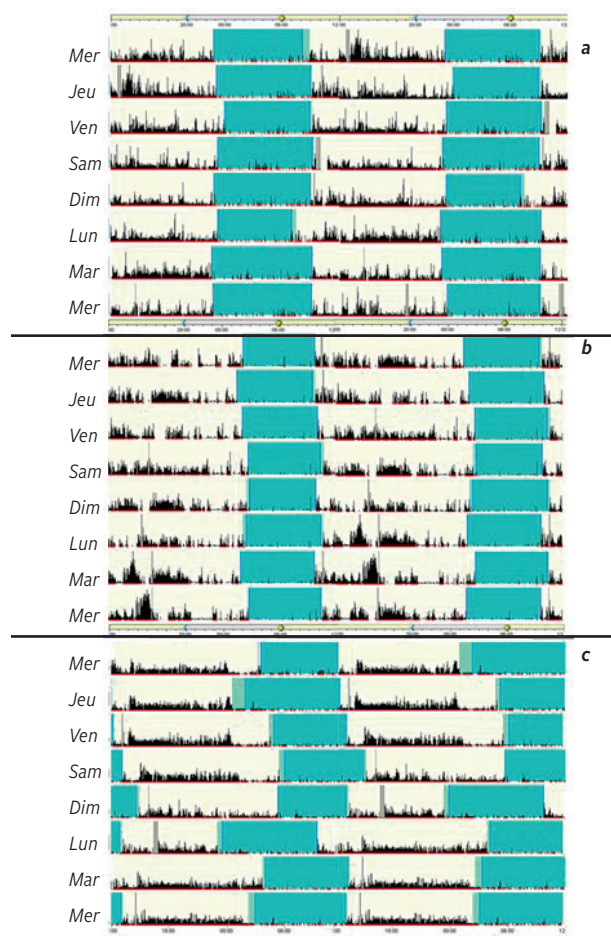
Le questionnaire de Chronotype de Munich est également utilisé en pratique clinique. Il est adapté pour l'évaluation de TRCVS liés au travail posté.

Actigraphie

L'actigraphie (figure 2) est un examen ambulatoire non invasif offrant une analyse précise des périodes de veille et

FIG 2 Actigraphies

Exemples illustratifs de diverses actigraphies. a: rythme circadien veille-sommeil normal; b: syndrome de retard de phase; c: TRCVS liés à un travail posté. Chaque ligne représente 24 heures. Les traits noirs représentent l'intensité de l'activité physique; les périodes du sommeil sont marquées en bleu. TRCVS: troubles du rythme circadien veille-sommeil.



d'activité, ainsi que celles de sommeil, sur une durée d'au moins 10 jours. Il s'agit d'un appareil porté au bras non dominant, comprenant un accéléromètre qui mesure le nombre et l'intensité des mouvements. Les informations recueillies permettent d'évaluer le patient dans son environnement propre (travail, école, vacances, week-ends...), ainsi que de définir objectivement la régularité des horaires veille-sommeil et leur adéquation par rapport aux exigences socioprofessionnelles. Les principales limites de cet examen sont l'absence de recommandations standardisées pour l'analyse des périodes d'éveil/sommeil et une probable surestimation du sommeil pendant les périodes du repos.

Polysomnographie

La polysomnographie ne fait pas partie intégrante du bilan diagnostique des TRCVS. Elle permettra cependant d'exclure la présence d'un autre trouble du sommeil concomitant, si nécessaire.

Divers

D'autres analyses spécifiques de paramètres physiologiques existent, généralement réservées à des centres spécialisés et dans le cadre de protocole de recherche, plus qu'une utilisation en pratique clinique routinière (mesure du pic de sécrétion de la mélatonine par prélèvement salivaire ou urinaire; variations de températures internes sur 24 heures...).

TRCVS ENDOGÈNES (figure 3)

Cette catégorie de TRCVS est liée à un dysfonctionnement de l'horloge interne. La classification actuelle comporte 4 sous-entités: le syndrome de retard de phase, le syndrome d'avance de phase, le rythme circadien irrégulier et le rythme différent de 24 heures.

Syndrome de retard de phase

Ce syndrome est le plus fréquemment rencontré, affectant principalement les adolescents (étroitement lié à la physiolo-

gie de la puberté, suggérant une base biologique) ou les jeunes adultes (prévalence 0,13-0,17% de la population adulte et 7-16% chez les adolescents).⁸ Il est caractérisé par un retard significatif de l'épisode principal de sommeil (généralement ≥ 2 heures), par rapport à la période d'éveil/sommeil attendue et/ou jugée socialement acceptable, depuis 3 mois ou plus. Lorsque la personne est autorisée à choisir ses horaires librement, elle présente de bonnes qualité et durée du sommeil. Les patients expriment des difficultés d'initiation du sommeil et/ou de la somnolence diurne excessive à prédominance matinale liée à une insuffisance de sommeil, une inertie du sommeil, une fatigue, des difficultés de concentration ou des fluctuations thymiques.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes ont été incriminés: une période plus longue de l'horloge biologique interne, un déficit d'exposition à la lumière le matin ou un excès d'exposition en fin d'après-midi (utilisation excessive des écrans). De plus, une certaine vulnérabilité biologique (des cas familiaux ont été décrits), des facteurs sociaux et des habitudes du sommeil sous-optimales contribuent à l'apparition de ce trouble. L'évaluation par le MEQ montre un chronotype du soir, et l'agenda du sommeil couplé à l'actigraphie mettent en évidence un retard stable des périodes du sommeil. Les comorbidités les plus souvent associées sont les troubles mentaux et du comportement en lien avec l'utilisation de l'alcool, l'anxiété, la dépression et l'insomnie.⁹

Syndrome d'avance de phase

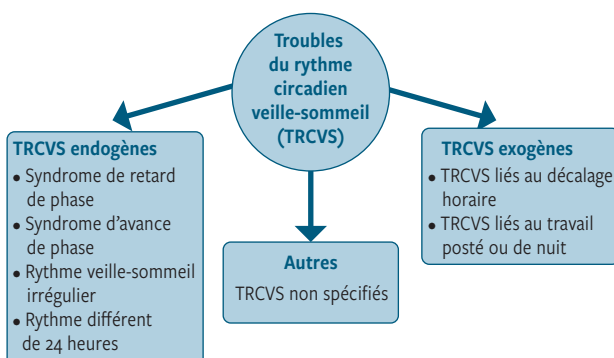
Ce syndrome est caractérisé par une avance significative (généralement ≥ 2 heures) de l'épisode principal de sommeil, par rapport à la période d'éveil/sommeil attendue et/ou jugée socialement acceptable. Le tableau clinique montre une heure de réveil précoce, souvent perçue comme une insomnie de maintien, des heures de coucher avancées et une somnolence diurne excessive à prédominance vespérale. Lorsque la personne est autorisée à choisir ses horaires librement, elle présente une bonne qualité et durée du sommeil. Le diagnostic différentiel se fait avec d'autres causes de réveil précoce, comme l'insomnie de maintien ou la dépression, qui ne sont habituellement pas associées à une somnolence diurne excessive. Le syndrome d'avance de phase est, quant à lui, plus fréquemment rencontré chez les personnes âgées. Sa prévalence est incertaine mais augmente avec l'âge (0,3-7% des adultes).¹⁰ L'évaluation par le MEQ montre un chronotype du matin; et l'agenda du sommeil couplé à l'actigraphie mettent en évidence une avancée stable des périodes de sommeil.

Rythme veille-sommeil irrégulier

Ce rythme est caractérisé par une désorganisation temporelle du sommeil et de l'éveil sur le cycle de 24 heures. Les patients présentent généralement 3 épisodes ou plus de sommeil irrégulièrement disposés sur 24 heures, sans réelle stabilité du sommeil (durée généralement < 4 heures). Ils se plaignent d'une insomnie nocturne et de somnolence diurne excessive entraînant la nécessité d'effectuer des siestes pendant la journée. Ce trouble est fréquemment rencontré dans les maladies neurodégénératives, notamment celles avec des états d'agitation nocturne (maladies d'Alzheimer, de Parkinson ou de Huntington). Sa prévalence exacte est inconnue.

FIG 3	Classification des TRCVS, adaptée de la classification ICSD-3
--------------	--

TRCVS: troubles du rythme circadien veille-sommeil.



Rythme différent de 24 heures ou rythme en libre cours

Ce rythme résulte du fait que le système circadien propre du sujet n'est pas entraîné sur une période de 24 heures, engendrant un retard progressif quotidien des horaires de veille-sommeil, avec une période différente de 24 heures. Sa prévalence est méconnue, potentiellement faible, mais il est fréquemment rencontré chez les personnes non voyantes (manque de synchronisation par la lumière entre le rythme circadien endogène du patient et le cycle jour/nuit). Ce type de TRCVS a également été décrit, bien que beaucoup plus rarement, chez des sujets voyants, atteints de pathologies psychiatriques, suggérant l'influence de facteurs comportementaux.⁸ On retrouve des plaintes de somnolence diurne et/ou d'insomnie, alternant avec des périodes sans symptôme. La sévérité de la symptomatologie varie en fonction du moment où la propension au sommeil endogène arrive.⁹ L'actigraphie et l'agenda du sommeil sur une période étendue permettront d'observer un décalage progressif de la période veille-sommeil de 1 à 2 heures par jour, avec un rythme circadien propre généralement de plus de 24 heures. Le diagnostic différentiel principal est la progression d'un syndrome de retard de phase (avec une progression ≥ 30 minutes/24 heures, sur plusieurs jours).

TRCVS EXOGÈNES (figure 3)

Cette catégorie de TRCVS est liée à un défaut d'alignement de l'horloge interne sur l'environnement extérieur. La classification actuelle retient dans cette catégorie 2 troubles: le TRCVS lié au décalage horaire et celui lié au travail posté ou de nuit.

TRCVS liés au décalage horaire

Ces troubles surviennent après des vols transmériidiens de 2 fuseaux horaires ou plus et résultent d'une désadaptation du rythme circadien endogène à l'environnement extérieur et à son nouveau fuseau horaire. Le franchissement rapide des fuseaux horaires crée un décalage brutal des synchroniseurs, auquel le système circadien ne peut pas s'adapter rapidement. En conséquence, on observe une dissociation de phase des différents rythmes biologiques, pouvant perdurer plusieurs jours (rythme veille-sommeil, régulation de la température corporelle), voire plusieurs semaines (certaines hormones). L'adaptation sera plus compliquée en cas de déplacement vers l'est (diminution de la journée). Les symptômes les plus fréquents sont une somnolence diurne excessive, une insomnie et un déficit de sommeil, engendrant des difficultés de fonctionnement diurne. La sévérité et la durée de la symptomatologie seront directement influencées par la direction du franchissement, par le nombre de fuseaux horaires traversés et par la tolérance individuelle à la désynchronisation circadienne. L'avance de phase sera ajustée d'environ 60 minutes/jour, tandis que le retard de phase se resynchronise d'environ 90 minutes/jour.

TRCVS liés au travail posté ou de nuit

Ces troubles résultent d'une désynchronisation entre les rythmes circadiens physiologiques et le rythme imposé par le travail de nuit ou les horaires décalés, se traduisant par une période de sommeil diurne. Ils sont responsables de plaintes

temporaires d'insomnie, de somnolence diurne excessive ou d'une réduction de la durée du sommeil, mises en lien directement avec les horaires de travail, depuis 1 mois ou plus. Un risque accru de syndrome métabolique, d'obésité et de diabète de type 2 a été rapporté.¹¹ Les investigations par la réalisation d'un agenda du sommeil couplé à une actigraphie mettront en évidence un rythme veille-sommeil perturbé. Un trouble intrinsèque du sommeil concomitant devra impérativement être écarté: trouble respiratoire nocturne, hypersomnie d'origine centrale ou syndrome d'insuffisance du sommeil. La prévalence exacte est méconnue et varie grandement selon les études: parmi les 20% de «travailleurs postés en Europe», 10 à 38% d'entre eux souffrent de TRCVS liés à leur profession.

TROUBLE DU RYTHME CIRCADIEN NON SPÉCIFIÉ

Cette dernière entité, beaucoup plus rare, présente les caractéristiques cliniques communes à tous les autres TRCVS: somnolence diurne et/ou insomnie, mais ne remplit pas les critères diagnostiques des autres TRCVS susmentionnés.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ET COMORBIDITÉS (figure 4)

Le diagnostic différentiel dépendra du tableau clinique et du type de TRCVS, mais englobera les autres étiologies de somnolence diurne et/ou de plaintes d'insomnie. Il conviendra d'exclure la présence d'un autre trouble intrinsèque du sommeil, de comportements en opposition avec le sommeil, de pathologie somatique sous-jacente, ou encore l'effet d'un traitement pharmacologique.

Sachant que les TRCVS peuvent être accompagnés de comorbidités neurodéveloppementales, psychiatriques ou neurodégénératives, la distinction entre un TRCVS *per se* et des troubles secondaires au diagnostic principal est ardue. Néanmoins, leur recherche et leur prise en charge doivent être complémentaires, face à toute plainte de somnolence, d'insomnie ou de sommeil de mauvaise qualité.

TRAITEMENTS DES TRCVS

Approches thérapeutiques validées

Différents types d'intervention existent (comportementale, photique ou pharmacologique) et peuvent être utilisés seuls ou en combinaison.

Interventions cognitives et comportementales

Optimisation de l'hygiène du sommeil

Il s'agit de la première étape de prise en charge, comprenant des conseils de régularisation des horaires de lever/coucher et corrigeant les comportements en opposition avec le sommeil (éviter les siestes prolongées, etc.). Ces conseils peuvent être accompagnés de techniques spécifiques de *thérapie cognitive et comportementale* (TCC), tels le contrôle du stimulus, la restructuration cognitive ou des techniques de relaxation, notamment pour la gestion de l'insomnie d'initiation et/ou de maintien accompagnant souvent les TRCVS.

FIG 4 Diagnostic différentiel d'une somnolence diurne excessive et/ou de difficultés d'initiation/de maintien du sommeil

^a Hypersomnies d'origine centrale, troubles respiratoires pendant le sommeil, mouvements anormaux pendant le sommeil, parasomnies; ^b Insomnie psychophysiologique d'initiation ou de maintien, insomnie paradoxale, insomnie idiopathique.
TRCVS: troubles du rythme circadien veille-sommeil.

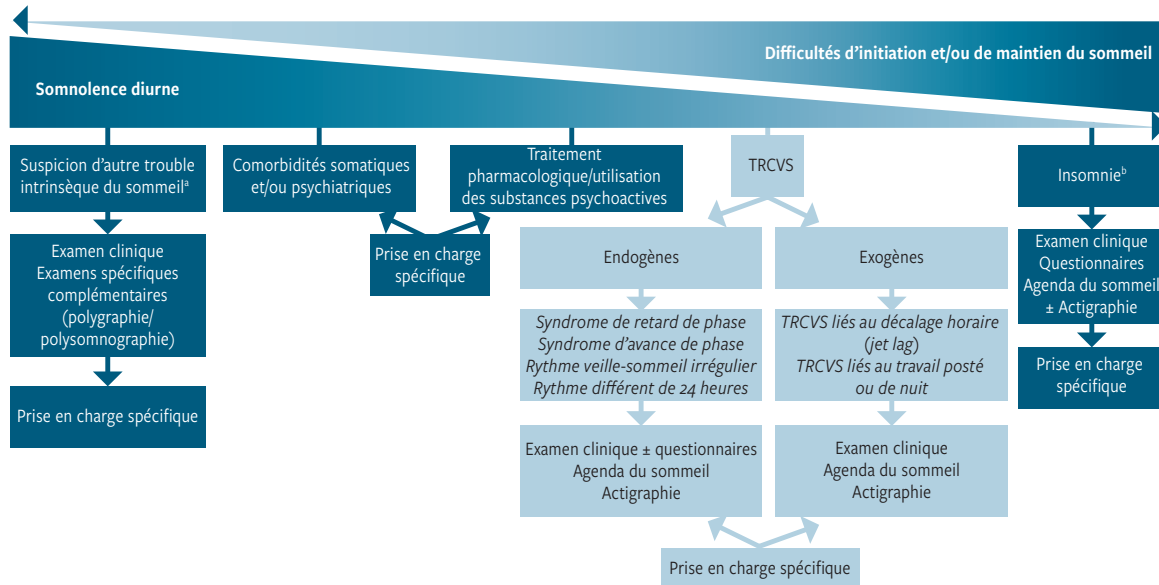


TABLEAU 1 Résumé des interventions thérapeutiques selon le type de TRCVS

TCC: thérapie cognitive et comportementale; TRCVS: troubles du rythme circadien veille-sommeil.

Diagnostic	TCC et hygiène de sommeil	Luminothérapie	Mélatonine	Chronothérapie
Syndrome de retard de phase	<ul style="list-style-type: none"> Horaires de lever/coucher fixes Activité physique le matin Pas d'exposition aux écrans le soir 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition le matin à heure fixe (6-9 heures) Durée: 4-6 semaines Application difficile vu les inerties de sommeil des patients (utilisation de multiples réveils et implication des proches souvent nécessaires) 	<ul style="list-style-type: none"> Mélatonine à action rapide Prise: 2 heures avant le coucher Dosage usuel: 1-5 mg Durée: 4-6 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> Réservée aux cas sévères Retard progressif de 3 heures/jour sur 7 jours
Syndrome d'avance de phase	<ul style="list-style-type: none"> Horaires de lever/coucher fixes Activité physique dans l'après-midi 	<ul style="list-style-type: none"> Restriction d'exposition le matin (volets fermés) Exposition en fin d'après-midi 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé (engendre de la somnolence diurne) 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité non prouvée
Rythme veille-sommeil irrégulier	<ul style="list-style-type: none"> Horaires de lever/coucher fixes Activité physique le matin 	<ul style="list-style-type: none"> Peu documenté Favoriser une exposition en journée pour renforcer le sommeil de nuit 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé
Rythme différent de 24 heures	<ul style="list-style-type: none"> Horaires de lever/coucher fixes Activité physique le matin 	<ul style="list-style-type: none"> Si préservation des voies visuelles et absence de rétinopathie Peu documenté Exposition le matin si rythme endogène > 24 heures Exposition le soir si rythme endogène < 24 heures 	<ul style="list-style-type: none"> Renforce l'action de la luminothérapie Dosage débattu 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé
Troubles du rythme circadien liés au décalage horaire	<ul style="list-style-type: none"> S'ajuster rapidement aux horaires locaux en adaptant ses heures de repas, lever/coucher Éviter les consommations excessives de café et/ou d'alcool 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition l'après-midi, à l'heure locale Aide à une adaptation plus rapide au nouveau fuseau horaire 	<ul style="list-style-type: none"> Aide à l'adaptation de rythme Usage et dosage débattus 	<ul style="list-style-type: none"> Non recommandé
Troubles du rythme circadien liés au travail posté ou de nuit	<ul style="list-style-type: none"> Proscrire toute activité physique avant l'heure du coucher 	<ul style="list-style-type: none"> Exposition avant et pendant la 1^{re} partie du travail de nuit Restriction d'exposition après le travail de nuit 	<ul style="list-style-type: none"> Aide à l'adaptation du rythme Usage et dosage débattus Absence d'indication de traitement médicamenteux sur le long terme 	<ul style="list-style-type: none"> Siestes avant le travail de nuit

Luminothérapie

Cette méthode se base sur la physiologie de l'horloge circadienne: la lumière est le synchroniseur principal de l'horloge centrale et inhibe la libération de mélatonine. Le moment d'exposition sera choisi en fonction de l'effet souhaité: une exposition le soir retarde l'horloge, alors que l'exposition matinale l'avance.¹² D'autres paramètres, tels l'intensité lumineuse et la durée de traitement (exposition de 30 minutes à 10000 lux ou 60 minutes à 5000 lux) ou la longueur d'onde (autour de 480 nm), sont importants à maîtriser lors de la prescription de cette thérapie. Les effets secondaires les plus fréquents sont des céphalées ou le virage (hypo)maniaque d'un trouble bipolaire. Les pathologies ophtalmiques évolutives (dégénérescence maculaire, pathologie rétinienne), les cas de photoallergie ou les traitements photosensibilisants sont des contre-indications à la luminothérapie.¹³

Mélatonine

L'administration exogène de mélatonine permettra d'ajuster l'horloge interne vers la période souhaitée: elle avance la phase circadienne endogène si elle est prise en début de soirée, et retarde la phase circadienne endogène si elle est prise pendant la nuit. Elle a des effets opposés à la luminothérapie et son utilisation concomitante améliorera davantage la resynchronisation du rythme circadien.

Il n'y a actuellement pas de consensus sur le dosage (de 0,5 à 10 mg selon les études).¹⁴ La forme à action rapide sera privilégiée si le but est d'induire le sommeil.

Chronothérapie

Cette technique est un outil thérapeutique comportemental visant à renforcer la propension au sommeil et à recadrer l'horloge interne sur le cycle lumière-obscurité, en décalant progressivement les heures de lever/coucher sur une période de 7 jours jusqu'aux horaires souhaités.¹⁵ Son efficacité dépend essentiellement de la compliance du patient. Une fois les horaires souhaités obtenus, un travail de consolidation des habitudes doit être mis en place pour les pérenniser. Elle est conseillée comme option thérapeutique de dernier recours et peut être associée à d'autres interventions.¹⁶

Divers

À ce jour, les thérapies hypnotiques ne sont pas recommandées dans la prise en charge des TRCVS,¹⁷ à l'exception d'un

usage ponctuel pour le TRCVS lié au travail posté ou de nuit, afin de promouvoir le sommeil diurne.

Approche thérapeutique spécifique (tableau 1)

Le **tableau 1** résume les diverses stratégies thérapeutiques selon le type de TRCVS.^{12,14,16,17}

CONCLUSION

Les TRCVS constituent un groupe de pathologies du sommeil encore probablement sous-diagnostiquées. Leur prévalence fluctue avec l'âge et leurs imbrications à d'autres pathologies intrinsèques du sommeil ou à d'autres lourdes comorbidités peuvent rendre le diagnostic ardu et retarder la prise en charge. Il conviendra de les rechercher face à toute plainte d'insomnie et/ou de somnolence diurne. Le professionnel de santé dispose d'outils simples et non invasifs permettant une évaluation précise du rythme veille-sommeil des patients, ce qui permettra d'apporter une prise en charge optimale par l'approche comportementale, pilier essentiel du traitement, éventuellement combinée aux autres modalités thérapeutiques.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les troubles du rythme circadien veille-sommeil (TRCVS) sont liés à un dysfonctionnement de l'horloge interne, de ses mécanismes d'entraînement ou d'un défaut d'alignement entre le rythme circadien endogène et l'environnement extérieur
- Face à des plaintes de somnolence et/ou d'insomnie, il conviendra de rechercher également la présence de TRCVS, surtout dans certaines populations (adolescent, maladies neurodégénératives...)
- L'agenda de sommeil et l'actigraphie, effectués sur une période de minimum 10 jours, sont deux outils essentiels et non invasifs pour le bilan des TRCVS
- Une prise en charge optimale combinera généralement des stratégies comportementale, pharmacologique (mélatonine exogène) et photique

1 Mignot E, Taheri S, Nishino S. Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nat Neurosci* 2002;5(Suppl):1071-5.
 2 Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999;284:2177-81.
 3 Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol* 2018;175:3190-9.
 4 Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-9.
 5 Schmidt C, Collette F. Impact du moment de la journée et du rythme de veille-sommeil sur les performances

cognitives. *Rev Neuropsychol* 2016;8:173-81.
 6 Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014;146:1387-94.
 7 Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 1976;4:97-110.
 8 *AASM. The International Classification of Sleep Disorders. Third Edition ed. Westchester; American Academy of Sleep Medicine: 2014.
 9 **Ruppert E, Kilic-Huck, U. Republication de : Diagnostic et comorbidités des troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du sommeil* 2019;16:161-8.
 10 Paine SJ, Fink J, Gander PH, Warman GR. Identifying advanced and delayed sleep

phase disorders in the general population: a national survey of New Zealand adults. *Chronobiol Int* 2014;31:627-36.
 11 Anses. Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. Avis et rapport de l'expertise collective 2016. Maisons-Alfort; Édition scientifique: 2016.
 12 **Gronfier C, Skene, D. Circadian rhythm sleep disorders. In: Bassetti CL, Dogaš Z, Peigneux P. *ESRS European Sleep Medicine Textbook*. Ratisbonne: European Sleep Research Society; 2014.
 13 Rachid F, Aubry JM, Bondolfi G. Luminothérapie et troubles affectifs saisonniers dans la pratique clinique. *Med Hyg* 2003;61:1756-9.
 14 Arendt J, Van Someren EJ, Appleton R, Skene DJ, Akerstedt T. Clinical update: melatonin and sleep disorders. *Clin Med*

(Lond) 2008;8:381-3.
 15 Crowley SJ, Acebo C, Carskadon MA. Sleep, circadian rhythms, and delayed phase in adolescence. *Sleep Med* 2007;8:602-12.
 16 **Léger D, Quera-Salva AQ, Gronfier C. Troubles du rythme circadien veille-sommeil. In: Dauvilliers Y. *Les troubles du sommeil*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. p. 196-208.
 17 *Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, et al. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007;30:1445-59.

* à lire
 ** à lire absolument

Syndrome d'hyperventilation et respiration dysfonctionnelle: mise à jour

Dr DAPHNÉ DU PASQUIER^a, Pr JEAN-MARC FELLRATH^a et Dr ALAIN SAUTY^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1243-9

La respiration dysfonctionnelle représente un groupe de troubles respiratoires entraînant une dyspnée sans cause organique, ou disproportionnée par rapport à l'atteinte d'organe. Le syndrome d'hyperventilation en est la manifestation la plus connue. Il est très souvent associé ou secondaire à des troubles anxieux. Lorsque le diagnostic de respiration dysfonctionnelle n'est pas envisagé, cela peut conduire à des investigations multiples et inutiles, augmentant encore l'anxiété du patient. Il repose sur différents tests, dont aucun n'est vraiment spécifique, et reste basé sur un faisceau d'arguments. La prise en charge doit être adaptée pour chaque patient et nécessite des techniques de rééducation respiratoire.

Hyperventilation syndrome and dysfunctional breathing: update

Dysfunctional breathing is a group of respiratory disorders that cause dyspnea, with no organic cause, or that are disproportionate to the organ involvement. Hyperventilation syndrome is the best-known manifestation of dysfunctional breathing. It is very often associated or secondary to anxiety disorders. When the diagnosis of dysfunctional breathing is not considered, it can lead to multiple and unnecessary investigations, further increasing anxiety. The diagnosis is based on various tests, none of which is really specific, and remains based on a bundle of arguments. Management must be adapted for each patient and is based on respiratory rehabilitation techniques.

INTRODUCTION

Le concept de respiration dysfonctionnelle¹ (RD) englobe un groupe de troubles respiratoires, dont le plus connu et le plus étudié est le syndrome d'hyperventilation (SHV), se caractérisant par une dyspnée et des symptômes non pulmonaires. En 1938, Kerr et coll.² décrivent pour la première fois le SHV en insistant sur la relation entre le corps physique et les émotions. Dans les années 80, on note un regain d'intérêt pour le SHV suite à l'introduction du «trouble panique» dans le DSM-III dont les manifestations lui ressemblent. En 1984, à l'occasion d'un symposium de psychophysiologie respiratoire,³ les participants ont tenté, sans succès, de lui apporter une définition claire illustrant la difficulté de bien le caractériser.

La RD est souvent non évoquée en raison de l'absence de définition uniforme, d'une compréhension incomplète de ses mécanismes physiopathologiques et de la pluralité de ses

manifestations. Elle est néanmoins reconnue et fait partie du diagnostic différentiel de l'asthme dans les recommandations de *Global Initiative for Asthma Guideline* (GINA)⁴ et peut avoir un important impact sur la qualité de vie.⁵ Le but de cet article est de faire le point sur les connaissances actuelles de la RD et de son approche thérapeutique.

DÉFINITION

Plusieurs termes ont été utilisés dans la littérature pour évoquer la RD, tels que le «syndrome d'hyperventilation», la «dyspnée psychogène», le «stridor fonctionnel», l'«adduction paradoxale des cordes vocales». Récemment, des auteurs ont essayé de clarifier et de mieux caractériser la RD. Pour Barker et Everard,⁶ la RD correspond à «une altération des schémas biomécaniques normaux de la respiration entraînant des symptômes intermittents ou chroniques pouvant être respiratoires et/ou non respiratoires». Pour Boulding et coll.,⁷ la RD se manifeste par une dyspnée qui n'est pas liée à une cause organique en relevant que certains symptômes associés peuvent être secondaires à une hyperventilation avec ou sans hypocapnie. En simplifiant ces points de vue, on peut définir la RD comme correspondant à des modes ventilatoires anormaux en l'absence de maladie organique, souvent en lien avec des troubles psychologiques et/ou anxieux, ou alors disproportionnés en cas d'atteinte organique sous-jacente (asthme, BPCO, cardiopathie, etc.).⁸

La RD est souvent associée à des manifestations extrapulmonaires telles que douleurs thoraciques, tachycardie, soupirs, vertiges, etc. Elle peut donc mimer différentes pathologies cardiopulmonaires et même y être associée. Cela aboutit à des errances diagnostiques et explique que certains patients consultent plusieurs fois des centres d'urgence pour une dyspnée inexplicite, aiguë ou chronique, et qu'aucun diagnostic ne soit retenu.

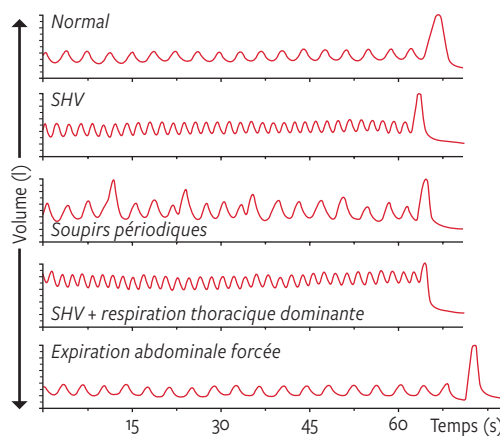
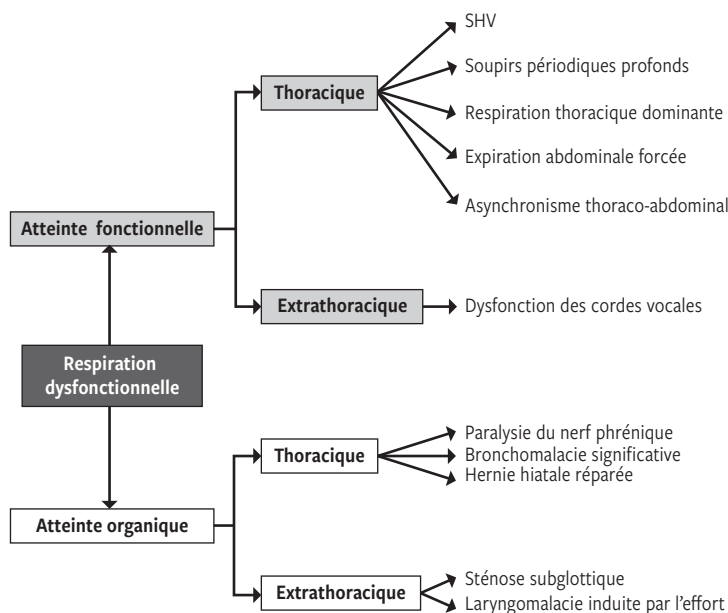
CLASSIFICATION

Sur la base de la littérature et de leurs propres observations, Boulding et coll.⁷ ont divisé la RD selon différents modes respiratoires: SHV, soupirs périodiques profonds, respiration thoracique dominante, expiration abdominale forcée et asynchronisme thoraco-abdominal, dont certains peuvent être observés lors d'une mesure prolongée de la respiration à l'aide d'un spiromètre (**figure 1**). Ces modes respiratoires peuvent bien sûr coexister comme une hyperventilation et une respiration thoracique dominante (**figure 1**). Barker et Everard⁶ ont plutôt catégorisé les RD selon qu'il s'agisse d'une

^aService de pneumologie, Réseau hospitalier neuchâtelois, Hôpital Pourtalès, 2000 Neuchâtel
daphne.dupasquier@rhne.ch | jean-marc.fellrath@rhne.ch
alain.sauty@rhne.ch

FIG 1 Classification de la respiration dysfonctionnelle

SHV: syndrome d'hyperventilation.



(Adaptée de réf. 6,7)

origine thoracique ou extrathoracique et fonctionnelle ou structurelle. Mais ces classifications peuvent être combinées (figure 1).

Syndrome d'hyperventilation

Dans son excellente revue de 1996, Gardner⁹ décrit le SHV comme une respiration excessive pour les besoins métaboliques, associée à une alcalose respiratoire (diminution de la pression artérielle de gaz carbonique (PaCO₂)) et à une très large variété de symptômes. Outre la dyspnée décrite habituellement comme une sensation de ne pouvoir remplir ses poumons, les symptômes liés au SHV fréquemment rencontrés sont rapportés dans le tableau 1. Les formes aiguës sont souvent plus faciles à diagnostiquer simplement en observant le patient et souvent associées à des crises d'angoisse, voire des attaques de panique. En revanche, les formes chroniques peuvent être traîtresses car les crises d'hyperventilation sont peu fréquentes, l'hyperventilation est peu perceptible et les symptômes non spécifiques comme une asthénie, une dyspnée à des efforts modestes, une oppression thoracique ou une baisse de l'état général.¹⁰

Lorsque le diagnostic de SHV est évoqué, il faut rechercher la présence d'une cause organique ou métabolique responsable et s'assurer que la dyspnée n'en est pas la conséquence. Ce diagnostic repose principalement sur le test de provocation par hyperventilation (TPHV) et le questionnaire de Nijmegen (QN). Ces outils diagnostiques se sont révélés utiles mais non spécifiques et dès lors sont à considérer avec une certaine prudence.

Un TPHV positif a longtemps été considéré comme diagnostique du SHV. Il consiste en la mesure nasale ou transcutanée de la pression partielle de CO₂ (PetCO₂) en fin d'expiration au repos puis après une hyperventilation volontaire (HV) de 1 à 3 minutes selon les protocoles (figures 2 et 3).^{9,11,12} Durant l'HV, la PetCO₂ doit s'abaisser en dessous de 20 mm Hg ou à une valeur < 50% de la valeur de départ. La différence entre la PetCO₂ et la PaCO₂ varie entre 2 et 5 mm Hg selon l'âge mais le test n'est pas fiable en cas de BPCO en raison des inhomogénéités de la ventilation. Le TPHV est considéré comme

TABEAU 1		Symptômes et signes liés au syndrome d'hyperventilation
Possibles symptômes et signes		
Hyperventilation aiguë	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée de repos et/ou d'effort de type asphyxie (60%) • Panique (30%) • Douleurs thoraciques (45%) • Paresthésies (35%) • Vertiges, malaise, palpitations, céphalées, acouphènes • Modifications ECG (allongement du QT, sus- ou sous-décalage ST, inversion T) • Signes neurologiques (G >> D) • Spasme carpopédal, crampes • Signes de Chvostek et Trousseau positifs 	
Hyperventilation chronique	<ul style="list-style-type: none"> • Dyspnée de repos et/ou d'effort (manque d'air, blocage), inspiratoire, variable, diurne et vespérale, récupération rapide • Toux chronique • Douleurs thoraciques atypiques (CAVE: coronaropathie sous-jacente) • Asthénie jusqu'à l'épuisement, troubles du sommeil • Vertiges, malaise, palpitations, céphalées • Sécheresse buccale, ballonnement abdominal 	

POWER REIMAGINED

UN NOUVEAU TRAITEMENT INNOVANT POUR VOS PATIENTS VIH



MAINTENANT AUTORISÉ EN SUISSE!¹



**PUISSANTE, DURABLE
EFFICACITÉ^{2,3}**



**BARRIÈRE ÉLEVÉE
CONTRE LES RÉSISTANCES^{2,3}**



**SANS TDF, TAF ET
ABC¹**

DOVATO est indiqué pour le traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI.¹

Profils de tolérance:

Dans les études GEMINI, les profils de tolérance à la semaine 96 étaient comparables dans les deux bras d'étude et montraient un taux d'EI médicamenteux significativement plus bas pour DTG + 3TC que pour DTG + TDF/FTC. L'EI médicamenteux survenu le plus fréquemment était des maux de tête (1% dans les deux bras d'étude), les interruptions de l'étude en raison d'EI liés aux médicaments étaient de 2% dans les deux bras.² Dans l'étude TANGO, les EI médicamenteux et interruptions de l'étude en raison d'EI à la semaine 48 dans le bras DTG/3TC ont été plus fréquents par rapport à la poursuite d'un régime contenant du TAF (12.2% vs 1.3% et 3.5% vs 0.5%). L'EI médicamenteux le plus fréquent dans le bras d'étude DTG/3TC était l'insomnie (1.1% vs 0% pour la poursuite d'un régime contenant du TAF).³

Références:

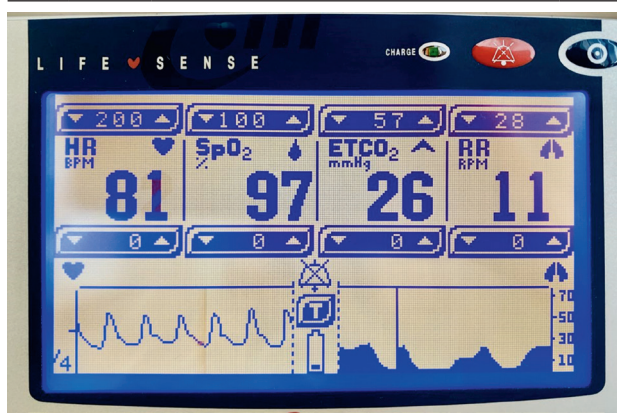
1. Dovato Swiss Prescribing Information, www.swissmedicinfo.ch. 2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2020;83(3):310-318. 3. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis* 2020. doi:10.1093/cid/ciz1243.

Information professionnelle abrégée

Dovato comprimés pelliculés

PA: Dolutegravir 50 mg, lamivudine 300 mg. **I:** Traitement de l'infection à VIH chez les patients adultes et adolescents (à partir de 12 ans; poids minimum: 40 kg) non prétraités, ou en remplacement d'un traitement antirétroviral actuel chez les patients présentant depuis au moins 6 mois une suppression virologique sous traitement antirétroviral stable, sans antécédent d'échec virologique et sans mutation de résistance du VIH-1 aux antirétroviraux de la classe des INI ou des INTI. **CI:** Hypersensibilité à l'un des principes actifs ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante de dofétilide ou de pilsicainide. Dovato ne doit pas être administré simultanément à de fortes doses de co-trimoxazole. **M/P:** Réactions d'hypersensibilité: L'administration de Dovato respectivement d'autres principes actifs suspectés doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. L'état clinique ainsi que les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être surveillés. Éventuellement, un traitement adéquat doit être instauré. Il faut envisager des ajustements de la dose de metformine au début et à la fin d'une co-administration de Dovato. **IA:** Dovato ne doit être pris avec aucun autre médicament contenant du dolutegravir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine, à moins qu'une dose supplémentaire de 50 mg de dolutegravir soit nécessaire en raison d'interactions médicamenteuses. La dose recommandée de dolutegravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec de la rifampicine, de la carbamazépine, de l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), de l'éfavirenz, de la névirapine ou du tipranavir/ritonavir. Éviter l'utilisation concomitante de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital ou du millepertuis. Le dolutegravir doit être administré 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides contenant des cations polyvalents ou de suppléments contenant du fer ou du calcium. Éviter l'utilisation concomitante de médicaments contenant du sorbitol. **G/A:** Ne pas utiliser chez les femmes qui prévoient une grossesse. Chez les femmes en âge de procréer, on effectuera un test de grossesse avant le début du traitement par Dovato et on exclura une grossesse. Il faut recommander aux femmes en âge de procréer d'appliquer une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement. Aux femmes chez lesquelles une grossesse au premier trimestre est constatée pendant la prise de Dovato, il est recommandé de changer de traitement pour une alternative appropriée. Dovato ne doit être administré pendant le reste de la grossesse que si le bénéfice pour la mère est supérieur au risque pour le fœtus. Éviter l'allaitement. **EI:** Très fréquent: céphalée, nausées, diarrhées. Fréquent: idées suicidaires, dépression, anxiété, insomnie, rêves anormaux, sensation de vertige, somnolence, vomissements, flatulences, douleur abdominale, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen, gêne abdominale, éruption cutanée, prurit, fatigue, malaise, fièvre. Occasionnel: neutropénie, anémie, thrombopénie, hypersensibilité, syndrome de reconstitution immunitaire, tentative de suicide, troubles de l'attention, hypoesthésie, reflux gastro-œsophagien, hépatite, augmentation transitoire des taux d'enzymes hépatiques. Expérience post-commercialisation: Fréquent: hyperlactatémie, alopecie, arthralgies, myalgies. Occasionnel: prise de poids. Rare: Acidose lactique, pancréatite, défaillance hépatique aiguë, rhabdomyolyse. Très rare: paresthésie, neuropathie périphérique, anémie aplasique isolée. **Catégorie de remise:** A. **Mise à jour de l'information:** Avril 2020. ViiV Healthcare GmbH. Vous trouverez des informations détaillées sur www.swissmedicinfo.ch. Veuillez signaler les effets indésirables à l'adresse pv.swiss@gsk.com.

FIG 2 Exemple de capnographe utilisé pour le test de provocation par hyperventilation



positif s'il reproduit au moins deux des symptômes dont se plaint le patient. Bien que ce critère ne soit pas très spécifique, la persistance d'une PetCO₂ abaissée ($\leq 90\%$ de la valeur de départ ou < 32 mm Hg), durant les 3 minutes ou plus suivant l'HV (figure 3), est suspecte d'un SHV.

Si le TPHV est positif, il est utile car il permet aux patients d'associer l'hyperventilation à leurs symptômes et d'avoir une

explication à des manifestations parfois taxées d'imaginaires par l'entourage. Cependant, ces symptômes ne sont pas nécessairement dus à l'hypocapnie. D'une part, plusieurs études ont montré que le TPHV n'est pas un examen très spécifique pour distinguer les patients avec SHV des sujets sains et, d'autre part, il a été démontré que les symptômes pouvaient également être induits par une hyperventilation isocapnique « placebo » (en maintenant la capnie stable avec un air enrichi en CO₂). Horsveld et coll.¹³ ont comparé 115 patients avec suspicion clinique de SHV à 40 sujets contrôles. Les participants ont subi un TPHV standard et un TPHV placebo en double aveugle. Le TPHV standard a induit plus de symptômes dans les deux groupes comparé au test placebo. Sur les 74% des patients suspects de SHV qui ont présenté des symptômes lors d'un des deux TPHV, seuls 34% n'ont ressenti des symptômes que lors du TPHV standard (vrais positifs). Ces auteurs ont complété leur étude¹³ en analysant la PetCO₂ transcutanée en continu pendant 8 à 12 heures la journée chez quelques patients « vrais » et « faux » positifs. Ils ont constaté que la majeure partie des symptômes précédaient l'hyperventilation, suggérant qu'elle en était plutôt la conséquence que la cause.

Le QN¹⁴ a été développé au début des années 80, avec pour but d'identifier les personnes présentant une hyperventilation (tableau 2). Il contient 16 questions dont 7 au sujet de symptômes respiratoires, 4 en rapport avec une ventilation

FIG 3 Exemple de mesures en continu durant un test de provocation par hyperventilation

À noter, durant la phase de récupération, la persistance d'une hyperventilation caractérisée par une PetCO₂ nettement abaissée.

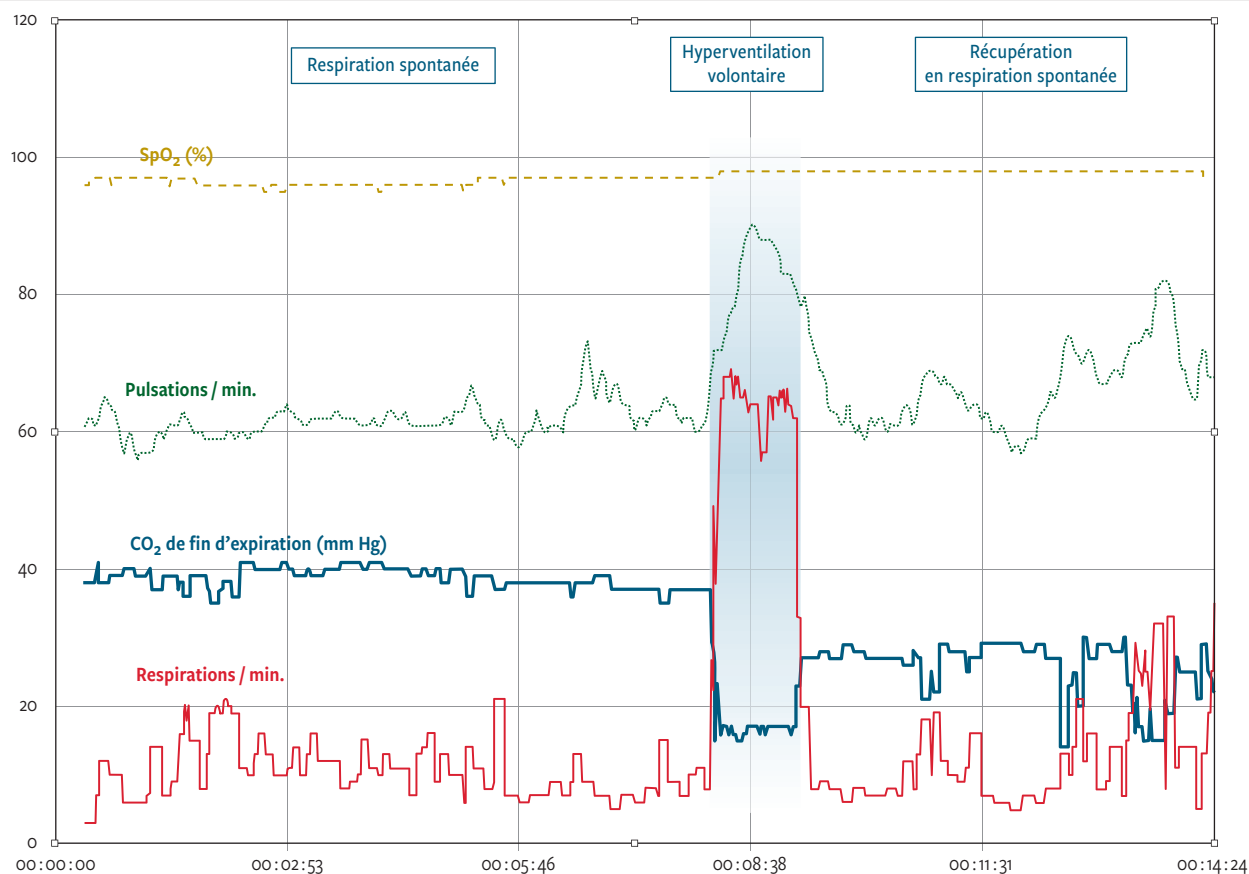


TABLEAU 2 Questionnaire de Nijmegen

Le résultat est considéré comme normal si le score est < 23/64.

	Jamais 0	Rarement 1	Parfois 2	Souvent 3	Très souvent 4
Tension nerveuse					
Incapacité à respirer profondément					
Respiration accélérée ou ralentie					
Respiration courte					
Palpitations					
Froideur des extrémités					
Vertiges					
Anxiété					
Poitrine serrée					
Douleurs thoraciques					
Flou visuel					
Fourmillements dans les doigts					
Ankylose des bras et des doigts					
Sensation de confusion					
Ballonnement abdominal					
Fourmillements péri-buccaux					

excessive et 5 en relation avec l'hypocapnie. Chaque réponse est quantifiée de 0 à 4 et un score est considéré normal si < 23/64. Le QN a été validé avec le TPHV considérant que les manifestations cliniques étaient dues à l'hypocapnie. La pertinence du TPHV ayant été remise en question, les auteurs ont rappelé que le QN ne permettait pas de distinguer les plaintes liées à une hyperventilation de celles secondaires à de l'anxiété ou de l'asthme mal contrôlé. Le QN peut donc être couplé à un questionnaire d'anxiété de type état de Spielberger qui permet d'évaluer le niveau d'anxiété transitoire (secondaire à un événement stressant) et les traits anxieux.^{15,16} Le QN est donc plutôt un outil pour identifier des sujets dont les plaintes sont liées à un trouble respiratoire fonctionnel. Comme Dixhoorn et Folgering l'expliquent: «Le questionnaire de Nijmegen reflète principalement la dimension subjective et psychique de la respiration et sa réponse au stress».¹⁴ Le QN a encore un autre intérêt, celui de s'améliorer avec la réponse à la thérapie et ainsi peut être utile pour le suivi des patients.

La fonction pulmonaire et la gazométrie artérielle ont leur place dans l'investigation d'une suspicion de SHV, notamment pour écarter une autre cause de dyspnée et rechercher un trouble de type acidose métabolique. À noter qu'une saturation pulsée en oxygène (SpO₂) ≥ 99% suggère une hyperventilation mais n'est bien sûr pas diagnostique d'un SHV (diagnostic différentiel: embolie pulmonaire, fibrose pulmonaire, asthme). Une alcalose respiratoire compensée en l'absence d'une autre étiologie doit faire évoquer un SHV chronique de type idiopathique. Un autre test pouvant être utile consiste en la mesure de la durée maximale d'apnée en inspiration profonde qui est habituellement diminuée chez les patients avec SHV, soit environ 20 secondes, alors qu'elle est de 60 secondes chez les contrôles.

La dyspnée secondaire au SHV survient souvent au repos, mais lorsqu'elle apparaît à l'effort, le degré de dyspnée n'est pas nécessairement corrélé avec l'intensité de l'effort et ne diminue pas avec les bronchodilatateurs. Dans les cas où le diagnostic reste peu clair, l'ergospirométrie d'effort peut être intéressante bien qu'il n'existe pas de protocole uniformisé. Pour certains auteurs, elle est le gold standard car elle peut démontrer une PetCO₂ anormalement basse au repos, restant diminuée pendant l'effort, voire durant la phase de récupération.¹⁰ Des fluctuations de la ventilation minute peuvent aussi être observées pendant l'effort.

Autres modes respiratoires anormaux⁷

L'analyse du volume courant obtenu à l'aide d'une spirométrie sur une durée de quelques minutes avec, en fin d'analyse, une expiration maximale suivie d'une inspiration maximale permet d'identifier différents modes respiratoires associés à la RD (**figure 3**). Les *soupirs périodiques profonds* peuvent survenir de façon fréquente dans les RD, notamment le SHV, en association avec une respiration souvent irrégulière (**figure 3**). Les soupirs correspondant à un volume courant de plus de trois fois la norme sont volontiers remarqués par l'entourage et sont marquants pendant la consultation. C'est un point à ne pas négliger dans l'anamnèse. La *respiration thoracique dominante* prédomine sur le haut du thorax et peut être présente lors de maladies cardiaques ou pulmonaires, ou encore en cas d'obésité (**figure 3**). En dehors de ces situations, elle peut être le signe d'une RD et associée à un score élevé au QN comme lors de troubles paniques. Dans la *respiration abdominale forcée* (**figure 3**), les patients utilisent la musculature abdominale à l'expiration comme cela peut être le cas dans la BPCO avec distension pulmonaire. En l'absence d'une telle atteinte ou d'une importante obésité, elle peut être

le témoin d'une RD. Enfin, l'*asynchronisme thoraco-abdominal* est moins fréquent et peut représenter une forme de RD en l'absence de maladies neuromusculaires, de paralysie diaphragmatique ou d'obstruction aérienne haute. Ces anomalies du mode respiratoire peuvent être appréciées par des physiothérapeutes expérimentés utilisant l'analyse manuelle MARM (*Manual Assessment of Respiratory Motion*) qui évalue les mouvements de la cage thoracique supérieure et inférieure et de l'abdomen pendant un cycle respiratoire.

Dysfonction des cordes vocales (adduction paradoxale des cordes vocales)

Elle est caractérisée par une adduction intermittente des deux tiers antérieurs des cordes vocales à l'inspiration entraînant une dyspnée souvent prise à tort pour une crise d'asthme. Elle peut être en lien avec une maladie de reflux, un asthme et/ou une hypersensibilité pharyngée, et prédomine chez les jeunes femmes, dont environ 30% ont un asthme et des troubles anxieux.¹⁷ Les patients peuvent se plaindre de dysphonie, de globus pharyngé, de hémage ou d'oppression thoracique. C'est clairement un trouble fonctionnel contrairement à la laryngomalacie induite par l'effort qui est une anomalie entraînant un mouvement paradoxal des arythénoïdes lors d'inspirations brutales. En revanche, ce trouble peut entraîner de l'anxiété et être pris aussi pour de l'asthme d'effort. Dans ces situations, une évaluation oto-rhino-laryngologique (ORL) spécialisée et une prise en charge logopédique sont en général indiquées.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence de la RD n'est pas connue car des critères diagnostiques clairs manquent. Sur la base du QN, Thomas et coll. ont recensé, dans une population de sujets normaux non asthmatiques, 8% de positifs¹⁸ avec une prédominance féminine. Chez les asthmatiques, la prévalence était de 35% chez les femmes et de 20% chez les hommes.¹ Cette augmentation de la prévalence de la RD chez les asthmatiques comparés aux contrôles se retrouve aussi chez les enfants (2,5 vs 25%).¹⁹ Ces chiffres doivent être considérés avec prudence car le QN n'a pas été conçu pour être utilisé chez les asthmatiques. Il est important de rappeler la difficulté, dans certains cas, de distinguer l'asthme de l'hyperventilation, et cela pour plusieurs raisons. D'une part, les symptômes présents dans ces deux entités sont proches et peuvent coexister et, d'autre part, une crise d'angoisse peut aggraver un asthme et, inversement, une exacerbation d'un asthme s'accompagner d'un état anxieux.

TRAITEMENT

Différentes approches ont été élaborées pour traiter la RD, principalement le SHV, abordant des aspects éducatifs et

rééducatifs.²⁰ Parmi les techniques rééducatives, les plus connues sont la technique de Buteyko, qui utilise la respiration nasale et des pauses inspiratoires, et la méthode de Papworth, qui a recours à une respiration diaphragmatique avec contrôle de la ventilation. D'autres méthodes comme le yoga ou la relaxation peuvent être utiles dans certains cas. La thérapie manuelle, dans notre expérience, s'est aussi révélée utile en association avec une rééducation respiratoire centrée sur une respiration abdominale contrôlée. La littérature reste pauvre en études bien conduites et ne permet pas de dégager clairement une marche à suivre.²¹ Un traitement pharmacologique de type anxiolytique, voire antidépresseur, peut s'avérer nécessaire en conjonction avec les autres thérapies.

Une prise en charge globale/holistique doit être proposée à ces patients car la respiration dysfonctionnelle, en particulier le SHV, survient souvent dans un contexte psychologique et/ou social particulier influençant de manière importante sa pathologie et sa sévérité.

CONCLUSION

La respiration dysfonctionnelle conduit à une sensation de dyspnée souvent associée à des manifestations extrathoraciques dont les mécanismes sont encore mal compris et les moyens diagnostiques à préciser. Le SHV est l'une des facettes de la RD, probablement la plus fréquente. Le rôle de l'hypocapnie, rendue responsable de la plupart de ses symptômes, est remis en question. Compte tenu d'une prévalence non négligeable même si pas clairement établie, il est important de mieux définir les contours de la RD en intégrant ses dimensions biomécaniques, biochimiques et cliniques et de ne pas sous-estimer l'importance des facteurs psychologiques qui la sous-tendent.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une dyspnée atypique ou disproportionnée par rapport à une maladie sous-jacente doit faire évoquer une respiration dysfonctionnelle
- Le diagnostic de respiration dysfonctionnelle repose sur un faisceau d'arguments. En dehors d'une situation claire, notamment chez les jeunes, il est nécessaire d'évaluer le patient sur les plans métabolique, cardiaque et pulmonaire avant de pouvoir retenir ce diagnostic

1 Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001;322:1098-100.

2 Kerr WJ, Glibe PA, Dalton JW.

Physical Phenomena Associated with Anxiety States: The Hyperventilation Syndrome. *Cal West Med* 1938;48:12-6.

3 Lewis RA, Howell JB. Definition of the hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:201-5.

4 https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report-final_wms.pdf

5 Chenivesse C, Similowski T, Bautin N, et al. Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation

patients: exploratory data. *Respir Med* 2014;108:517-23.

6 *Barker N, Everard ML. Getting to grips with < dysfunctional breathing >. *Paediatr Respir Rev* 2015;16:53-61.

7 *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.

8 **Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know?. *J Bras Pneumol* 2019;45:e20170347.

9 Gardner WN. The pathophysiology of hyperventilation disorders. *Chest* 1996;109:516-34.

10 Warburton CJ, Jack S. Can you diagnose hyperventilation?. *Chron Respir Dis* 2006;3:113-5.

11 Robson A. Dyspnoea, hyperventilation

and functional cough: a guide to which tests help sort them out. *Breathe* 2017;13:45-50.

12 Howell JB. The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax* 1997;52(Suppl. 3):S30-4.

13 Hornsveld HK, Garssen B, Dop MJ, van Spiegel PJ, de Haes JC. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet* 1996;348:154-8.

14 *van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res* 2015;1.

15 http://psychologie-ge.ch/Test_Anxiete_Etat_Spielberger.html

16 http://psychologie-ge.ch/Test_Anxiete_Trait_Spielberger.html

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

18 Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C, Price D. The prevalence of dysfunctional breathing in adults in the community with and without asthma. *Prim Care Respir J* 2005;14:78-82.

19 D'Alba I, Carloni I, Ferrante AL, et al. Hyperventilation syndrome in adoles-

cents with and without asthma. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:1184-90.

20 Rapin A, Deslee G, Percebois-Macadre L, et al. Quels traitements proposer dans le syndrome d'hyperventilation chez l'adulte ? *Rev Mal Respir* 2017;34:93-101.

21 Jones M, Harvey A, Marston L, O'Connell NE. Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009041.

* à lire

** à lire absolument



5 novembre 2020 | Beaulieu, Lausanne

22^{ème} Colloque de formation continue du
Collège de Médecine de Premier Recours (CMPR)

Programme scientifique

Exposés principaux


- Pneumologie (apnée du sommeil)
- Slow fast food
- La cybersanté et ses enjeux à l'ère de l'intelligence artificielle

18 Séminaires interactifs

Atelier de pédagogie médicale

3 Symposium satellite

Crédits

SSMIG	SSP
 5	5 crédits
	ASMPP
	3 crédits

Le nombre effectif d'heures de formation suivies est reconnu comme formation continue essentielle.

Inscription



Aspergillose bronchopulmonaire allergique

Dre FABIENNE REINHARD-GROEBLI^a et Pr JEAN-MARC FELLRATH^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1250-5

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est une réponse immunologique spécifique complexe contre les spores d'*Aspergillus fumigatus* (Af) qui colonisent les bronches de patients asthmatiques ou mucoviscidosiques. Les épisodes répétés d'obstruction et d'inflammation bronchiques et d'impactions mucœides génèrent des bronchiectasies, des infiltrats pulmonaires et des altérations fibrotiques du parenchyme pulmonaire, d'où une morbi-mortalité significative. La pathogenèse de l'ABPA reste mal comprise, si bien qu'on ne sait pas véritablement pourquoi certains sujets colonisés développent une hypersensibilité à Af, et pourquoi certains patients sensibilisés développent une ABPA et d'autres pas. Il n'y a pas de test simple et spécifique qui permette de diagnostiquer une ABPA. Le diagnostic se base sur l'association de critères cliniques, radiologiques et immunologiques. Les stéroïdes systémiques sont la pierre angulaire du traitement.

Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) is a specific complex immunological response to the spores of Aspergillus fumigatus (Af) colonizing the bronchi of asthmatic or cystic fibrosis patients. Recurrent episodes of bronchial obstruction and inflammation, as well as mucoid impaction cause bronchiectasis, pulmonary infiltrates and fibrotic alterations of the lung parenchyma, resulting in significant morbidity and mortality. The pathogenesis of ABPA remains incompletely understood, so it is not clear why certain colonized subjects develop hypersensitivity to Af, and why some sensitized patients develop ABPA and others do not. There is no simple and specific test for diagnosing ABPA. The diagnosis is based on the combination of clinical, radiological and immunological criteria. Systemic steroids are the cornerstone of treatment.

INTRODUCTION

L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) est due à une réaction d'hypersensibilité complexe contre certains antigènes d'*Aspergillus fumigatus* (Af) qui colonisent les bronches de patients atteints d'asthme ou de mucoviscidose.¹ Rarement, d'autres champignons qu'Af (*Candida* notamment) peuvent être causatifs et générer un syndrome ABPA-like.²⁻⁷

Cet article passe en revue l'épidémiologie, l'immunopathogénèse, les manifestations cliniques, le diagnostic et la prise en charge de l'ABPA chez le patient asthmatique. Nous n'abor-

derons pas les caractéristiques de l'ABPA chez le patient atteint de mucoviscidose, récemment détaillées dans les recommandations suisses.⁸

HISTOIRE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

L'ABPA est reconnue comme une entité clinique depuis le début des années 50. Hinson et coll. introduisent ce terme pour décrire trois patients présentant des épisodes fébriles récurrents de bronchite sifflante, des expectorations purulentes contenant Af, des altérations radiologiques et une éosinophilie sanguine.⁹ Il a fallu une vingtaine d'années pour définir et affiner les caractéristiques sérologiques de la maladie, puis en établir ses premiers critères diagnostiques.¹⁰

La prévalence de l'ABPA est très spéculative. Chez le patient présentant un asthme persistant, elle est estimée à 1-2%. Dans les consultations spécialisées d'asthme et chez l'asthmatique sévère, elle peut augmenter jusqu'à 39%.¹¹

Bien que la sensibilisation à Af survienne précocement dans l'enfance, les patients n'expriment leur ABPA que vers l'âge de 30 à 40 ans. Il semble que les hommes soient plus à risque que les femmes.⁶

IMMUNOPATHOGENÈSE

L'état immunitaire de l'hôte va déterminer le type de maladie pulmonaire aspergillaire qu'il présentera au contact d'Af.¹² Schématiquement, les patients qui ont une hyperactivité de leur système immunitaire vont développer un asthme allergique, une pneumonie d'hypersensibilité, une sinusite aspergillaire allergique ou une ABPA. Ceux ayant une diminution de leur immunité développeront des formes invasives d'aspergillose et ceux ayant une immunité normale mais un poumon endommagé présenteront une colonisation (aspergillome notamment). L'ABPA est ainsi une entité du spectre des maladies pulmonaires dues à Af en lien avec une hyperactivité du système immunitaire (hypersensibilité à Af).⁷

Aspergillus

Aspergillus est une moisissure pérenne dont les spores sont ubiquitaires. Il en existe environ 250 espèces. Af est considéré comme l'agent pathogène le plus fréquent. La petite taille de ses spores (1-3 µm) facilite leur inhalation dans les voies aériennes distales où va s'initier une cascade immunologique aboutissant au développement d'une hypersensibilité spécifique.^{1,7,13}

^aService de pneumologie, Département de médecine, RHNE site de Pourtalès, 2000 Neuchâtel
fabienne.reinhard-groebli@rhne.ch | jean-marc.fellrath@rhne.ch

Pathogenèse

L'ABPA résulte d'interactions multiples et complexes entre Af et le système immunitaire de l'hôte. Chez le sujet sain, les spores aspergillaires inhalées sont piégées par le mucus puis éliminées des voies aériennes sans induire de réponse inflammatoire significative.¹³ Chez les sujets asthmatiques (et mucoviscidosiques), le remodelage des voies aériennes, l'augmentation de la production de mucus (ou un mucus de mauvaise qualité) et une altération de la clairance mucociliaire permettent aux spores aspergillaires de survivre et de proliférer dans les voies aériennes, puis d'induire une réaction immunologique menant à la production d'IgE et d'IgG spécifiques, et à une inflammation éosinophilique.^{6,13,14}

Facteurs génétiques

Le fait que certains patients développent – après une même stimulation antigénique – une ABPA et d'autres pas suggère qu'il existe un terrain génétique de prédisposition. Plusieurs mutations ou polymorphismes de gènes ont ainsi été identifiés, sans toutefois qu'ils influencent significativement la procédure diagnostique de l'ABPA.^{3,8,14,15}

CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES, FONCTIONNELLES ET RADIOLOGIQUES

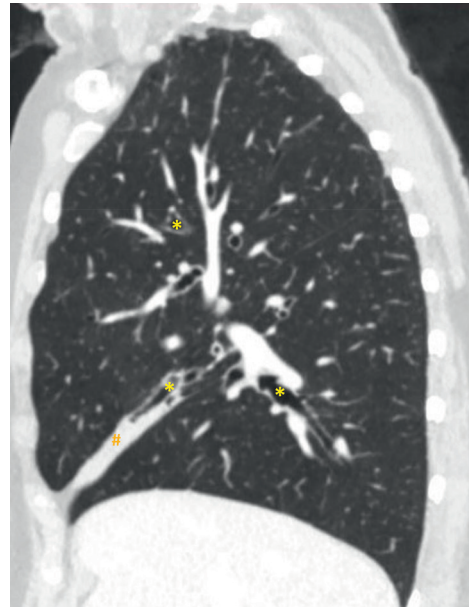
L'ABPA se caractérise classiquement par un asthme mal contrôlé avec exacerbations fréquentes, des expectorations brunâtres parfois hémoptoïques, des douleurs thoraciques et des symptômes généraux tels qu'un état fébrile, une perte pondérale et une asthénie.⁶ Certains patients ne présentent qu'un infiltrat pulmonaire asymptomatique. Un faible pourcentage de patients présente concomitamment une rhinosinusite aspergillaire allergique (congestion nasale, mouchage purulent). À l'examen clinique, on peut ausculter des sibilances (mais pas systématiquement) et/ou des râles grossiers.^{13,16}

L'évaluation fonctionnelle respiratoire montre le plus souvent une obstruction bronchique avec un piégeage gazeux. La capacité de transfert du CO peut être réduite, surtout chez les sujets avec bronchiectasies sévères et/ou fibrose pulmonaire.

Le CT thoracique en haute résolution est beaucoup plus sensible que la radiographie du thorax pour rechercher les anomalies radiologiques en lien avec l'ABPA.^{7,17} Les anomalies révélées par le CT sont multiples et le plus souvent non spécifiques, incluant des bronchiectasies classiquement centrales mais pratiquement intéressantes, surtout les régions moyennes et supérieures, des nodules, des impactions mucoïdes, des images en bourgeons d'arbre, des infiltrats en verre dépoli ou condensants, une atelectasie segmentaire, voire lobaire, un aspect en mosaïque et un piégeage gazeux.^{15,17} La **figure 1** montre certaines de ces altérations. Les bronchiectasies centrales avec des bronches de calibre normal en périphérie et la présence d'impactions mucoïdes hyperdenses au CT thoracique pourraient être des anomalies CT relativement spécifiques de l'ABPA.¹⁸

FIG 1 Aspect d'une ABPA au CT thoracique

Coupe sagittale d'un CT thoracique en haute résolution d'une patiente âgée de 68 ans atteinte d'une ABPA.
ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique; * = bronchiectasies proximales; # = atelectasie du lobe moyen



DIAGNOSTIC

Critères diagnostiques et algorithme diagnostique

Il n'y a pas de test simple et spécifique ni de critères unanimement reconnus qui permettent de poser le diagnostic d'ABPA.

Les premiers critères proposés en 1977 par Rosenberg-Patterson et coll. sont rappelés dans le **tableau 1**.^{7,10} En 2013, la Société internationale de mycologie humaine et animale (ISHAM) a proposé de nouveaux critères (**tableau 2**) ainsi qu'un algorithme diagnostique (**figure 2**) pour simplifier l'évaluation des patients et optimiser le diagnostic précoce d'ABPA.¹⁶ L'ISHAM propose de commencer par rechercher une hypersensibilité immédiate à Af et de ne poursuivre les investigations qu'en cas d'hypersensibilité documentée.¹⁶

TABLEAU 1

Critères diagnostiques de l'ABPA par Rosenberg-Patterson (1977)

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Critères majeurs

- Asthme
- Présence d'opacités pulmonaires fixes ou transitoires sur la radiographie du thorax
- Réaction d'hypersensibilité immédiate cutanée à *Aspergillus*
- IgE totales élevées (> 1000 IU/ml)
- Précipitines positives contre *Aspergillus*
- Éosinophilie sanguine
- Bronchiectasies proximales avec bronches distales normales

Critères mineurs

- Expectorations brunâtres
- Culture d'expectoration positive pour *Aspergillus*
- Réactivité cutanée retardée (type Arthus) à *Aspergillus*

(Adapté de réf. 10)

TABLEAU 2 Critères diagnostiques de l'ABPA proposés par l'ISHAM (2013)

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Une condition prédisposante

- Asthme
- Mucoviscidose

Deux critères obligatoires

- Hypersensibilité immédiate à *Aspergillus fumigatus* (test cutané ou IgE spécifiques)
 - IgE totales > 1000 IU/ml
- Si tous les autres critères sont remplis (notamment si les IgG spécifiques contre *Aspergillus fumigatus* sont > 27 mg/l), les IgE totales peuvent être < 1000 UI/ml

Autres critères (min 2/3 présents)

- Présence de précipitines ou d'IgG spécifiques contre *Aspergillus fumigatus*
- Images radiologiques (transitoires ou permanentes) compatibles avec une ABPA
- Éosinophilie sanguine > 500 G/l chez un patient qui n'est pas sous stéroïdes systémiques

(Adapté de réf. 16)

Précipitines versus Af

La recherche de précipitines sériques versus Af est toujours utile à la procédure diagnostique de l'ABPA. En revanche, elles ne sont pas utiles au suivi d'une ABPA avérée. Il existe de nouveaux tests immunologiques qui permettent de rechercher des IgG spécifiques dirigées contre Af avec une sensibilité probablement meilleure que celle des précipitines.

Antigènes recombinants

Pour des raisons thérapeutiques, il est souhaitable de distinguer une ABPA d'une sensibilisation à Af. Il est donc utile de disposer d'un panel d'antigènes recombinants permettant de faire la part des choses entre ces deux conditions.^{9,16} Quelques séries ont montré que des IgE spécifiques dirigées contre les antigènes recombinants 4 et 6 d'Af ne se retrouvaient que dans le sérum de patients avec ABPA. Ces données doivent toutefois être confirmées à plus large échelle.

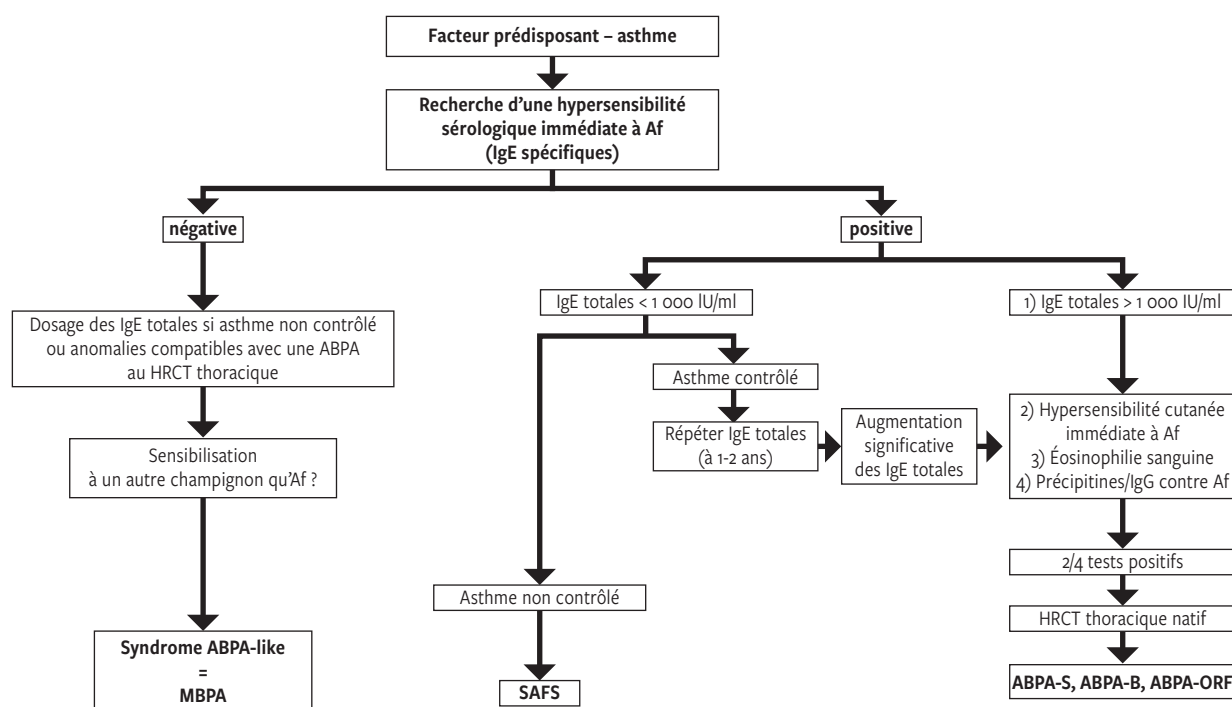
CLASSIFICATION ET STADES DE L'ABPA

Certains auteurs proposent de classier l'ABPA pour adapter le traitement et surtout éviter le développement de séquelles irréversibles telles que des bronchiectasies sévères ou une fibrose pulmonaire. Le **tableau 3** résume les caractéristiques et les critères de classification.^{6,16,19,20}

Patterson et coll. ont décrit cinq stades non séquentiels d'ABPA (aigu, en rémission, exacerbation, stéroïde-dépendant et fibrose) basés sur la présentation clinique.^{21,22} Bien qu'une rémission soit possible, l'ABPA est une maladie progressive, récurrente, avec des épisodes aigus causant des dommages bronchopulmonaires successifs. Cette stadification a été actualisée en 2013 par l'ISHAM (**tableau 4**).¹⁶

FIG 2 Algorithme diagnostique d'une ABPA chez le patient asthmatique

Une fois que le diagnostic d'ABPA est posé, il faut la classier selon le **tableau 3** et la stadifier selon le **tableau 4**.
 ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique; Af = *Aspergillus fumigatus*; HRCT = CT en haute résolution; MBPA = mycose bronchopulmonaire allergique; SAFS = hypersensibilité fongique avec asthme sévère; ABPA-S = ABPA sérologique; ABPA-B = ABPA avec bronchiectasies; ABPA-ORF = ABPA avec d'autres anomalies radiologiques.



(Figure adaptée de réf. 16 et reproduite avec l'autorisation de Clinical & Experimental Allergy)

TABLEAU 3 Classification de l'ABPA

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique; SAFS = hypersensibilité fongique avec asthme sévère; ABPA-S = ABPA sérologique; ABPA-B = ABPA avec bronchiectasies; ABPA-ORF = ABPA avec d'autres anomalies radiologiques; ABPA-HAM = ABPA avec mucus hyperdense; ABPA-CPF = ABPA avec fibrose pleuropulmonaire.¹⁶

Abréviations	Caractéristiques
SAFS	Critères d'ABPA non satisfaits mais présence d'un asthme sévère avec hypersensibilité fongique documentée
ABPA-S	Critères d'ABPA satisfaits mais absence d'anomalies évoquant une ABPA au CT thoracique en haute résolution
ABPA-B	Critères d'ABPA satisfaits et bronchiectasies sur le CT thoracique en haute résolution
ABPA-ORF	Critères d'ABPA satisfaits avec d'autres anomalies radiologiques évoquant une ABPA (ABPA-HAM ou ABPA-CPF)

TRAITEMENT ET PRISE EN CHARGE

Le traitement de l'ABPA a pour objectif de supprimer la réaction d'hypersensibilité à Af et repose sur les stéroïdes systémiques ainsi que, dans une moindre mesure, sur les antifongiques.⁷

Le traitement vise quatre objectifs:

1. Contrôler les symptômes.
2. Diminuer la récurrence des exacerbations.
3. Préserver la fonction pulmonaire.
4. Prévenir le développement de bronchiectasies et/ou d'une fibrose.¹⁹

Corticostéroïdes systémiques

Les corticostéroïdes systémiques (CSS) représentent la pierre angulaire du traitement de l'ABPA.^{3,6,19} Leur utilisation se base sur des séries de cas puisqu'aucune étude contrôlée par placebo n'a été effectuée.¹⁵ Cependant, leur efficacité dans l'ABPA est reconnue depuis si longtemps qu'il est désormais peu éthique

d'envisager une telle étude. Par voie de conséquence, la dose et la durée de la corticothérapie restent non définies.

Le **tableau 5** résume les principaux protocoles de CSS proposés dans la littérature pour le traitement de l'ABPA. Le schéma «doses moyennes de prednisone»²³ est tout aussi efficace que le schéma «hautes doses»²⁴ mais est grevé de moins d'effets secondaires. Pour notre part, nous privilégions le protocole d'Agarwal et coll. sur 4 mois.²⁵

Un suivi clinique et biologique est recommandé toutes les 6 à 8 semaines afin de vérifier l'amélioration des symptômes et la diminution des IgE totales. Celles-ci doivent diminuer de 35 % ou plus de leur valeur basale pour envisager une diminution prudente de la dose des CSS.^{3,6,19}

Traitement antifongique

Les azolés sont fongostatiques et agissent en inhibant la synthèse de la membrane cytoplasmique d'Af. Il est habituel de les envisager en cas de difficultés à diminuer les stéroïdes ou chez les patients avec ABPA qui présentent des exacerbations fréquentes.⁷ Certains groupes les démarrent toutefois d'emblée avec la corticothérapie afin d'en diminuer la durée, voire en monothérapie en cas de contre-indication aux CSS. Ils sont prescrits pour au moins 4 mois.

L'azolé le mieux étudié dans l'ABPA est l'itraconazole. En raison d'une mauvaise biodisponibilité et de multiples interactions médicamenteuses, ses taux sanguins doivent être régulièrement monitorés. Ses doses n'ont jamais été standardisées, mais il est recommandé de l'utiliser à la posologie de 2 × 200 mg/j.^{26,27}

Quelques études ont évalué les azolés de nouvelle génération (voriconazole, posaconazole) avec des résultats extrêmement intéressants (meilleure efficacité que l'itraconazole), mais qui doivent être confirmés à plus large échelle.^{25,28}

TABLEAU 4 Stades non séquentiels de l'ABPA proposés par l'ISHAM¹⁶

ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique; GINA = *Global Initiative for Asthma*.

Stades	Caractéristiques
0 – Asymptomatique	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme contrôlé selon GINA • Critères diagnostiques d'ABPA satisfaits (tableau 2) • Pas d'antécédents d'ABPA
1 – Aigu	<ul style="list-style-type: none"> • Asthme non contrôlé ou avec symptômes constitutionnels • Critères diagnostiques d'ABPA satisfaits • Pas d'antécédents d'ABPA
	1a: avec impactions mucoïdes (imagerie ou bronchoscopie) 1b: sans impaction mucoïde
2 – Répondeur	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration clinique et radiologique • Diminution des IgE totales ≥ 25% du taux initial après 8 semaines de traitement
3 – Exacerbation	Aggravation clinique et/ou radiologique avec augmentation des IgE totales ≥ 50%
4 – Rémission	Amélioration clinique et radiologique avec IgE totales restant au niveau ou en dessous de leur meilleur taux (ou n'augmentant pas > 50%) pendant ≥ 6 mois sans traitement ou sous stéroïdes systémiques
5 – Traitement-dépendant	5a: ABPA dépendant du traitement <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 2 rechutes dans les 6 mois qui suivent la fin du traitement • Aggravation clinique, radiologique ou sérologique lors de la diminution progressive du traitement oral (stéroïdes systémiques/azolés) 5b: Asthme corticodépendant: si le patient a besoin de stéroïdes systémiques pour contrôler son asthme alors que l'activité de son ABPA est contrôlée biologiquement (taux d'IgE totales) et radiologiquement
6 – ABPA avancée	Maladie fibrotique et/ou bronchiectasies compliquées d'une insuffisance respiratoire et/ou d'un cœur pulmonaire

(Tableau reproduit avec l'autorisation de Clinical & Experimental Allergy¹⁶)

TABLEAU 5 Protocoles de traitement par corticothérapie

Résumé des différents protocoles de traitement de l'ABPA rapportés dans la littérature.
ABPA: aspergillose bronchopulmonaire allergique.

Auteurs	Modalités de la corticothérapie	Indications à la corticothérapie
Greenberger PA ²³	Prednisone 0,5 mg/kg/j pendant 2 semaines, puis 0,25 mg/kg/j pendant 6-8 semaines, puis diminution de 5-10 mg toutes les 2 semaines jusqu'au sevrage complet	<ul style="list-style-type: none"> • ABPA avec impactions mucoïdes • ABPA avec détérioration significative des fonctions pulmonaires en lien avec un asthme non compensé ou l'ABPA • Le patient qui présente une ABPA avec impactions mucoïdes et une atélectasie doit être réévalué après 3 semaines. Si à cette échéance l'atélectasie n'est pas levée, il convient d'effectuer une bronchoscopie
Agarwal R et coll. ²⁴	Prednisone 0,75 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis 0,5 mg/kg/j pendant 6 semaines, puis diminution de 5 mg toutes les 6 semaines jusqu'au sevrage complet (durée totale de 6-12 mois)	
Agarwal R et coll. ²⁵	Prednisone 0,5 mg/kg/j pendant 4 semaines, puis 0,25 mg/kg/j pendant 4 semaines, puis 0,125 mg/kg/j pendant 4 semaines, puis diminution de 5 mg toutes les 2 semaines jusqu'au sevrage complet (durée totale de 4 mois)	
Koustokera A coll. ⁸	Prednisone 0,5-1 mg/kg/j (max 60 mg/j) pendant 2-4 semaines puis diminution progressive sur 4 mois à la dose la plus faible, permettant de maintenir le taux d'IgE totales le plus bas possible sans récurrence clinique et/ou radiologique	

Corticostéroïdes inhalés

De nombreuses études de petite taille confirment que les corticostéroïdes inhalés, même à hautes doses, ne sont pas efficaces dans le traitement de l'ABPA. Ils restent néanmoins un traitement indispensable dans la prise en charge de l'asthme sous-jacent.²⁹

Traitements biologiques

L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les IgE sériques qui fait partie de l'arsenal thérapeutique de l'asthme allergique sévère.³⁰ Plusieurs petites études ont montré son efficacité dans l'ABPA, avec un effet d'épargne des CSS et une diminution significative des exacerbations.^{31,32} Dans l'asthme, le dosage de l'omalizumab se base sur un nomogramme intégrant le poids du patient et son taux sérique d'IgE totales. Toutefois, ce nomogramme est difficile à utiliser dans l'ABPA, dans la mesure où les IgE totales sont généralement largement supérieures au taux maximal retenu dans l'asthme. Sur la base des quelques données à disposition, les patients avec ABPA reçoivent empiriquement 375 mg d'omalizumab toutes les 2 semaines.

Le mépolizumab est un anticorps monoclonal inhibant la liaison de l'IL-5 à son récepteur. Quelques petites séries de cas ont suggéré son efficacité et sa bonne tolérance dans l'ABPA, seul ou en association à l'omalizumab.³³⁻³⁵ Ces données doivent être vérifiées à plus large échelle.

CONCLUSION

L'ABPA est une réaction d'hypersensibilité bronchopulmonaire complexe contre Af qui se manifeste chez une faible proportion de patients avec un asthme sévère ou une mucoviscidose.

Son diagnostic repose sur une constellation d'éléments cliniques, biologiques et radiologiques. Son traitement a pour objectif de contrôler les symptômes, de diminuer la récurrence des exacerbations, de préserver la fonction pulmonaire et de prévenir le développement de bronchiectasies ou d'une fibrose. Il repose sur la corticothérapie systémique. Les antifongiques azolés ont un effet intéressant d'épargne des stéroïdes. La place des traitements biologiques doit encore être précisée par des études à large échelle.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) peut à tout moment compliquer un asthme persistant, et se manifester classiquement par son mauvais contrôle malgré une adhérence optimale au traitement de fond habituel
- Le diagnostic de l'ABPA repose sur une constellation de critères cliniques, biologiques et radiologiques
- En cas de suspicion d'ABPA, la première étape diagnostique consiste à rechercher une hypersensibilité immédiate à *Aspergillus fumigatus*. Seul un résultat positif justifiera de rechercher d'autres critères diagnostiques
- Bien que parfois normale, l'imagerie scanographique pulmonaire permet d'appuyer le diagnostic d'ABPA et d'en évaluer la sévérité
- Le traitement de l'ABPA repose sur les corticostéroïdes systémiques. L'ajout d'un traitement antifongique s'envisage en cas d'exacerbations fréquentes ou de corticodépendance
- Le traitement inhalé n'a aucun impact sur l'ABPA mais doit être poursuivi pour contrôler l'asthme

1 Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Chest 2009;135:805-6.

2 Chowdhary A, Agarwal K, Kathuria S, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than aspergillus: a global overview. Crit Rev Microbiol 2014;40:30-48.

3 Knutsen AP, Bush RK, Demain JG, et al.

Fungi and allergic lower respiratory tract diseases. J Allergy Clin Immunol 2012;129:280-91.

4 Moss RB. Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis: the way forward. Eur Respir J 2016;47:385-7.

5 Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, et al. The link between fungi and

severe asthma: a summary of the evidence. Eur Respir J 2006;27:615-26.

6 Rodrigues J, Caruthers C, Azmeh R, et al. The spectrum of allergic fungal diseases of the upper and lower airways. Expert review of clinical immunology 2016;12:531-50.

7 *Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, et al.

Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Expert Rev Respir Med 2016;10:1317-34.

8 Koustokera A, Sauty A and Swiss Adult CF centers. Swiss recommendations for adult cystic fibrosis care 2019; disponible en ligne sur revmed.ch.

- 9 Hinson KF, Moon AJ, Plummer NS. Broncho-pulmonary aspergillosis; a review and a report of eight new cases. *Thorax* 1952;7:317-33.
- 10 Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, et al. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977;86:405-14.
- 11 Agarwal R, Nath A, Agarwal AN, et al. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India. *Mycosis* 2010;53:138-43.
- 12 *Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax* 2015;70 :270-7.
- 13 Hilvering B, Speirs J, Van der Ent CK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and other fungal diseases. *Eur Respir Mon* 2011;52:97-114.
- 14 Knutsen AP. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Clinical and experimental allergy 2015;45:298-9.
- 15 Knutsen AP, Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. *Clin Dev Immunol* 2011;ID 843753.
- 16 **Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. ABPA complicating asthma ISHAM working group. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy* 2013;43:850-73.
- 17 Agarwal R, Khan A, Garg M, et al. Chest radiographic and computed tomographic manifestations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *World J Radiol* 2012;4:141-50.
- 18 Patel AvR, Patel AmR, Singh S, et al., Diagnosis allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. *Cureus* 2019;11:4-10.
- 19 Greenberger PA, Bush RK, Demain JG, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:703-8.
- 20 Patterson R, Greenberger PA, Harris KE. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2000;118:7-8.
- 21 Patterson R, Greenberger PA, Halwing JM, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986;146:916-8.
- 22 Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med* 1982;96:286-91.
- 23 Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
- 24 Agarwal R, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A randomized trial of glucocorticoids in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J* 2016;47:490-8.
- 25 *Agarwal R, Dhooria S, Sehgal IS, et al. A randomised trial of voriconazole and prednisolone monotherapy in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Eur Respir J* 2018;52.
- 26 Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342:756-62.
- 27 Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952-7.
- 28 Chishimba L, Niven RM, Cooley J, et al. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma* 2012;49:423-33.
- 29 Agarwal R, Khan A, Aggarwal AN, et al. Role of inhaled corticosteroids in the management of serological allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Intern Med* 2011;50:855-60.
- 30 Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:Cd003559.
- 31 Collins J, deVos G, Hudes G, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated successfully for one year with omalizumab. *J Asthma Allergy* 2012;5:65-70.
- 32 Voskamp AL, Gillman A, Symons K, et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:192-9.
- 33 Altman MC, Lenington J, Bronson S, et al. Combination omalizumab and mepolizumab therapy for refractory allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1137-9.
- 34 Terashima, Shinozaki T, Iwami E, et al. A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab. *BMC Pulm Med* 2018;53.
- 35 Hirota S, Kobayashi Y, Ishiguro T, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis successfully treated with mepolizumab: case report and review of the literature. *Respir Med Case Rep* 2018;26:59-62.

* à lire

** à lire absolutement

Traitement antifibrotique et fibrose pulmonaire progressive

Pr JEAN-MARC FELLRATH^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1256-60

Un pourcentage important – jusqu'à 40% – de patients qui présentent une pneumopathie interstitielle fibrosante va acquérir un phénotype progressif qui partage, avec la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), des mécanismes génétiques et pathogéniques ainsi qu'un comportement clinique relativement similaires. Il est donc logique de penser que des molécules dotées de propriétés antifibrotiques comme la pirféridone et le nintédanib pourraient être efficaces chez les patients avec pneumopathie interstitielle fibrosante progressive comme elles le sont chez ceux avec FPI. Les premières études publiées sur le sujet montrent des résultats encourageants qui doivent toutefois être confirmés à plus large échelle.

Antifibrotic therapy and progressive lung fibrosis

A significant proportion – up to 40% – of patients suffering from fibrosing interstitial pneumonia will acquire a progressive phenotype which shares genetic and pathogenic mechanisms, as well a clinical behavior similar to those of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). It therefore makes sense to suggest that molecules with antifibrotic properties such as pirfenidone and nintedanib could be effective in patients with progressive fibrosing interstitial lung disease as they are in patients with IPF. The first studies published on this topic show encouraging results which however have to be confirmed on a larger scale.

INTRODUCTION

Les pneumopathies interstitielles fibrosantes (PI-F) chroniques désignent un groupe hétérogène d'affections du parenchyme pulmonaire qui peuvent être sans cause reconnue ou identifiée (PI-F idiopathiques) ou associées à une maladie auto-immune, à une exposition environnementale ou à une prise médicamenteuse.¹ La PI-F idiopathique la plus fréquente et la mieux étudiée est la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), qui se caractérise par une évolution naturelle progressive (aggravation clinique, déclin fonctionnel et aggravation radiologique) et un mauvais pronostic (mortalité précoce).²

En dehors de la FPI, d'autres PI-F peuvent adopter un phénotype progressif.^{3,4} Comme toutes ces fibroses évolutives partagent plusieurs mécanismes génétiques et pathogéniques, et ont un même comportement clinique, elles sont désormais regroupées sous l'appellation générique de «pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives (PI-FP) ou PI-F de

phénotype progressif». Par voie de conséquence, il existe une certaine logique à penser que les molécules antifibrotiques capables de modifier l'évolution naturelle de la FPI pourraient également modifier celle des PI-F de phénotype progressif.^{5,6}

Cet article fait le point sur:

- La manière dont on définit actuellement une PI-F de phénotype progressif, notamment d'origine non FPI.
- Les données à disposition sur la tolérance et l'efficacité de la pirféridone et du nintédanib chez les patients avec PI-FP d'origine non FPI.
- Comment on passe de l'auscultation de râles crépitants fins inspiratoires au diagnostic de fibrose pulmonaire progressive.

SPECTRE ET HISTOIRE NATURELLE DES PI-FP D'ORIGINE NON FPI

En dehors de la FPI, d'autres PI-F chroniques peuvent adopter un phénotype progressif, comme le montre la **figure 1**. La proportion des patients dont la fibrose adoptera un phénotype progressif n'est pas connue, mais pourrait atteindre 40%, selon les estimations recueillies auprès de médecins expérimentés dans la prise en charge de patients avec fibrose pulmonaire.^{7,8} La **figure 2** illustre l'histoire naturelle des PI-F qui adoptent un phénotype progressif.

DÉFINITION DE LA PROGRESSION D'UNE PI-FP

La progression d'une PI-FP se définit par la présence obligatoire des deux critères suivants:

- Aggravation de la fibrose malgré une prise en charge thérapeutique maximale qui comprend généralement une corticothérapie et/ou un traitement immunosuppresseur.
- Aggravation fonctionnelle respiratoire ± clinique ± radiologique à l'évaluation sériée.³⁻⁷

Le rationnel du premier critère repose sur le constat que la plupart des PI-FP d'origine non FPI:

- Associant à l'histologie fibrose et inflammation (la fibrose étant la conséquence d'une stimulation inflammatoire non maîtrisée au niveau de l'interstice pulmonaire).
- Montrent un certain degré de réponse à un traitement anti-inflammatoire (forme chronique de pneumonie d'hyper-sensibilité (PHS), sarcoïdose fibrosante et pneumopathie interstitielle (PI) d'origine auto-immune notamment).

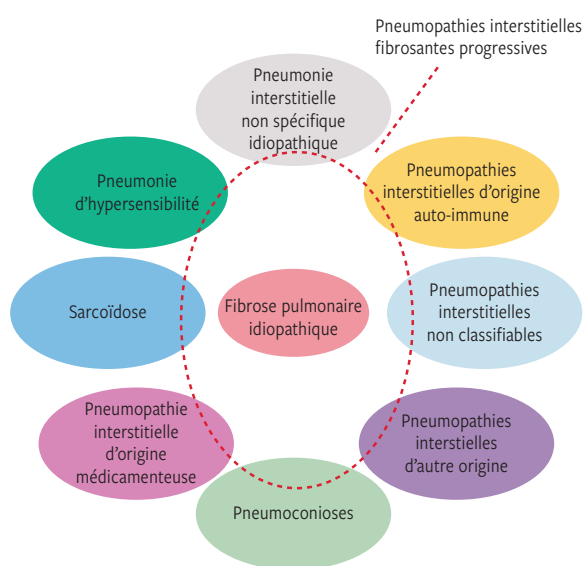
La caractérisation du second critère reste mal définie à l'heure actuelle puisqu'il n'existe aucun consensus sur les items à évaluer, ni sur leur seuil et/ou leur degré d'aggravation

^aService de pneumologie, Département de médecine, Réseau hospitalier neuchâtelois, site de Pourtalès, Rue de la Maladière 45, 2000 Neuchâtel
jean-marc.fellrath@rhe.ch

à considérer comme significatif pour retenir une progression. En pratique clinique, on se base généralement sur l'évaluation sériée d'items cliniques (dyspnée, qualité de vie), fonctionnels respiratoires (capacité vitale forcée (CVF), capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO), capacité d'effort) et moins fréquemment radiologiques (CT pulmonaire en haute résolution).

FIG 1 Représentation schématique des PI-F qui peuvent adopter un phénotype progressif

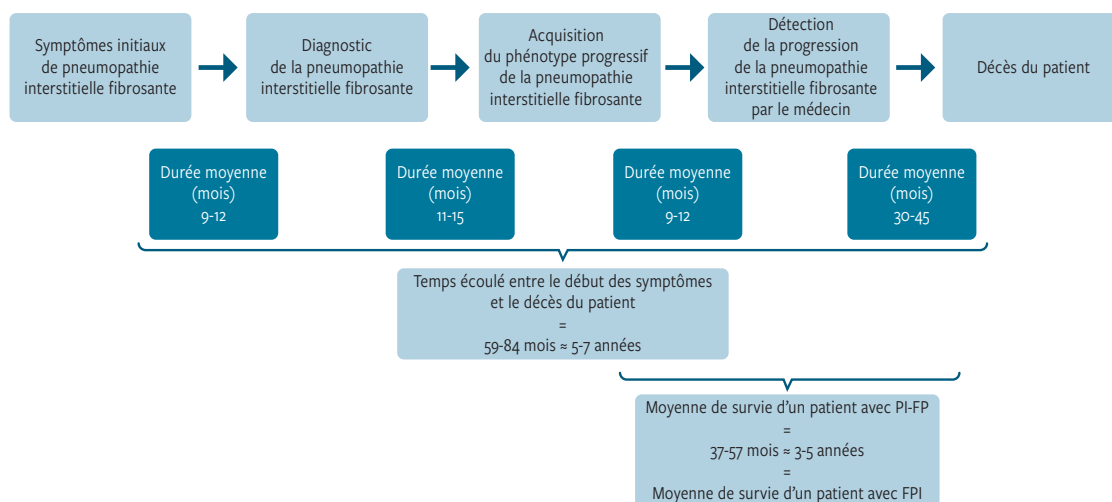
Les PI d'origine auto-immune incluent les PI associées à la polyarthrite rhumatoïde, celles associées à la sclérodermie, aux myosites auto-immunes et à d'autres maladies auto-immunes. Les PI d'autre origine incluent les PI idiopathiques autres que la FPI et la pneumonie interstitielle non spécifique idiopathique. FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; PI: pneumopathie interstitielle; PI-F: pneumopathie interstitielle fibrosante.



(Adaptée de réf. 5, et reproduite avec l'autorisation de l'auteur et de l'ERS).

FIG 2 Histoire naturelle de la PI-F d'origine non FPI qui adopte un phénotype progressif

FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; PI-F: pneumopathie interstitielle fibrosante; PI-FP: pneumopathie interstitielle fibrosante progressive.



(Adaptée de réf. 7, et reproduite avec l'autorisation de l'auteur et du Current Medical Research and Opinion).

Le **tableau 1** résume les critères retenus par les principales études pour définir la progression d'une PI-FP d'origine non FPI.⁹⁻¹³ Deux ans représentent une longue durée d'observation,¹¹ notamment pour les patients avec sclérodermie où la perte fonctionnelle est parfois la plus grande dans les deux années qui suivent l'apparition du phénomène de Raynaud alors qu'ils sont le plus souvent asymptomatiques. Cela a amené certains groupes à proposer une échelle de temps plus courte, notamment en introduisant la notion de déclin fonctionnel annualisé.¹²

TRAITEMENTS ANTIFIBROTIQUES À DISPOSITION

Plusieurs molécules dotées de propriétés antifibrotiques ont été développées, mais seuls la pirfénidone et le nintédanib ont montré une bonne tolérance et une efficacité clinique significative chez les patients avec FPI au stade précoce (CVF normale)^{14,15} et avancé (CVF < 50% du prédit).^{16,17} La pirfénidone et le nintédanib ont ainsi été approuvés par les agences de régulation de très nombreux pays pour traiter la FPI.

Pirfénidone

Le mécanisme d'action de la pirfénidone n'est pas encore complètement élucidé. Les données existantes suggèrent qu'elle possède des propriétés antifibrotiques et anti-inflammatoires dans différents systèmes in vitro et modèles animaux de fibrose pulmonaire. Elle réduit l'accumulation de cellules inflammatoires et diminue la production de protéines et de cytokines associées à la fibrose, la prolifération des fibroblastes, et la synthèse et la déposition de matrice extracellulaire.

Nintédanib

Le nintédanib est un inhibiteur de tyrosine kinase avec des effets contre le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, le récepteur du facteur de croissance des fibroblastes et le récepteur du facteur de croissance de l'endo-

TABLEAU 1 Définition de la progression d'une PI-F d'origine non FPI dans les principales études

CVF: capacité vitale forcée; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; PHS: pneumonie d'hypersensibilité; PI-F: pneumopathie interstitielle fibrosante; PINS: pneumonie interstitielle non spécifique.

Nom de l'étude	Population étudiée	Critères de progression
SENSCIS ⁹	Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie	Score de fibrose au CT pulmonaire > 10%
Prediction and frequency of progressive lung fibrosis in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the world's largest database of patients with systemic sclerosis (EUSTAR) ¹⁰	Pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie	Score de fibrose au CT pulmonaire > 10% + Déclin absolu de la CVF ≥ 10% en 1 année ou Déclin absolu de la CVF ≥ 5 - < 10% + déclin absolu de la DLCO ≥ 15% en 1 année
INBUILD ¹¹	Pneumopathies interstitielles d'origine auto-immune, forme chronique de PHS, PINS idiopathique, PI-F non classifiables, sarcoïdose fibrosante, pneumoconioses, pneumopathies interstitielles d'autre origine	Déclin relatif de la CVF ≥ 10% du prédit en 24 mois ou Déclin relatif de la CVF ≥ 5 - < 10% du prédit en 24 mois + aggravation clinique et/ou du CT pulmonaire ou Aggravation clinique + aggravation du CT pulmonaire sur 24 mois avec déclin fonctionnel marginal (déclin relatif de la CVF < 5% du prédit)
RELIEF ¹²	Pneumopathies interstitielles d'origine auto-immune, forme chronique de PHS, PINS idiopathique, asbestose	Pente calculée à partir d'au moins trois valeurs de CVF mesurées sur 6 mois documentant un déclin annualisé d'au moins 5% du prédit malgré un traitement de fond maximal
Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial ¹³	PI-F non classifiables	Déclin absolu de la CVF en % du prédit > 5% en 6 mois ou Aggravation clinique non expliquée par une cause cardiaque, respiratoire (à l'exception de l'aggravation de la PI-F), vasculaire ou autre (déterminée par l'investigateur)

thélium vasculaire. En se fixant à ces récepteurs, il bloque la signalisation intracellulaire qui est décisive pour la prolifération, la migration et la transformation des fibroblastes.

ÉTUDES SUR LES ANTIFIBROTIQUES DANS LES PI-FP D'ORIGINE NON FPI

Les premières données relatives à l'efficacité d'un antifibrotique chez des patients avec PI-FP d'origine non FPI sont résumées dans le **tableau 2**.¹⁸⁻²³ Il est toutefois difficile de tirer de véritables conclusions dans la mesure où ces données sont limitées: il s'agit de cas rapportés ou d'études ouvertes incluant un faible collectif de patients, les doses de l'antifibrotique sont non standardisées avec la plupart du temps une posologie plus faible que celle recommandée dans la FPI, les items de suivi sont propres à chaque série et les données de suivi sont souvent incomplètes.

Plusieurs études randomisées contrôlées par placebo investiguant la tolérance et l'efficacité des antifibrotiques dans le large spectre des PI-FP d'origine non FPI sont en cours. Quatre d'entre elles sont toutefois terminées et viennent d'être publiées.

L'étude SENSCIS⁹ est une étude de phase III qui a randomisé 576 patients sclérodermiques avec pneumopathie interstitielle (SSc-PI) à recevoir 300 mg/j de nintédanib ou un placebo (ratio de 1:1) avec comme critère d'évaluation primaire le taux annuel de déclin de la CVF en millilitres. Un peu moins de 50% des patients recevaient du mycophénolate mofétil (MMF) avant la randomisation. Le taux annuel de déclin de la CVF était significativement moins important dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo (diminution relative de 44%). Les courbes de CVF se séparent de façon significative dès la

douzième semaine et continuent de diverger avec le temps. La sous-analyse des patients *sous* MMF avant la randomisation montre que le taux annuel de déclin de la CVF est plus faible dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo (diminution relative de 40%). La sous-analyse des patients *sans* MMF avant la randomisation montre également un taux annuel de déclin de CVF plus faible dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo (diminution relative de 46%). Même si cette étude n'a pas stratifié les patients en fonction du traitement de MMF, l'analyse des données recueillies suggère que:

- Le MMF est efficace sur le déclin fonctionnel (diminution relative de 44% dans le groupe placebo).
- Le nintédanib et le MMF pourraient avoir un effet synergique sur le déclin fonctionnel (diminution relative de 37% dans le groupe nintédanib).

La Scleroderma Lung Study III (SLS III) – dont la récolte de données se terminera au printemps 2021 – répondra à la question de la synergie d'un immunosuppresseur (MMF) et d'un antifibrotique (pirfénidone) dans les SSc-PI.²⁴

L'étude INBUILD¹¹ est une étude de phase III qui a randomisé 663 patients avec diverses PI-FP (forme chronique de PHS, PI d'origine auto-immune, PI non spécifique idiopathique, PI non classifiables, sarcoïdose fibrosante, pneumoconioses et PI d'origines diverses) à recevoir 300 mg/j de nintédanib ou un placebo (ratio de 1:1) avec comme critère d'évaluation primaire le taux annuel de déclin de la CVF en millilitres. Les critères de progression sont définis dans le **tableau 1**. Le taux annuel de déclin de la CVF était significativement moins important dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo (diminution relative de 57%). L'intérêt de cette étude est qu'elle regroupe un large spectre de PI-FP et montre qu'il y a un bénéfice à considérer un traitement antifibrotique chez un patient dont la PI-F progresse, quelle que soit son origine.

TABLEAU 2 Principales séries publiées sur les antifibrotiques dans les PI-FP

AZA: azathioprine; CVF: capacité vitale forcée; CVF% VP: CVF exprimée en pour cent du prédit; DLCO: capacité de diffusion du monoxyde de carbone; DMCA-PIRP: pneumopathie interstitielle rapidement progressive (c'est-à-dire ≤ 6 mois) associée à la dermatomyosite cliniquement amyopathique; FPI: fibrose pulmonaire idiopathique; IS: immunosuppresseur; Nint: nintédanib; PHS: pneumonie d'hypersensibilité; PI-FP: pneumopathie interstitielle fibrosante progressive; Pirf: pirféridone; Pred: prednisone; SSC-PI: pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie; 6MWD: distance parcourue au test de marche de 6 minutes.

Auteurs	Population	Intervention	Résultats
Shibata S. et coll. ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> PHS chronique 23 patients, dont 14 sous Pred et 5 sous IS 	<ul style="list-style-type: none"> Ajout de Pirf (23 patients) Dose de Pirf =? 	<ul style="list-style-type: none"> 14 patients ont pris ≥ 1 année de Pirf; 9 patients ont pris < 1 année de Pirf Sous Pirf, fonctions respiratoires disponibles à 6 mois et 12 mois chez respectivement 12 et 4 patients Déclin de la CVF: <ul style="list-style-type: none"> -292 \pm 78 ml avant la Pirf -152 \pm 56 ml (-80 \pm 42 ml) après 6 mois (12 mois) de Pirf
Buendia-Roldan I. et coll. ¹⁹	<ul style="list-style-type: none"> PHS chronique ne répondant pas à l'association Pred + AZA (~ 2 ans) 29 patients 	<ul style="list-style-type: none"> Randomisation Pred + AZA (15 patients) vs Pred + AZA + Pirf (14 patients) Pirf = 1500 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> Après 9 mois CVF stable dans groupe Pred + AZA + Pirf vs en diminution significative dans groupe Pred + AZA augmentation significative de la 6MWD d'environ 70 m dans groupe Pred + AZA + Pirf vs stabilité dans groupe Pred + AZA
Mateos-Toledo H. et coll. ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> PHS chronique non traitée 22 patients 	<ul style="list-style-type: none"> Randomisation Pred + AZA (9 patients) vs Pred + AZA + Pirf (13 patients) Pirf = 1800 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> Après 12 mois tendance à l'amélioration de la DLCO ($p = 0,06$) amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le questionnaire de St-Georges tendance à la diminution du verre dépoli mais pas d'impact sur la réticulation au CT pulmonaire pas d'impact significatif sur la CVF
Huang H. et coll. ²¹	<ul style="list-style-type: none"> SSC-PI non traitée 1 patient 	<ul style="list-style-type: none"> Pirf en monothérapie à 1200 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> Après 11 semaines de Pirf amélioration clinique amélioration radiologique amélioration fonctionnelle respiratoire Bénéfice maintenu après 6 mois
Li T. et coll. ²²	<ul style="list-style-type: none"> DMCA-PIRP (≤ 6 mois) 30 patients traités par Pred \pm IS 	<ul style="list-style-type: none"> Ajout de Pirf (30 patients) vs groupe contrôle rétrospectif (= 27 patients appariés traités par Pred \pm IS) Pirf = 1800 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> Après 12 mois pas de différence significative de mortalité dans les deux groupes (groupe Pirf vs groupe contrôle) sous-analyse <ul style="list-style-type: none"> PIRP < 3 mois (forme aiguë): pas de bénéfice (survie = 50% dans les deux groupes) PIRP 3-6 mois (forme subaiguë): survie de 90% dans le groupe Pirf vs 44% dans le groupe contrôle
Torresi SE. et coll. ²³	<ul style="list-style-type: none"> PIF-P d'origine non FPI évolutive sous Pred \pm IS (2 ans) 11 patients 	<ul style="list-style-type: none"> Ajout de Pirf (10 patients) ou de Nint (1 patient) Pirf = 2403 mg/j Nint = 300 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> Suivi médian sous antifibrotique = 11,1 mois Évolution de la CVF <ul style="list-style-type: none"> -12% VP sur les 24 mois précédant le démarrage de l'antifibrotique ($p = 0,003$) +2,5% VP après 6 mois de traitement antifibrotique

Une étude de phase II¹³ a randomisé 253 patients avec une PI-FP non classifiable à recevoir 2403 mg/j de pirféridone ou un placebo (ratio de 1:1) avec comme critère de jugement primaire le changement en millilitres sur 24 semaines de la CVF mesurée quotidiennement par spirométrie à domicile. La médiane de diminution de la CVF était significativement plus basse dans le groupe pirféridone que dans le groupe placebo (diminution relative de 44%). L'intérêt de cette étude est qu'elle évalue un groupe de patients qui représente environ 20% du spectre de ceux avec PI-FP et qu'elle introduit le concept de suivi sériel de la fonction respiratoire par spirométrie quotidienne au domicile.

L'étude RELIEF¹² est une étude de phase II qui a randomisé 127 patients déjà traités pour une PI-FP d'origine non FPI (PI non spécifique idiopathique, PI d'origine auto-immune, forme chronique de PHS, asbestose) à recevoir 2403 mg/j de pirféridone ou un placebo avec comme critère de jugement primaire le changement de CVF sur 48 semaines. Les critères de progression sont définis dans le **tableau 1**. Le déclin de la CVF était significativement moins important dans le groupe

pirféridone que dans le groupe placebo. L'étude a toutefois été interrompue prématurément en raison d'un problème de recrutement.

Les données actuellement à disposition fournissent des résultats encourageants et suggèrent qu'il y a un bénéfice à ajouter un antifibrotique à un anti-inflammatoire (stéroïdes et/ou immunosuppresseur) chez les patients dont la fibrose pulmonaire d'origine non FPI exprime un phénotype progressif, et cela quelle que soit son origine. Ces données prometteuses doivent toutefois être confirmées par des études de plus large portée.

DRAPEAU ROUGE POUR LE MÉDECIN DE PREMIER RECOURS

L'auscultation de râles crépitants fins inspiratoires bi-basaux chez un patient même asymptomatique et avec un NT-proBNP normal (excellente valeur prédictive négative quant à une origine cardiaque) doit évoquer la possibilité

d'une PI-F et faire réaliser un CT pulmonaire en haute résolution.

DRAPEAU ROUGE POUR LE PNEUMOLOGUE

Les données actuelles suggèrent que 20 à 40% des PI-F d'origine non FPI ont un phénotype progressif et pourraient bénéficier d'un traitement combiné associant un anti-inflammatoire et un antifibrotique. Le suivi sériel rigoureux des patients avec fibrose pulmonaire est donc indispensable et la collaboration étroite avec un centre spécialisé dans la prise en charge de tels patients est souhaitable afin de bien sélectionner les sujets à même de bénéficier d'une approche combinée.

CONCLUSION

Il est important de ne pas banaliser des râles crépitants fins inspiratoires, même chez un patient non dyspnéique et qui ne tousse pas, puisqu'ils peuvent être l'expression d'une fibrose pulmonaire débutante, surtout si le NT-proBNP est normal. À ce stade, il convient de réaliser un CT pulmonaire en haute résolution afin de rechercher une PI-F. Si le CT pulmonaire confirme la PI-F, il faut poursuivre par un petit bilan étiologique pour en déterminer sa nature primaire ou secondaire (auto-immunité, environnement et médicaments notamment) et par une évaluation fonctionnelle respiratoire sériée pour en apprécier l'activité. Cela permettra de définir si elle appartient au spectre des fibroses pulmonaires progressives et, si tel est le cas, d'en déterminer l'origine (FPI vs PI-FP d'origine non FPI).

La conséquence de ces démarches est thérapeutique puisqu'on dispose désormais de médicaments antifibrotiques qui modifient l'évolution naturelle de la FPI mais probable-

ment aussi celle des PI-FP d'origine non FPI. En effet, les études récemment publiées suggèrent que l'ajout d'un anti-fibrotique au traitement anti-inflammatoire de fond conventionnel est intéressant (synergie) chez de tels patients, quelle que soit l'origine de leur fibrose. Il est donc désormais important de déterminer si un patient avec fibrose pulmonaire d'origine non FPI présente un phénotype progressif ou non. Mais le défi pour le futur est de mieux comprendre les mécanismes pathogéniques et génétiques des PI-FP afin de cibler des points d'ancrage thérapeutiques plus précoces permettant d'éviter qu'elles adoptent un phénotype progressif.

Conflit d'intérêts: L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une proportion probablement importante de pneumopathies interstitielles fibrosantes (PI-F) adopte un phénotype progressif qui présente des caractéristiques relativement identiques à celles de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)
- Les premières études à disposition suggèrent que les molécules antifibrotiques efficaces pour modifier l'évolution naturelle de la FPI (pirféridone et nintédanib) le sont également chez les patients avec pneumopathie interstitielle fibrosante progressive, probablement quelle qu'en soit l'étiologie. Ces résultats prometteurs doivent toutefois être confirmés à large échelle
- Sur la base des données susmentionnées, il fait sens de rechercher une PI-F chez un sujet qui présente des râles crépitants fins inspiratoires bi-basaux, même s'il est asymptomatique, et de déterminer si sa pneumopathie interstitielle adopte un phénotype progressif en cas de fibrose avérée

1 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48

2 Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:e44-e68.

3 Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018;27:180076.

4 **Kolb M, Vasakova M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.

5 Cottin V. Treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases: a milestone in the management of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2019;28:190109.

6 **Collins BF, Raghu G. Antifibrotic therapy for fibrotic lung disease beyond idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2019;28:190022.

7 *Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial

lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019;35:2015-24.

8 *Olson AL, Gifford AH, Inase N, et al. The epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis and interstitial lung diseases at risk of a progressive-fibrosing phenotype. *Eur Respir Rev* 2018;27:180077.

9 *Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2019;380:2518-28.

10 Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Prediction and frequency of progressive lung fibrosis in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the world's largest database of patients with systemic sclerosis (EUSTAR). *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:A5615.

11 *Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib for progressive lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718-27.

12 Guenther A, Prasse A, Kreuter M, et al. Late breaking abstract – exploring efficacy and safety of oral pirfenidone for progressive, non-IPF lung fibrosis (RELIEF). *Eur Respir J* 2019;54:RCT1879.

13 Maher TM, Corte TJ, Fisher A, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung

disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phased 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147-57.

14 Kolb M, Richeldi L, Behr J, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and preserved lung volume. *Thorax* 2017;72:340-6.

15 Alberca C, Costabel U, Fagan EA, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J* 2016;48:843-51.

16 Wuyts W, Kolb M, Stowasser S, et al. First data on efficacy and safety of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and forced vital capacity of $\leq 50\%$ predicted value. *Lung* 2016;194:739-43.

17 Sakamoto K, Itoh T, Muramatsu Y, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with advanced-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 2013;52:2495-01.

18 Shibata S, Furnari M, Inase N. Pirfenidone in chronic hypersensitivity pneumonitis: a real-life experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018;35:139-42.

19 Buendia-Roldan I, Mejia M, Barreto-Rodriguez O, et al. Pirfenidone shows some beneficial effects in patients with chronic hypersensitivity pneumonitis. *Am*

J Respir Crit Care Med 2015;191:A4394.

20 Mateos-Toledo H, Mejia-Avila M, Rodriguez-Barreto O, et al. An open-label study with pirfenidone on chronic hypersensitivity pneumonitis. *Arch Bronconeumol* 2020;56:163-9.

21 Huang H, Feng RE, Li S, et al. A case report: the efficacy of pirfenidone in a chinese patient with progressive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *A care-compliant article. Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4113.

22 Li T, Guo L, Chen Z, et al. Pirfenidone in patients with rapidly progressive interstitial lung disease associated with clinically amyopathic dermatomyositis. *Sci Rep* 2016;6:33226.

23 Torrisi SE, Kahn N, Wälscher J, et al. Possible value of antifibrotic drugs in patients with progressive fibrosing non-IPF interstitial lung diseases. *BMC Pulm Med* 2019;19:213.

24 National Institutes of Health Clinical Center. Scleroderma lung study III – combining pirfenidone with mycophenolate (SLSIII). Disponible sur : clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03221257 Date last updated : February 21, 2020.

* à lire

** à lire absolument

Testez vos connaissances...

Aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)

(voir article p. 1250)

1. Parmi les affirmations suivantes relatives à l'ABPA, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. L'ABPA affecte principalement les patients atteints d'un asthme sévère ou d'une mucoviscidose
 - B. L'ABPA entraîne une inflammation neutrophilique
 - C. Un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques permet de retenir le diagnostic d'ABPA
 - D. Un traitement inhalé à base de corticostéroïdes suffit pour contrôler l'ABPA
 - E. Au cours du traitement d'une ABPA, un suivi clinique et biologique par dosage des IgE totales est nécessaire

Syndrome d'hyperventilation et respiration dysfonctionnelle: mise à jour

(voir article p. 1243)

4. En cas de dyspnée nouvelle, à l'effort et parfois au repos, chez une patiente asthmatique allergique de 50 ans en burnout, dont l'examen clinique et l'ECG sont normaux et chez qui vous suspectez une respiration dysfonctionnelle, lequel (lesquels) des compléments d'investigation proposés vous paraît (ssent) indiqué(s) en première intention?
- A. Un laboratoire (D-dimères, Hb)
 - B. Une spirométrie
 - C. Un CT-scan thoracique
 - D. Un bilan cardiaque
 - E. Le questionnaire de Nijmegen

Troubles du rythme circadien veille-sommeil: tableau clinique, diagnostic et prise en charge

(voir article p. 1237)

2. Parmi les propositions de traitement ci-dessous, laquelle (lesquelles) est (sont) appropriée(s) pour la prise en charge d'un syndrome de retard de phase?
- A. Proposer des heures de coucher/lever fixes
 - B. Une chronothérapie en première intention pour resynchroniser l'horloge interne
 - C. Combiner de la lumninothérapie le soir et une prise de mélatonine exogène le matin
 - D. La prise d'hypnotiques le soir
 - E. Combiner de la lumninothérapie le matin et une prise de mélatonine exogène le soir

Révolution dans le traitement de la mucoviscidose

(voir article p. 1229)

5. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)?
- A. Les « modulateurs » ne sont pas une forme de thérapie génique
 - B. Les « potentiateurs » et les « correcteurs » doivent être combinés pour corriger le défaut de la protéine CFTR F508del
 - C. Les « modulateurs » ont une activité antibiotique au niveau respiratoire
 - D. Plusieurs de ces médicaments peuvent être prescrits chez les enfants dès 2 ans
 - E. Les « modulateurs » sont administrés oralement

Traitement antifibrotique et fibrose pulmonaire progressive

(voir article p. 1256)

3. Parmi les affirmations suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) correcte(s)? Les pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives:
- A. Ont un meilleur pronostic que la fibrose pulmonaire idiopathique
 - B. Acquièrent leur phénotype progressif dans l'année qui suit l'apparition des premiers symptômes
 - C. Intéressent un large spectre de pneumopathies interstitielles fibrosantes
 - D. Justifient le démarrage d'un traitement antifibrotique par pirféridone ou nintédanib en première intention
 - E. Se caractérisent par des critères de progression clairement définis dans la littérature

Réponses correctes: 1ACE, 2AE, 3C, 4ABE, 5ABE

Vous avez dit populations vulnérables?

Drs KEVIN MORISOD^a, MARY MALEBRANCHE^b, Prs NICOLAS SENN^c et PATRICK BODENMANN^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1262-4

La pandémie actuelle liée au nouveau coronavirus a mis en évidence l'importance de prendre en considération des catégories de population particulièrement à risque de contracter la maladie Covid-19 et/ou d'y développer des formes sévères. La littérature médicale, la presse et les autorités ont ainsi multiplié l'utilisation de l'expression «populations vulnérables» ces dernières semaines pour y faire référence. Cependant, derrière cette expression englobante se cache des réalités diverses, souvent interdépendantes, dont la prise en compte spécifique et la compréhension semblent indispensables à une bonne gestion de l'épidémie et de ses conséquences sanitaires et socio-économiques.

Did you say vulnerable populations?

The current new coronavirus pandemic has highlighted the importance of taking into consideration population groups particularly at risk of contracting Covid-19 disease or developing severe forms of the disease. The medical literature, the press and the authorities have thus stepped up the use of the expression «vulnerable populations» in recent weeks to refer to it. However, behind this general expression there are diverse but often interdependent realities whose specific consideration and understanding seem essential for the effective management of the epidemic and its health and socio-economic consequences.

INTRODUCTION

Depuis le début de l'épidémie de Covid-19, l'expression de «populations vulnérables» est souvent utilisée, tant dans la presse généraliste que dans les revues médicales. Mais de qui parle-t-on quand on fait référence à une population dite vulnérable? Cette expression, qui fait certes référence à la fragilité de certains groupes, peut créer de la confusion, notamment entre les vulnérabilités biologiques et socio-économiques et entre les populations à risque augmenté de contracter la maladie et celles à risque de développer des formes sévères. Une définition plus claire de certains de ces aspects éviterait de potentielles négligences et favoriserait une meilleure équité de santé.

QUELLE(S) VULNÉRABILITÉ(S)?

Du latin «vulnerare» signifiant «blesser», la vulnérabilité s'applique, selon le médecin et philosophe danois Peter Kemp,

aux personnes dont l'autonomie, la dignité et l'intégrité sont menacées.¹ Souvent, la presse généraliste, les éditoriaux et autres publications dans les revues scientifiques ou médicales utilisent le terme «vulnérable» pour faire référence aux populations marginalisées ou socialement défavorisées (populations migrantes forcées, en situation irrégulière, privées de liberté, pauvres, familles monoparentales, etc.). Cependant, le terme est aussi utilisé pour décrire les personnes ayant un diagnostic ou une condition clinique augmentant leur risque de développer des formes sévères de la maladie Covid-19 (en particulier les personnes âgées, les personnes diabétiques, hypertendues, avec un cancer, etc.). Et trop souvent, aucune distinction n'est faite entre ces deux significations, le sens de l'expression «populations vulnérables» évoluant au gré des contextes et des sources de communication dans lequel il est employé.

Ainsi, dans l'Ordonnance 2 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (COVID-19) du Conseil fédéral, l'expression «populations vulnérables» fait référence uniquement aux «personnes de 65 ans et plus et personnes qui souffrent notamment des pathologies suivantes: hypertension artérielle, diabète, maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, faiblesse immunitaire due à une maladie ou à une thérapie, cancer».² En focalisant la vulnérabilité sur les risques supplémentaires encourus par certaines personnes avec des facteurs cliniques préexistants (vulnérabilités biologiques), les autorités sanitaires concentrent leurs actions pour les protéger, au risque de négliger d'autres formes de vulnérabilités, telles que les vulnérabilités socio-économiques.³⁻⁵

IMPACT DE LA VULNÉRABILITÉ SOCIO-ÉCONOMIQUE À L'INTERNATIONAL ET EN SUISSE

Singapour offre un exemple saisissant de ce qui peut se produire lorsque les populations socialement vulnérables sont négligées durant une pandémie. Bien qu'initialement félicité dans sa gestion de l'épidémie – grâce notamment à des services de santé publique performants dans le repérage des nouvelles personnes contaminées et dans leur isolement ciblé et efficace – le pays a omis dans ses plans sanitaires les très nombreux travailleurs migrants pauvres vivant dans des conditions de grandes précarités (promiscuité sociale et insalubrité) et a ainsi vu promptement ressurgir de nombreux foyers épidémiques.⁶

De même, la santé publique britannique a montré récemment que la mortalité liée à la maladie Covid-19 est deux fois supérieure dans les quartiers défavorisés de Londres par rapport aux quartiers les plus favorisés.⁷ Une étude récente publiée dans le *Lancet Infectious Diseases* a également mis en évidence une prévalence plus élevée d'infection à SARS-CoV-2 selon le degré de précarité sociale ou l'ethnie.⁸ Aux États-Unis, la

^aDépartement vulnérabilités et médecine sociale, Centre universitaire de médecine générale et santé publique (Unisanté), 1011 Lausanne, ^bDépartement de médecine, Université de Calgary, Alberta, Canada, ^cDépartement de médecine de famille, Unisanté, 1011 Lausanne
kevin.morisod@unisante.ch | mary.malebranche@ucalgary.ca
nicolas.senn@unisante.ch | patrick.bodenmann@unisante.ch

communauté noire, en particulier les personnes défavorisées, paie le plus lourd tribut de l'épidémie.^{9,10} Et ces inégalités face à la maladie Covid-19 vont au-delà des inégalités de santé habituelles entre ces catégories de population. Certes, la prévalence de certains diagnostics cliniques est supérieure dans les quartiers défavorisés ou au sein de certaines communautés, mais ces diagnostics ne semblent pas expliquer à eux seuls la différence importante de mortalité qui apparaît actuellement. D'autres hypothèses importantes ressortent: métiers plus à risque de contacts avec le virus chez les personnes noires aux États-Unis, promiscuité au sein de certains quartiers plus importante rendant plus difficile la mise en application des mesures de distanciation sociale ou encore moins bon accès au système de santé.¹¹ Dans le même ordre d'idée, les mesures sanitaires d'hygiène des mains sont fortement compromises pour de nombreuses populations n'ayant pas accès à l'eau courante,¹² tout comme les mesures de distanciation sociale pour les personnes vivant dans des foyers ou prisons.^{13,14}

Par conséquent, en omettant cette réalité socio-économique dans les considérations de la vulnérabilité, les autorités fédérales se sont limitées à mettre en application les mesures sanitaires qui s'imposaient pour venir en aide aux personnes vulnérables telles qu'elles les avaient définies. Elles ont ainsi promulgué le confinement de la population, la distanciation sociale, la fermeture de nombreux secteurs de l'économie et des écoles et les mesures d'hygiène standard. Cependant, aucune de ces mesures ne tient compte des personnes socio-économiquement vulnérables, pouvant même précipiter leur précarisation et paupérisation, à l'instar des plus de 1500 personnes venues chercher des sacs de nourriture à Genève, leur travail s'étant arrêté avec le confinement et aucune autre aide que la charité ne leur ayant été fournie. Récemment, une enquête réalisée par Médecins sans frontières (MSF) en partenariat avec les Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) a d'ailleurs mis en évidence une prévalence 3,5 à 4,5 fois plus élevée de la contamination par SARS-CoV-2 au sein de cette population.¹⁵

QUELQUES PISTES DE CLARIFICATION

Ainsi, il semble essentiel de définir de manière plus précise les différentes catégories de population susceptibles de subir plus fortement les conséquences de l'épidémie à Covid-19 et de mieux identifier leurs besoins spécifiques, ainsi que les mesures de prise en charge sanitaire adaptées. Une première étape serait de distinguer, à l'instar de la santé publique canadienne, les personnes «biologiquement vulnérables», des personnes «socialement vulnérables». Puis, dans une seconde étape, il apparaît important de distinguer les populations à risque de formes sévères de la maladie (essentiellement liées à des conditions biologiques préexistantes, mais dont la prévalence est influencée par le contexte socio-économique) des populations à risque augmenté de contracter la maladie (essentiellement lié au contexte socio-économique, mais également associé à des conditions biologiques telles que par exemple l'insuffisance rénale chronique⁸ ou le diabète¹⁶). À noter également qu'une augmentation du risque de contracter la maladie pour des raisons socio-économiques peut résulter en une augmentation de la morbi-mortalité liée notamment à

	TABLEAU 1	Relation entre vulnérabilités et risques associés dans le cadre de la pandémie Covid-19	
--	------------------	--	--

Le tableau indique la relation entre les différentes vulnérabilités et les risques associés. Le nombre de « + » représente la force du lien entre une vulnérabilité et un risque augmenté. Cette corrélation a été établie sur la base d'une revue de la littérature récente (du 28.04.2020 au 15.05.2020).

	Vulnérabilité biologique	Vulnérabilité sociale
Risque augmenté de contracter la maladie	+8,16	+++7,8,11,12
Risque augmenté de forme sévère de la maladie	+++19-22	++7,10

l'engorgement des services de santé et à un mauvais accès à des soins aigus.⁹

Ces distinctions auraient trois grands avantages. Le premier est de mettre en évidence des réalités pouvant être très différentes, mais surtout fortement interdépendantes. Le deuxième avantage serait qu'une fois ces catégories bien définies et spécifiées, les autorités sanitaires pourraient établir des plans de prise en charge équitables visant à satisfaire au mieux les besoins spécifiques des différentes populations, tels que proposés dans le canton de Vaud.¹⁷ Il pourrait s'agir, par exemple, d'intervenir plus spécialement auprès de certaines populations afin de diminuer l'incidence de la maladie et ainsi garantir un accès de qualité aux services de santé pour les plus démunis. Et finalement, on constaterait que de nombreux individus cumuleraient des vulnérabilités biologiques et socio-économiques, les rendant particulièrement exposés à cette épidémie. Le **tableau 1** résume, en l'état des connaissances actuelles – et de manière non exhaustive ni systématique – le lien entre les différentes formes de vulnérabilités et les risques associés.

CONCLUSION

En conclusion, la gestion de cette épidémie nouvelle est un défi de taille pour les autorités sanitaires de très nombreux pays dans le monde et tout particulièrement pour les pays occidentaux qui sont, contrairement à la plupart des enjeux de santé globale, les pays les plus fortement touchés à ce jour.¹⁸ Pour ce faire, il est essentiel que les autorités ne laissent personne de côté et qu'elles prennent en considération l'ensemble des facteurs qui pourraient influencer le cours de l'épidémie pour les individus et communautés. Les distinctions entre les différentes vulnérabilités et risques associés apparaissent donc comme primordiales pour garantir des mesures de santé publique adaptées et des soins équitables.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Afin de garantir des mesures de prise en charge et de santé publique équitables, il semble essentiel de prendre en considération et de distinguer la vulnérabilité biologique de la vulnérabilité socio-économique, ainsi que leurs risques associés au sein d'une population
- La vulnérabilité socio-économique impacte fortement sur le risque de contracter la maladie Covid-19 et sur la mortalité
- Des mesures de santé publique non adaptées aux vulnérabilités socio-économiques peuvent perdre en efficacité, voire précipiter la précarisation ou la paupérisation de certaines catégories de la population

1 Benaroyo L. Ethique et responsabilité en médecine. Genève : Éditions Médecine & Hygiène, 2006.

2 Le Conseil fédéral suisse. Ordonnance 2 sur les mesures destinées à lutter contre le coronavirus (COVID-19) [Internet]. Mar 13, 2020. Accessible à : www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20200744/index.html

3 Lau LS, Samari G, Moresky RT, et al. COVID-19 in humanitarian settings and lessons learned from past epidemics. *Nat Med.* 2020;26:647-8.

4 Page KR, Venkataramani M, Beyrer C, Polk S. Undocumented U.S. Immigrants and Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 27; doi : 10.1056/NEJMp2005953 [Epub ahead of print]

5 Tsai J, Wilson M. COVID-19: a potential public health problem for homeless populations. *Lancet Public Health* 2020;5:e186-7.

6 Ratcliffe R. "We're in a prison": Sin-

gapore's migrant workers suffer as Covid-19 surges back. 2020 Apr 23; Accessible à : www.theguardian.com/world/2020/apr/23/singapore-million-migrant-workers-suffer-as-covid-19-surges-back

7 Office for National Statistics. Deaths involving COVID-19 by local area and socioeconomic deprivation: deaths occurring between 1 March and 17 April 2020. 2020 May 1; Accessible à : www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/birthsdeathsandmarriages/deaths/bulletins/deathsinvolvingcovid-19bylocalareasanddeprivation/deathsoccurringbetween1marchand17april

8 **De Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; doi :

10.1016/S1473-3099(20)30371-6 [Epub ahead of print]

9 Chowkwanyun M, Reed AL. Racial Health Disparities and Covid-19 - Caution and Context. *N Engl J Med* 2020 May 6; doi: 10.1056/NEJMp2012910 [Epub ahead of print]

10 Millett GA, Jones AT, Benkeser D, et al. Assessing Differential Impacts of COVID-19 on Black Communities. *Ann Epidemiol* 2020 May 14; doi: 10.1016/j.annepidem.2020.05.003 [Epub ahead of print]

11 Dorn A van, Cooney RE, Sabin ML. COVID-19 exacerbating inequalities in the US. *Lancet Lond Engl.* 2020 18;395:1243-4.

12 *Marmot M. Society and the slow burn of inequality. *Lancet Lond Engl.* 2020 02;395:1413-4.

13 Okano T J, Blower S. Preventing major outbreaks of COVID-19 in jails. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr 29; Accessible à : www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190297/pdf/main.pdf

14 Razum O, Penning V, Mohsenpour A, Bozorgmehr K. [Covid-19 in Refugee Shelters: The German Public Health Service Needs Strengthening Now]. *Gesundheitswesen Bundesverb Arzte Offentlichen Gesundheitsdienstes Ger.* 2020 Apr 23; doi : 10.1055/a-1154-5063 [Epub ahead of print]

15 MSF, HUG. Connaissance, attitude et pratiques en lien avec le Covid-19 parmi les personnes en insécurité alimentaire à Genève. Genève; mai 2020. Accessible à : www.msf.ch/media/3555

16 Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020; doi : 10.1016/j.

dsx.2020.04.004 [Epub ahead of print]

17 Bodenmann P, Pahud-Vermeulen B, Bouche L, et al. Populations précarisées, COVID-19 et risques d'iniquités en santé : guide du réseau socio-sanitaire vaudois. *Rev Med Suisse.* 2020 Apr 27;16:859-62.

18 Richard Cash, Vikram Patel. Has COVID-19 subverted global health? *Lancet.* 2020 May 5; doi : 10.1016/S0140-673631089-8 [Epub ahead of print]

19 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 2020 28;395:1054-62.

20 Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5.

21 Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13; doi : 10.1001/jamainternmed.2020.0994 [Epub ahead of print]

22 Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; doi : 10.1001/jama.2020.6775 [Epub ahead of print].

* à lire

** à lire absolument

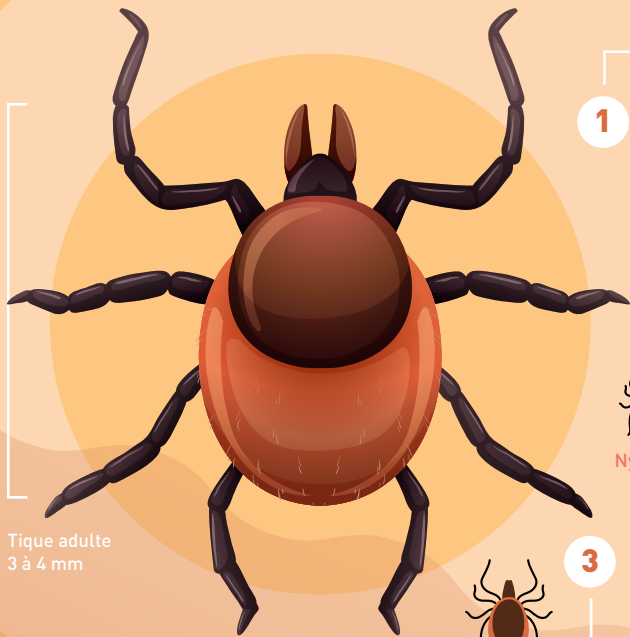
Piqûre de tique et maladie de Lyme

En Suisse, une vingtaine d'espèces de tiques sont répertoriées, parmi lesquelles une minorité est impliquée dans la santé de l'homme et peut véhiculer différentes maladies. Ainsi, la tique commune (*Ixodes ricinus*) peut transmettre une maladie bactérienne appelée la maladie de Lyme, ou borréliose. 10'000 cas de maladie de Lyme sont recensés chaque année en Suisse. Dans 90% des cas, elle ne provoque que peu de symptômes et passe inaperçue.

Seulement
3%
des personnes piquées par une tique sont infectées par l'agent de la maladie de Lyme

Source : OFSP

ACQUISITION ET TRANSMISSION DE LA BACTÉRIE



- 1 Acquisition**
La bactérie *Borrelia*, responsable de la maladie, est présente chez un animal réservoir (p. ex. des souris). En se nourrissant sur ces petits animaux, des larves de tiques deviennent porteuses de la bactérie.
- 2 Transmission**
Les larves devenues nymphes se nourrissent sur de plus gros animaux ou sur les humains et transmettent l'infection.
- 3 Cycle**
Les nymphes deviennent des tiques adultes et se reproduisent, ce qui perpétue le cycle.

Tique adulte
3 à 4 mm



Mâle adulte

• Pour se protéger

- Porter des chaussures fermées et des vêtements couvrants de couleur claire.
- Rester sur les sentiers tracés.
- Examiner soigneusement ses vêtements et sa peau au retour de la zone à risque.
- Contrôler également le cuir chevelu, particulièrement chez les enfants.

• Comment ôter une tique ?

La tique plante ses pièces buccales dans la peau en libérant une substance anesthésiante, ce qui rend la piqûre indolore. Utiliser par exemple une pince à épiler pour l'enlever, en la plaçant le plus près possible des parties buccales et en tirant avec un mouvement de rotation dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Éviter d'appliquer de l'huile ou du pétrole ou d'attendre que la tique tombe d'elle-même.

• Quand consulter un médecin ?

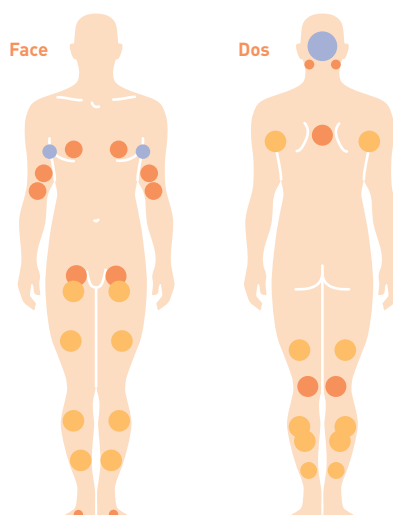
Après avoir ôté la tique, surveillez la piqûre. Si un érythème migrant (tache ronde rouge avec un centre pâle bien délimité) apparaît 7 à 10 jours après une morsure, il faut consulter un médecin car cela peut être le signe d'une maladie de Lyme. À noter que, pour être infectée, la tique doit rester attachée plusieurs heures.

ÉVOLUTION DE LA MALADIE DE LYME APRÈS LA PIQÛRE

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 3 jours à 1 mois (stade 1) | 1. Tache rouge annulaire dont le centre est plus pâle, qui grossit progressivement et peut atteindre plusieurs centimètres (érythème migrant), parfois accompagnée de symptômes qui ressemblent à une grippe. Sans traitement, seule une minorité de personnes verront leur maladie évoluer vers une forme disséminée qui va devenir chronique. |
| 1 à 6 mois (stade 2) | 2. Rougeurs multiples, douleurs articulaires migrantes, atteinte neurologique comme une méningite (maux de tête fluctuants) ou une paralysie du nerf facial (asymétrie du visage), ou troubles du rythme cardiaque. |
| 6 mois à plusieurs années (stade 3) | 3. Atteintes cérébrales (neuroborréliose), articulaire (arthrite chronique) ou dermatologique (acrodermatite chronique atrophiante). |

À noter : La maladie ne se transmet pas de personne à personne

ZONES PRIVILÉGIÉES DE PIQÛRES DE TIQUES



Espèces de tiques et maladies qu'elles peuvent transmettre:

- *Ixodes ricinus* (borréliose, encéphalite à tiques, anaplasmose)
- *Dermacentor* sp (babésiose, ehrlichiose)
- *Rhipicephalus sanguineus* (babésiose)

planète santé

Caractéristiques du microbiote chez le sujet âgé

Synthèse du 5^e symposium «Feeding the Microbiota»

Dr MARIE-CÉLINE ZANELLA^a, Prs LAURENCE GENTON^b et JACQUES SCHRENZEL^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1266-9

Le microbiote est le sujet de nombreuses recherches. Il est défini comme l'ensemble des microorganismes présents dans les tissus et sur les surfaces corporelles. Il est à l'interface avec de nombreux systèmes dont le système immunitaire, joue un rôle dans le métabolisme, l'immunité ou l'inflammation, et serait associé à certains mécanismes pathologiques. Sa composition et son activité métabolique sont influencées par différents facteurs comme l'âge. Cet article résume les thématiques abordées lors du 5^e symposium «Feeding the Microbiota» (HUG, 6 février 2020), focalisé sur le microbiote et le vieillissement.

Microbiota specificities among the elderly

Summary of the 5th symposium «Feeding the Microbiota»

The microbiota is a subject of particular interest and research. It is defined as all microorganisms present in tissues and on body surfaces. It sits at the interface with many systems, including the immune system, plays a role in the metabolism, immunity, or inflammation and is thought to be associated with some pathological mechanisms. Its composition and metabolic activity are influenced by diverse factors such as aging. This article summarizes the 5th symposium «Feeding the Microbiota» (Geneva University Hospitals, February 6, 2020), focused on microbiota and aging.

INTRODUCTION

Le microbiote peut être défini comme l'ensemble des microorganismes présents dans les tissus et sur les surfaces corporelles. Le microbiote digestif comprend environ 10¹⁴ bactéries¹⁴ (avec près de 500 à 1000 espèces bactériennes différentes appartenant principalement aux phyla *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* et *Verrucomicrobia*), des champignons, des levures et des virus.

Sa composition et son activité métabolique sont influencées par différents facteurs (génétiques, périnataux, âge, médicaments ou alimentation). Le microbiote, qui est à l'interface avec les organes et le système immunitaire, joue un rôle dans le métabolisme, l'immunité, l'inflammation, et est associé à certains mécanismes pathologiques. Cet article résume les différentes thématiques abordées lors du 5^e symposium

«Feeding the Microbiota» organisé aux HUG le 6 février 2020 et focalisé sur le vieillissement. Nous reverrons les caractéristiques du microbiote chez le sujet âgé sain et dans certaines pathologies spécifiques dont la prévalence augmente avec l'âge.

CHANGEMENTS DU MICROBIOTE AVEC L'ÂGE

Dès la naissance, le mode d'accouchement influence le développement du microbiote du nouveau-né. La composition du microbiote fécal de nouveau-nés nés par voie basse, prélevé dans les 24 heures après la naissance, est similaire au microbiote vaginal de leur mère 1 heure avant la naissance, avec une prédominance de *Lactobacillus* spp. et *Prevotella* spp. La composition du microbiote de ceux nés par césarienne est similaire à celle de la peau de leur mère, avec une prédominance de *Staphylococcus* spp. et *Cutibacterium* spp. (anciennement *Propionibacterium*). L'application de bandes de gaze imprégnées de sécrétions vaginales de la mère sur la peau et les muqueuses faciales des nouveau-nés après une naissance par césarienne (technique du *seeding*) permet une restauration d'un microbiote digestif proche de celui de ceux nés par voie basse.¹

Le microbiote digestif évolue depuis la naissance de manière rapide jusqu'à l'âge de 2-3 ans: à 1 mois de vie, on retrouve une prédominance de *Bifidobacteria*, suivie vers 6 mois (introduction de nourriture solide) d'une prédominance de *Clostridia*. À l'âge adulte et chez les sujets de plus de 75 ans, la variation interindividuelle du microbiote digestif est plus importante que l'intra-individuelle.²⁻⁴

MICROBIOTE ET NUTRITION DU SUJET ÂGÉ

Le vieillissement représente les changements physiologiques et pathologiques associés au temps et comprend des modifications multisystémiques pouvant en retour affecter la nutrition et l'immunosénescence (**tableau 1**).⁵ Il est aussi associé avec des modifications du microbiote intestinal, comme une réduction de la diversité bactérienne (moins de *Firmicutes* et *Actinobacteria*), une augmentation des bactéries anaérobies facultatives et de pathogènes opportunistes (par exemple: *C. difficile*), et une réduction de la production intestinale d'acides gras à chaîne courte.⁶⁻⁸ Jusqu'à 65-80 ans, on observe une diminution des *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* cluster XIVa, puis une nouvelle augmentation après 80 ans. Après 80 ans, l'abondance d'*Akkermansia* et

^aService des maladies infectieuses, HUG, 1211 Genève 14, ^bUnité de nutrition clinique, Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, HUG, 1211 Genève 14
marie-celine.zanella@hcuge.ch | laurence.genton@hcuge.ch
jacques.schrenzel@hcuge.ch

TABLEAU 1 Changements physiologiques et pathologiques du vieillissement

LT: lymphocyte T.

Système affecté	Changements liés au vieillissement
Système immunitaire	Baisse de l'activité des cellules NK et des LT, augmentation des cytokines pro-inflammatoires
Système nerveux	Troubles cognitifs, démences
Système gastro-intestinal	Xérostomie, baisse de la sécrétion d'acide gastrique, des fonctions de digestion, de la motilité intestinale et de l'absorption des nutriments
Appétence	Dérégulation des hormones orexigènes et anorexigènes
Composition corporelle	Augmentation de la masse grasse, sarcopénie, réduction de la masse osseuse

(Adapté de réf. 5)

Lactobacillus augmente également.⁹ Concernant la réduction des taux d'acides gras à chaîne courte produits au niveau intestinal, celle-ci est probablement liée à une diminution de l'activité métabolique du microbiote qui les synthétise et les libère (déchets du métabolisme bactérien).⁹

Ces modifications sont associées à des différences dans les apports nutritionnels en micro et macronutriments entre sujets âgés et jeunes.⁹ Par exemple, la diversité du microbiote intestinal de personnes vivant en établissement médico-social (EMS) est réduite par rapport à celles résidant à domicile et qui conservent leur diète habituelle.⁷

Face à ces observations, certaines stratégies comme les «aliments fonctionnels» (par exemple: prébiotiques et probiotiques) sont développées pour contribuer au maintien de l'état de santé lors du vieillissement. Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsque administrés en quantité suffisante, peuvent conférer un bénéfice sur la santé de l'hôte;¹⁰ les plus étudiés contiennent des *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*. Chez la souris, l'administration de préparations d'*Akkermansia* améliorerait sa survie en bonne santé.¹¹ Des études chez l'homme sont encore nécessaires pour estimer le bénéfice de leur utilisation sur le long terme.

MICROBIOTE ORAL CHEZ LE SUJET ÂGÉ

Le microbiote oral d'un individu en bonne santé et sans maladie bucco-dentaire est composé majoritairement de *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp. et *Veillonella* spp.,¹² et sa composition dépend de plusieurs facteurs (génétique de l'hôte, hygiène dentaire, flux salivaire, nourriture, tabac ou médicaments). *Streptococcus mutans* est le principal composant du microbiote oral et responsable de la plaque dentaire et des caries. *Porphyromonas gingivalis* est l'agent responsable de la parodontose.¹² Le microbiote oral est en interaction directe avec le microbiote intestinal, par colonisation directe ou par voie hématogène, et certaines modifications du microbiote oral seraient associées avec des maladies systémiques.¹² Ainsi, les patients avec maladie parodontale présenteraient un risque augmenté de maladies cardiovasculaires.¹³ De plus, une mauvaise hygiène bucco-dentaire même chez des patients

édentés (en raison de la présence de dépôts linguaux contenant une abondante flore) est un facteur de risque de pneumonie d'aspiration, au même titre que les troubles de la déglutition,^{14,15} et l'amélioration de l'hygiène bucco-dentaire serait associée à une réduction du risque de pneumonie d'aspiration.¹⁶

MICROBIOTE ET AVC

Dans les suites d'un AVC, le système immunitaire joue un rôle important, avec une activation de la microglie qui répond immédiatement aux dommages tissulaires, suivie d'une invasion du système nerveux central par des cellules immunitaires périphériques (lymphocytes T (LT), neutrophiles et macrophages). Les LT régulateurs jouent ainsi un rôle important dans la neuroprotection.¹⁷

Le rôle du microbiote intestinal dans les suites d'un AVC a été évoqué considérant l'altération de la motilité intestinale post-AVC et l'existence d'un des réservoirs les plus importants de LT au sein du tissu lymphoïde intestinal. Le microbiote intestinal subit des changements suite à un AVC^{18,19} et, par l'intermédiaire de métabolites (acides gras à chaîne courte, polysaccharide A et acides biliaires secondaires), interagit en retour avec le système immunitaire après un AVC. Les études chez l'homme manquent encore, mais des études dans des modèles animaux ont montré que la supplémentation en acides gras à chaîne courte après un AVC permettait une meilleure récupération, via une action sur les LT et ultimement sur la plasticité cérébrale post-AVC (données non publiées).

MICROBIOTE ORAL ET MALADIE DE PARKINSON

Les patients atteints d'une maladie de Parkinson ont un risque augmenté de maladie parodontale. Leur microbiote oral et gingival diffère qualitativement et quantitativement de sujets contrôles et ces différences sont associées au phénotype de cette maladie. Ainsi, la diversité de leur microbiote salivaire et de plaque dentaire est réduite, et certaines espèces (*Streptococcus mutans*, *Kingella oralis*, *Veillonella* spp. et *Actinomyces* spp.) sont surreprésentées dans leur microbiote oral. Ces différences de composition sont corrélées avec les scores de fonctions motrices et non motrices, l'importance de la dysphagie, l'hyposialorrhée et la constipation (données non publiées).

MICROBIOTE INTESTINAL DES SUJETS «SUPERCENTENAIRES»

Le microbiote intestinal des supercentenaires (âge ≥ 100 ans) présente des spécificités dont certaines pourraient contribuer au maintien de la santé, avec une meilleure adaptation aux changements physiologiques accompagnant le vieillissement, une capacité d'utilisation de sources d'énergie alternatives et des fonctions métaboliques plus performantes.

Comparativement à des sujets âgés, le microbiote des supercentenaires est caractérisé par un *core microbiome* composé de taxons de bactéries d'abondance diminuée (par exemple:

Ruminococcaceae, *Lachnospiraceae* et *Bacteroidaceae*) au profit d'une abondance augmentée de populations sous-dominantes (par exemple: *Akkermansia*, *Bifidobacterium* et *Christensenellaceae*).²⁰ De plus, on retrouve une diversité accrue au sein des *Ruminococcaceae*, dont certaines espèces sont responsables du métabolisme des acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate).²¹ Ces molécules jouent notamment un rôle dans la régulation de l'appétit, le métabolisme des lipides et l'immunité. Ces particularités sont communes à des supercentenaires de diverses régions du monde. Des études prospectives au long cours seront nécessaires pour savoir si ces particularités sont présentes tôt dans l'existence ou sont acquises avec le grand âge, comme une simple adaptation.

MICROBIOTE ET POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans l'auto-immunité par plusieurs mécanismes: création de néoantigènes, translocation de produits bactériens dans la circulation systémique, expansion du répertoire de LT avec des *T-cell receptors* (TCR) reconnaissant à la fois les peptides du soi et du non-soi, induction de cytokines activatrices des LT et reconnaissance des bactéries par les *toll-like receptors* (TLR), et enfin mimétisme moléculaire.^{22,23}

Des études suggèrent un rôle du microbiote oral dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde (PR). La PR se développe en plusieurs étapes chez des individus avec des prédispositions génétiques sous l'influence de facteurs environnementaux qui augmentent leur risque de développer une autoimmunité; ensuite, dans les 5 ans en moyenne peuvent apparaître des arthralgies, puis des arthrites et finalement le tableau complet de la maladie.²⁴

Le rôle du microbiote oral et intestinal dans la pathogenèse de la PR et l'existence d'un potentiel déclencheur de l'auto-immunité dans un de ces sites muqueux est suggéré par certaines observations: les diarrhées chroniques et la parodontose chronique précèdent parfois le développement de la PR (facteurs de risque connus) et une expansion clonale de plasmablastes à immunoglobuline A (IgA) précède la maladie.²² Il existe ainsi une association entre PR et parodontite avec une réponse immune dirigée contre *Porphyromonas gingivalis*, germe de la flore orale.²⁵ On observe aussi une surreprésentation de *Prevotella copri* dans le microbiote intestinal avec une réponse immune spécifique contre cette bactérie, déjà dans les stades précliniques de la PR.²⁶⁻²⁸ Un lien de causalité n'est toutefois pas démontré.

MICROBIOTE, FONCTION PHYSIQUE ET SARCOPÉNIE

La sarcopénie est définie comme la perte de masse et de fonction musculaire avec l'âge en absence de cause sous-jacente identifiable.²⁹ Sa pathophysiologie complexe est mal comprise et implique des facteurs nutritionnels, un déséquilibre de la balance anabolisme/catabolisme, une augmentation de la résistance à l'insuline, une diminution de l'apport/absorption des nutriments et une réduction de l'intégrité de la barrière intestinale.³⁰ Les changements du microbiote avec l'âge

pourraient influencer ces différents facteurs, jouer un rôle dans le développement de la sarcopénie, notamment via un axe muscle-système nerveux-intestin³¹, et avoir un impact sur la force et la fonction physique. L'exercice physique pourrait à son tour influencer la composition du microbiote.

La réduction de la diversité et la sous-représentation de bactéries productrices de butyrate seraient associées à une diminution de la vitesse de marche de sujets âgés.³⁰ On observe chez la personne âgée une réduction de la disponibilité des acides aminés et d'autres nutriments impliqués dans la synthèse des protéines et des acides gras à chaîne courte qui sont notamment produits par *Bifidobacterium adolescentis* et *Faecalibacterium prausnitzii*.³² De plus, on note une perméabilité accrue de la barrière intestinale avec l'âge, qui pourrait entraîner une translocation augmentée de métabolites et produits bactériens (comme les lipopolysaccharides) vers la circulation sanguine et pouvant moduler l'inflammation et l'immunité ainsi que la balance anabolisme/catabolisme.³³ Chez des souris âgées, l'administration de butyrate entraînerait une augmentation de leur masse musculaire.³⁴

CONCLUSION

La composition du microbiote et son activité métabolique évoluent avec l'âge. Il joue un rôle dans le métabolisme, l'immunité, l'inflammation et est associé à certains mécanismes pathologiques. Concernant le microbiote intestinal, on observe notamment une diminution de *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* cluster XIVa, et une augmentation d'*Akkermansia* et *Lactobacillus*, ainsi qu'une diminution de la production d'acides gras à chaîne courte qui jouent entre autres un rôle dans la régulation de l'appétit, le métabolisme des lipides et l'immunité. Certaines modifications spécifiques du microbiote sont associées avec la PR, la maladie de Parkinson et la sarcopénie.

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

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le microbiote digestif varie davantage en inter qu'en intra-individuel chez l'adulte
- On observe avec l'âge des modifications de la composition du microbiote (diminution *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium* cluster XIVa, et augmentation d'*Akkermansia* et *Lactobacillus* jusqu'à l'âge de 80 ans) et de sa fonction (diminution de la production d'acides gras à chaîne courte)
- Certaines modifications du microbiote sont associées avec la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Parkinson et la sarcopénie
- Il existe de nombreux facteurs de confusion (régime alimentaire, exercice, comorbidités, polymédication) qui limitent les conclusions des études actuelles

- 1 *Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250-3.
- 2 Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 2009;326:1694-7.
- 3 Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(Suppl.1):4586-91.
- 4 O'Toole PW. Changes in the intestinal microbiota from adulthood through to old age. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl.4):44-6.
- 5 Salazar N, Valdes-Varela L, Gonzalez S, et al. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* 2017;8:82-97.
- 6 Biagi E, Nylund L, Candela M, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010;5:e10667.
- 7 Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012;488:178-84.
- 8 Salazar N, Arbolea S, Valdes L, et al. The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet* 2014;5:406.
- 9 Salazar N, Arbolea S, Fernandez-Navarro T, et al. Age-Associated Changes in Gut Microbiota and Dietary Components Related with the Immune System in Adulthood and Old Age: A Cross-Sectional Study. *Nutrients* 2019;11:1765.
- 10 Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
- 11 Barcena C, Valdes-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med* 2019;25:1234-42.
- 12 *Costalonga M, Herzberg MC. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol Lett* 2014;162:22-38.
- 13 Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:559-69.
- 14 Kaneoka A, Pisegna JM, Miloro KV, et al. Prevention of Healthcare-Associated Pneumonia with Oral Care in Individuals Without Mechanical Ventilation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015;36:899-906.
- 15 Abe S, Ishihara K, Adachi M, Okuda K. Tongue-coating as risk indicator for aspiration pneumonia in edentate elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2008;47:267-75.
- 16 Liu C, Cao Y, Lin J, et al. Oral care measures for preventing nursing home-acquired pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD012416.
- 17 Liesz A, Zhou W, Mracsko E, et al. Inhibition of lymphocyte trafficking shields the brain against deleterious neuroinflammation after stroke. *Brain* 2011;134:704-20.
- 18 Karlsson FH, Fak F, Nookaew I, et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. *Nat Commun* 2012;3:1245.
- 19 Singh V, Roth S, Llovera G, et al. Microbiota Dysbiosis Controls the Neuroinflammatory Response after Stroke. *J Neurosci* 2016;36:7428-40.
- 20 **Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol* 2016;26:1480-5.
- 21 Tuikhar N, Keisam S, Labala RK, et al. Comparative analysis of the gut microbiota in centenarians and young adults shows a common signature across genotypically non-related populations. *Mech Ageing Dev* 2019;179:23-35.
- 22 Holers VM, Demoruelle MK, Kuhn KA, et al. Rheumatoid arthritis and the mucosal origins hypothesis: protection turns to destruction. *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:542-57.
- 23 Ost KS, Round JL. Communication Between the Microbiota and Mammalian Immunity. *Annu Rev Microbiol* 2018;72:399-422.
- 24 Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:638-41.
- 25 Bender P, Burgin WB, Sculean A, Eick S. Serum antibody levels against *Porphyromonas gingivalis* in patients with and without rheumatoid arthritis – a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig* 2017;21:33-42.
- 26 Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202.
- 27 **Alpizar-Rodriguez D, Lesker TR, Gronow A, et al. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78:590-3.
- 28 Pianta A, Arvikar S, Strle K, et al. Evidence of the Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:964-75.
- 29 Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* 2019;48:16-31.
- 30 *Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients* 2019;11:1633.
- 31 Ticinesi A, Tana C, Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:4-12.
- 32 Siddharth J, Chakrabarti A, Pannerec A, et al. Aging and sarcopenia associate with specific interactions between gut microbes, serum biomarkers and host physiology in rats. *Ageing (Albany NY)* 2017;9:1698-720.
- 33 Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2017;17:219-32.
- 34 Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med* 2019;11.

* à lire

** à lire absolument

ALIMENTATION ET NANOMATÉRIAUX: ÉTAT DES LIEUX ET DES INTERROGATIONS

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

On le sait ou pas: depuis la fin des années 1990, un nombre accru de «nanomatériaux» sont intégrés, du fait de leurs propriétés spécifiques, dans la composition de produits de la vie courante et notamment de produits alimentaires. Mais comment savoir si cette pratique a des conséquences sur la santé de ceux qui consomment les aliments ainsi élaborés? En France, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) assure qu'elle «porte une attention particulière au sujet». De fait, elle a publié, depuis 2006, plusieurs expertises sur les nanomatériaux. A la demande des différentes administrations concernées, elle publie aujourd'hui¹ un rapport documenté sur «l'état des lieux de la présence de nanomatériaux manufacturés dans l'alimentation» ainsi «qu'une méthode permettant de déterminer l'approche la plus adaptée pour l'évaluation des risques sanitaires des aliments contenant de tels matériaux».

De quoi parle-t-on? Un nanomatériau manufacturé est un matériau de nature organique, inorganique ou composite, produit à des «fins applicatives». Il est composé en tout ou partie de particules constitutives présentant au moins une dimension comprise entre 1 et 100 nm (nano-échelle). Les dimensions des particules constitutives peuvent être supérieures à 100 nm si ces dernières présentent une surface spécifique importante ou des propriétés propres à la nano-échelle. D'autre part, les particules constitutives peuvent être retrouvées sous la forme d'agrégats ou d'agglomérats dont les dimensions

peuvent être largement supérieures à la nano-échelle. Il faut aussi savoir que la coexistence de définitions hétérogènes d'un nanomatériau au sein des différentes réglementations existantes contribue à entretenir des confusions, notamment par l'interprétation des différents termes employés.

L'Anses observe que la question de l'harmonisation sur le plan réglementaire fait partie des enjeux et préoccupations soulevés par des organisations de la société civile, principalement des organisations non gouvernementales (ONG), quant aux nanomatériaux en général et dans l'alimentation en particulier.

C'est en effet là un sujet qui dépasse de loin les seuls cercles des physiciens et des autres spécialistes du sujet.

«On trouve trace de controverses publiques sur les nanomatériaux et l'alimentation dès le milieu des années 2000, prend soin de souligner l'Anses. Elles sont surtout initiées par des associations, dont on observe une montée en technicité lors de ces dernières années. Cette montée en compétences techniques s'accompagne d'expressions médiatiques destinées à attirer l'attention du public et à susciter des réactions de la part des acteurs économiques, des pouvoirs publics et de la communauté scientifique. Les débats les plus récents manifestent une focalisation croissante sur le cas du dioxyde de titane, et en particulier sur l'additif alimentaire E 171 qui contient des particules de taille nanométrique. Cette focalisation va de pair avec un regain de politisation ainsi qu'une internationalisation des controverses sur les nanomatériaux.»

Les nanomatériaux manufacturés sont, dans le domaine alimentaire, utilisés à

différentes fins: en tant qu'additif, pour améliorer l'aspect et l'appétence du produit alimentaire (en modifiant la structure, la couleur, la texture); pour leurs fonctions d'améliorations de la sécurité du conditionnement (par exemple la fonction anti-microbienne assurée par le nano-argent); à des fins «nutritives» (comme le carbonate de calcium utilisé dans les laits infantiles pour atteindre

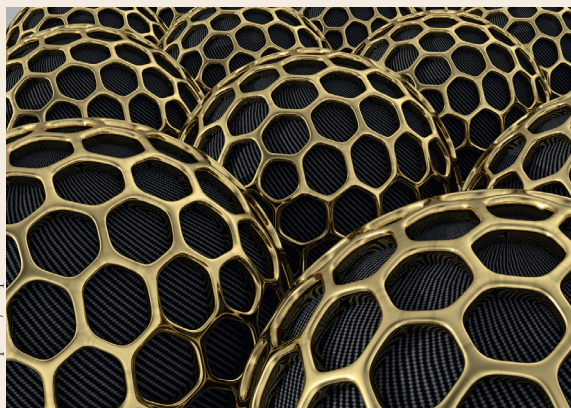
une teneur suffisante en calcium).

En France il existe depuis 2013, une déclaration obligatoire des substances à l'état nanoparticulaire. Elle est assurée via un registre géré par l'Anses et prévoit que les fabricants, importateurs et distributeurs de plus de 100 grammes de substances à l'état nanoparticulaire par an fassent état de l'identité des substances, des quantités manipulées ainsi que des usages prévus. «Malgré ces obligations, l'identification et la traçabilité des nanomatériaux dans le domaine de l'alimentation s'avèrent, encore aujourd'hui, limitées, reconnaît l'Anses. Elles constituent pourtant une étape indispensable à l'évaluation des risques sanitaires.»

Aujourd'hui, à partir de données publiées dans la littérature scientifique, l'Anses a référencé pas moins de trente-sept substances utilisées en tant qu'additifs ou ingrédients alimentaires; trente-sept substances pour lesquelles elle considère que la présence de nanoparticules est avérée (le carbonate de calcium, le dioxyde de titane, des oxydes et hydroxydes de fer, le silicate de calcium, les phosphates tricalciques, les silices amorphes synthétiques, des composés organiques et composites) ou suspectée (l'aluminium, l'argent, l'or, le phosphate de magnésium, le citrate d'ammonium ferrique, les sels de sodium, de potassium et de calcium d'acides gras, etc.).

«Il est en effet possible de caractériser la présence de nanomatériaux dans les aliments grâce aux technologies analytiques avancées, comme la microscopie électronique, explique l'Anses. L'usage de tels moyens permet d'identifier les nanomatériaux manufacturés, ajoutés de manière volontaire sous la forme d'additifs alimentaires, ou quand ils sont intrinsèquement présents dans les ingrédients.» Elle ajoute toutefois que «l'hétérogénéité physico-chimique (taille, distribution granulométrique...) observée pour une même substance ainsi que le manque d'information relatif aux déclarations et à l'étiquetage ne permettent pas d'extrapoler la présence de nanomatériaux à l'ensemble des lots et des produits finis contenant cette même substance».

A partir des bases de données de l'alimentation,² on sait que près de neuf cents produits alimentaires intègrent au moins un additif ou un ingrédient répondant à la



© istockphoto/Olrique

classification «substances pour lesquelles la présence de nanomatériaux manufacturés est avérée». Sans pour autant que ceci puisse dans tous les cas être assimilé à une présence de nanomatériaux dans chaque produit ou dans chaque lot. Selon l'Anses, les sous-secteurs alimentaires les plus concernés sont le lait infantile (25,6%), les confiseries (15,6%), les céréales du petit déjeuner (14,8%), les barres céréalières (12,9%), les viennoiseries et desserts surgelés (10,9%).

Il faut ici bien comprendre qu'à ce stade de l'expertise nous ne disposons que d'un état des lieux de l'utilisation des nanomatériaux dans l'alimentation. L'essentiel reste à accomplir: étudier les risques sanitaires

qui pourraient représenter ces substances pour les consommateurs. Compte tenu des incertitudes sur les risques que représentent les nanomatériaux dans l'alimentation, l'Anses réitère les recommandations de ses précédentes expertises sur le sujet. Elle incite notamment le pouvoir exécutif à tout mettre en œuvre pour limiter l'exposition des consommateurs – et ce en «évitant les usages superflus» de nanomatériaux dans l'alimentation et en favorisant les produits sûrs, dépourvus de nanomatériaux, et équivalents en termes de fonction et d'efficacité.

L'Anses considère que, du fait de leurs propriétés, l'évaluation du risque sanitaire des substances comprenant des nanoma-

tériaux manufacturés dans l'alimentation doit faire l'objet d'une «approche adaptée». A ce titre, elle formule diverses propositions dont une approche permettant d'opter pour l'évaluation du risque la mieux adaptée à la substance manufacturée. En toute hypothèse, les premiers résultats ne sont pas attendus avant le début de 2021.

1 Avis et rapport de l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux nanomatériaux dans les produits destinés à l'alimentation, Anses, 9 juin 2020

2 Il s'agit notamment, en France, de l'Observatoire de l'alimentation (Oqali) créé par voie législative en 2010 et pour mission d'exercer un suivi global de l'offre alimentaire des produits transformés présents sur le marché français en mesurant l'évolution de la qualité nutritionnelle (composition nutritionnelle et informations sur les étiquetages).

CARTE BLANCHE



Dr Anne Hügli

Chemin de Beau-Soleil 22
1206 Genève
anne.hugli@bluewin.ch

DE L'IMPORTANCE DES RITES

Depuis quelques mois, la pandémie du coronavirus a envahi nos vies. Omniprésente, elle hante parfois nos nuits. Avec elle, la mort s'est glissée dans notre quotidien. Que ce soit à titre personnel, professionnel ou comme simple consommateur des médias, chaque jour elle est évoquée. Nous suivons les statistiques de près. Les témoignages et les photos nous ont révélé une réalité atterrante: les services des pompes funèbres sont débordés aussi bien en Espagne, en Italie qu'à New York. La mort est là, et dans un paradoxe étonnant nous en sommes à titre individuel la plupart du temps tenus éloignés car le rituel de la séparation et du deuil est effacé, gommé, par l'impossibilité de se voir et de se réunir.

Le jeu des circonstances veut que durant cette période de confinement, j'aie accompagné l'une de mes patientes sur un difficile

chemin de fin de vie. Lorsque j'ai fait la connaissance de cette femme début mars, une maladie très agressive s'était déjà emparée de tout son abdomen. Elle ne pouvait plus s'alimenter et des douleurs limitaient sa mobilité. Nous avons espéré contrôler l'affection en initiant rapidement une chimiothérapie. Une amélioration transitoire a vite été balayée par une progression inexorable du cancer. Cette femme savait depuis le premier jour que les chances de succès étaient minces, elle l'avait formulé. Elle n'avait volontairement informé qu'un ou deux membres de sa famille sans détailler la gravité de sa situation et caché la réalité au reste de son entourage. L'épidémie du coronavirus lui a permis un isolement quasi complet, les visites en milieu hospitalier étant limitées aux situations critiques. Elle a néanmoins reçu la visite de son frère, qui a pu faire un aller-retour depuis le Texas au moment où les frontières américaines se fermaient. J'ai perçu de sa part, un mélange de surprise, de plaisir et de colère à l'issue de cette rencontre. Lorsque son état s'est aggravé, je lui ai proposé de prendre contact avec son mari. Elle m'a opposé un refus catégorique, renouvelé à l'identique auprès des infirmières.

Un matin, elle a glissé dans le coma et je me suis permis, alors, d'appeler son époux qui a pu la veiller quelques heures avant qu'elle ne décède. J'ai appris par la suite que cet homme était loin d'avoir anticipé cette situation et



© iStockphoto/DIGITAL

que sa souffrance était difficile à contenir. Cette patiente avait choisi cette voie. Cette décision résultait sans doute de la structure de sa personnalité, d'une immense pudeur, de choix intimes dans le rapport à l'autre, peut-être aussi d'une négation de la réalité. Pour toute l'équipe soignante: infirmières, aides et moi-même, la gestion de cette expérience est restée difficile. Nous avons eu l'impression de faillir à notre rôle d'accompagnants, de ne pas avoir su créer un climat intime au sein duquel les proches resserrent leurs liens et prennent congé les uns des autres. Cette femme est partie sans adieux, sans le réconfort des siens, entourée par une équipe que j'apparente à des anges mais qu'elle ne côtoyait que depuis huit semaines. Les malades décédés du COVID-19 et leur famille ont probablement traversé des difficultés similaires, mais ce n'était en aucun cas leur choix. Lorsqu'un proche meurt, non seulement il disparaît mais quelque chose en nous s'éteint: le dialogue ne va plus s'enrichir, il n'y aura plus d'expériences communes,

une part de nous s'atrophie. La mort concerne bien sûr un être, mais pas seulement. Elle touche toutes les relations qui ont construit cette personne, comme le souligne magnifiquement le Pr Vannotti dans une récente carte blanche «Mourir seul, mourir aux autres». Chacun perd un peu de vie. Si la séparation peut se construire dans un adieu, dans une forme d'acceptation, l'après, pour ceux qui restent, même douloureux devient plus admissible. Ne pas pouvoir se voir, se parler, se toucher, ne pas prendre congé, laisse place à des doutes, à des interrogations. Dans les circonstances d'isolement actuel leur gravité n'a pu que s'accroître. Ce tsunami social et médical aura peut-être le mérite de convaincre que les rites de la mort font partie intégrante de la vie. Ils sont nécessaires à notre cheminement et nous préparent à notre propre départ. Les éviter est selon moi plus difficile et plus destructeur que de s'y soumettre.

DÉPENDANCES EN BREF Service d'alcoologie, CHUV, Lausanne

Usage de la cigarette électronique et combustible

L'usage de cigarettes électroniques ou d'appareils de vapotage par des adolescents américains a rapidement augmenté au cours des dernières années, ce qui soulève des inquiétudes. Les

chercheurs ont utilisé les données d'une enquête en milieu scolaire, représentative sur le plan national auprès de 36 506 étudiants américains âgés de 13 à 16 ans, recueillies entre 2015 et 2017, pour évaluer les modèles d'initiation aux cigarettes électroniques et aux cigarettes combustibles.

- Dans l'ensemble, 49% des

élèves utilisant la cigarette électronique n'ont pas utilisé d'autres produits à base de nicotine. Parmi les élèves qui utilisaient à la fois des cigarettes combustibles et des cigarettes électroniques, il était plus courant que l'usage débute par celui des cigarettes combustibles.

- Au cours des 3 années de l'étude, débiter par des cigarettes électroniques avant de consommer des cigarettes combustibles est devenu beaucoup plus courant, tandis que l'usage initial de cigarettes combustibles a diminué.
- Les élèves à double usage percevaient moins de risques liés à la consommation de cigarettes combustibles et étaient plus susceptibles de déclarer avoir utilisé des cigarettes combustibles au cours des 30 derniers jours.

Commentaires: Bien que les cigarettes électroniques continuent d'être promues comme un outil de désaccoutumance au tabac pour les adultes qui consomment des cigarettes combustibles, chez

les adolescents, elles représentent de plus en plus la première exposition aux produits à base de nicotine. Cela suggère que l'arrêt des cigarettes combustibles est rarement une motivation pour utiliser la cigarette électronique chez les adolescents. Les efforts de santé publique devraient continuer à se concentrer sur la réduction de l'usage des cigarettes électroniques plutôt que sur la promotion des cigarettes électroniques comme outil de réduction des méfaits, en particulier chez les jeunes.

Dr Annah Lena Bar
(traduction française)

Sharon Levy, MD, MPH
(version originale anglaise)

Evans-Polce RJ, Veliz P, Boyd CJ, McCabe SE. Initiation patterns and trends of e-cigarette and cigarette use among US adolescents. *J Adolesc Health* 2020;66:27-33.



© istockphoto/martinedoucet

AVANCÉE THÉRAPEUTIQUE

COVID-19: QUESTIONS DÉRANGÉANTES SUR LES ESSAIS CLINIQUES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

La pandémie de Covid-19 conduit à mettre en pleine lumière des sujets qui, jusqu'ici, n'étaient connus que d'un petit nombre de spécialistes. Parmi eux la question des «essais médicamenteux», de leurs cibles, de leurs méthodologies, de leurs possibles failles et des aspects déontologiques inhérents à ces entreprises à visée thérapeutique. Ce sont tous ces aspects qui viennent, en France, d'être traités avec un grand luxe de détails par les Académies nationales de médecine, des sciences et de pharmacie.¹

Ces trois institutions examinent, au stade actuel de la pandémie, les essais médicamenteux en cours et les questions qu'ils soulèvent. «Pour combattre la pandémie, la communauté médicale a recherché parmi les médicaments disponibles des

stratégies thérapeutiques inédites, mais l'urgence ne doit pas entraîner la précipitation, résumant-elles. La rigueur scientifique ne peut être escamotée au prétexte de la gravité de la situation, ni la rapidité d'action aux dépens de la qualité de la conception et de la réalisation.»

On peut le dire autrement. Ce qu'elles font: un essai thérapeutique répond à des règles méthodologiques et à l'observation d'impératifs déontologiques et éthiques. Corollaire: la transgression de ces principes ne favorise pas la découverte rapide d'un traitement; bien au contraire cette transgression peut aboutir «à une confusion qui réduit les chances de trouver des indications thérapeutiques irréfutables».

On sait qu'aucun traitement n'existe officiellement aujourd'hui pour traiter spécifiquement la Covid-19 aux différents temps de son évolution – depuis sa prévention jusqu'à ses complications les plus sévères. «Les médicaments étudiés

actuellement ont été conçus pour d'autres affections, ce sont donc des médicaments «repositionnés», rappellent les académiciens français. Ils peuvent avoir un effet *in vitro* sur la réplication du virus, son entrée ou sa sortie de la cellule, ou sur l'activation du système immunitaire. Aucun d'entre eux n'est dénué d'effets indésirables et leur évaluation repose toujours sur l'estimation d'un rapport bénéfice/risque.»

On sait aussi, alors que la pandémie a officiellement touché plus de sept millions de personnes et fait plus de 400 000 morts, qu'aucun essai n'a encore identifié de traitement capable de réduire la mortalité liée à la Covid-19. «Le nombre d'essais n'est pas le facteur limitant, observent les trois académies. Les plateformes ClinTrials.gov aux États-Unis, EudraCT dans l'Union européenne et ChiCTR en Chine recensent plus de 1500 études. Outre le petit nombre de médicaments testés, les réserves méthodologiques sont multiples.»

Première réserve: «l'absence fréquente de groupe témoin adapté au médicament supposé actif, ou l'absence de tirage au sort». De plus, près de la moitié des essais rapportés dans ClinTrials.gov sont dits «compassionnels». «Dénusés de groupe témoin, ils ne seront guère utilisables car l'histoire naturelle des maladies Covid-19 est variable sans être précisément connue, notent les académiciens. Ils répondent bien à l'empathie des soignants et mal à la recherche. Ils peuvent même entraver cette dernière en diminuant le nombre de patients qui accepteraient, dans la situation d'incertitude actuelle, de bénéficier des soins mieux standardisés donnés dans le cadre d'une recherche.»

Une deuxième difficulté réside dans l'hétérogénéité des patients, beaucoup d'études portant sur des effectifs limités et incluent des «patients hospitalisés pour Covid-19» sans plus de précisions. La troisième difficulté, enfin, concerne le critère principal de jugement. «On n'attend pas que les traitements candidats réduisent la mortalité de 50%, plus raisonnablement de 20%, ce qui suppose des essais à très grands effectifs ou la méta-analyse d'essais concordants dans leurs critères d'inclusion et de jugement, peut-on lire dans le document tri-académique. Dans la plupart des essais, le critère principal de jugement est un score clinique établi deux semaines ou un mois après l'inclusion, ou bien le délai suivant l'inclusion qui permet de classer les patients par statut clinique. L'hétérogénéité de ces critères fera obstacle aux méta-analyses ultérieures.»

Il faut encore compter avec le fait, difficilement compréhensible, qu'aujourd'hui les grands essais coopératifs sont redondants incluant notamment le remdesivir, l'hydroxychloroquine ou l'association lopinavir-ritonavir. Les trois académies françaises se penchent sur les raisons qui sont à l'origine de ces défauts méthodologiques et de ces redondances. En cause: le contexte d'urgence associé à «l'absence d'autorité de l'Organisation Mondiale de la Santé» et au «manque de concertation entre les agences nationales du médicament, même au sein de l'Union européenne».

«On doit craindre qu'après le temps perdu, la course aux traitements actifs soit difficile à gagner, soulignent les académiciens. En effet, le nombre de patients hospitalisés pour Covid-19 décroît dans les pays qui ont les moyens de réaliser des essais alors que l'épidémie n'a pas atteint son pic dans les pays moins favorisés. Les préjugés des patients, de leurs familles ou même des gouvernants leur font craindre une perte de chance dans l'éventualité de ne pas recevoir tel traitement non documenté

(par exemple l'hydroxychloroquine).»

Il faut aussi compter avec un autre phénomène, potentiellement inquiétant. Si la publication dans un journal à comité de lecture, après évaluation experte par les pairs, reste le gold standard avant toute validation d'une information scientifique, chacun peut voir que la pandémie a notablement modifié les pratiques de la recherche et les modes de publication. Le nombre des publications sur la Covid-19 est considérable (13000 occurrences relevées dans PubMed entre le 1^{er} janvier 2020 et le 16 mai 2020 avec le mot clé «Covid-19»). «Les journaux prestigieux ont pu recevoir jusqu'à une centaine de manuscrits par jour pour en publier moins de 2 ou 3%. Plusieurs d'entre eux ont pratiqué une revue accélérée par les pairs (moins de 24 à 48 h) pour permettre une publication express. Les délais de publication pour les journaux de spécialité ont été divisés par deux par rapport aux délais moyens de 2019.»

Dans ce contexte, un des aspects positifs de la crise est la mise en accès libre, accessible à tous, des articles dédiés à la Covid-19. Plus de trente éditeurs ont ainsi signé une déclaration pour transférer les articles de manière accélérée sur PubMed et PubMedCentral – et se sont engagés au partage des données de la recherche. Quant aux «préprints», s'ils peuvent être cités dans la littérature, ils doivent être considérés comme des documents non validés par les pairs – et ne

sauraient être utilisés comme guides de la pratique médicale. «On doit aussi exprimer de fortes réserves sur le dépôt ou la publication d'études scientifiquement biaisées, de mauvaise qualité et défiant parfois les règles les plus élémentaires devant encadrer tout essai clinique, peut-on encore lire dans l'avis tri-académique. Une course de vitesse a entraîné une médiatisation excessive de résultats bien souvent infondés, laquelle contribue à décrédibiliser les scientifiques et les chercheurs aux yeux de nombreux concitoyens, et à donner de faux espoirs aux patients.»

Or, la «hâte à publier» en période de crise ne saurait conduire à s'abstraire du respect de l'intégrité scientifique. Et les académiciens de conclure que la vitesse et la précipitation de la communication de résultats partiels, non évalués par les pairs, nuisent non seulement à la crédibilité de l'essai concerné mais aussi à la confiance du public dans les essais thérapeutiques en général. «Elles alimentent la critique des médias et portent un mauvais coup à la science, résumant-ils. La justification de communiquer un résultat préliminaire avec comme argument de ne pas faire perdre une chance à des patients ultérieurs n'est pas recevable.» Les auteurs concernés se reconnaîtront-ils?

1 Essais cliniques au cours de la pandémie Covid-19: Cibles thérapeutiques, exigences méthodologiques, impératifs éthiques Avis tri-académique (médecine, sciences, pharmacie) 29 mai 2020



© istockphoto/asianlight

MISCELLANÉES CORONAVIRALES, PHILOSOPHIQUES, MÉDICAMENTEUSES ET JOURNALISTIQUES

JEAN-YVES NAU
jeanyves.nau@gmail.com

Quand Bernard-Henri Lévy fait la leçon aux «médecins de la télévision»

Quelle étrange mouche a, durant le confinement parisien, pu piquer Bernard-Henri Lévy (BHL), écrivain, philosophe, cinéaste, romancier, essayiste, dramaturge, homme d'affaires et intellectuel français? Il y a peu, l'homme était invité sur les ondes radiophoniques publiques française pour faire la promotion de son dernier opuscule: «Ce qui virus qui rend fou». ¹ Une promotion qui vit l'écrivain quelque peu approximatif attribuer à Paul Valéry la célèbre formule de

René Leriche (1879-1955): «La santé, c'est la vie dans le silence des organes».

De cette promotion, on ne retiendra guère, outre l'immanquable référence à Michel Foucault et au «biopouvoir» (ce pouvoir qui s'exerce sur la vie des corps et de la population) que quelques réflexions sur les rapports actuels entre le pouvoir politique et le pouvoir médico-scientifique. Un pouvoir politique français qui cherche à se relégitimer grâce à un «supposé savoir» associé à un «abus d'autorité incroyable». «Ces médecins qui passaient leur temps à nous faire la leçon à la télévision, pardonnez-moi mais moi, à l'oreille j'entendais l'abus d'autorité, accuse BHL. Ce pouvoir médical, cela fait des siècles qu'il se cherche, des

siècles qu'il tente de s'imposer. Et là il a failli triompher! La République ce n'est pas le pouvoir des experts! La République, c'est le pouvoir des politiques. La République ce n'est pas l'hygiénisme, ce n'est pas le pouvoir des médecins

qui transforme la politique en clinique, qui font la chasse au virus La politique, ce n'est pas le pouvoir médical ...» Et BHL d'accuser journalistes, médias et spectateurs d'avoir accepté cette «prise de pouvoir par les médecins». «D'ailleurs les meilleurs d'entre eux savaient que c'était absurde, ils étaient embarrassés de ce rôle, ils savent qu'ils ne sont pas d'accord les uns avec les autres, que la



© istockphoto/Nastro

COVIDWATCH

Distanciation sociale, masques, protection oculaire : comment prévenir la transmission interpersonnelle de SARS-CoV-2

Cet article rapporte les résultats d'une revue systématique et méta-analyse des études sur l'effet de plusieurs interventions pour prévenir la transmission de coronavirus (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 et MERS) : distance physique, port de masque et port de protection oculaire.

Dans cette étude, les auteurs ont identifié 44 études comparatives réalisées dans le milieu médical ou dans la communauté. À noter qu'il n'y a malheureusement aucune étude randomisée (2 sont en cours). Les auteurs ont utilisé une méthodologie et des outils statistiques sophistiqués et rigoureux pour leur analyse. Les résultats indiquent que :

- le risque de transmission lors d'un contact passe de 12,8% à 2,6% si la distance physique à un individu infecté est supérieure à 1 mètre, et continue de diminuer en fonction de la distance. Le

risque diminue encore de moitié à 2 mètres.

- Le port de masque diminue le risque d'infection de 17,4% à 3,1%. Un effet protecteur est observé aussi bien dans les études réalisées dans le milieu médical que dans la communauté. La diminution est la plus importante avec les masques N95 (FFP2), mais est également présente avec le port de masques chirurgicaux ou de masques en coton à couches multiples, ceci même si l'on tient compte du fait que le masque peut être mal porté par certains individus.

- Le port de protection oculaire (lunettes, écran) est aussi associé à une diminution du risque d'acquisition d'une infection qui passe de 16% à 5,5%.

Commentaire: Cette revue est intéressante car les résultats sont parmi les meilleures évidences scientifiques documentant l'efficacité de la distance physique,

du port de masques et de protection oculaire pour la prévention de la transmission des coronavirus.

Le fait que les auteurs aient sélectionné les études portant exclusivement sur des coronavirus est important à souligner, car les études portant sur d'autres pathogènes respiratoires pourraient ne pas avoir la même pertinence. On relève l'importance de la protection oculaire, surtout étudiée en milieu médical.

À noter également que 37/44 études ont été publiées bien avant la pandémie et pouvaient donc être consultées et analysées lorsque le SARS-CoV-2 est apparu. On peut donc s'étonner des doutes émis par nombre d'autorités et experts sur l'efficacité du port de masques par le public, et donc de la recommandation très tardive d'en porter lorsqu'une distance physique minimale ne peut être observée. Cette revue suggère également que les masques N95

(FFP2) protège mieux que les autres masques contre l'acquisition de coronavirus. Sous réserve de disponibilité, on peut se demander si les personnes à haut risque de complications ne devraient pas porter des masques FFP2 lors de contacts étroits prévisibles. Dans la mesure où de tels contacts sont limités, ces masques peuvent être réutilisés sous certaines conditions, même si les autorités n'osent en faire une information/instruction précise, ce qui est très regrettable.

Pr Patrick Francioli

Professeur honoraire UNIL-CHUV
Route de Lavaux 476
1095 Lutry
patrick.francioli@gmail.com

Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. Open Access, Published: June 01, 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).

médecine n'est que très partiellement une science exacte, que la médecine c'est plein de querelles, que c'est encore pire que la philosophie ...». Selon lui, le président de la République française a eu tort de parler de «guerre»; les médecins et les médias ont eu tort d'entretenir un sentiment de peur, cette «mauvaise conseillère». Avec, en toile de fond, des «émouvants du confinement» en attente d'un monde qui serait (enfin) débarrassé des humains. Et BHL d'évoquer (lui aussi) le Pr Didier Raoult, chantre de l'hydroxychloroquine, qu'il n'est pas sans admirer. «Moi je connais la chloroquine, je suis un vieux paludéen, c'est aussi un bon médicament, il m'a sauvé la vie il y a cinquante ans, a-t-il ajouté. Le spectacle qu'ont donné les médecins à cette occasion, ce tintamarre, cette pétarade, cette chamaillerie, cette pétarade à la table du roi, c'était l'illustration du pire de ce que je dis sur les exagérations du pouvoir médical.» Durant le confinement français BHL n'est pas allé à la campagne. Il est resté à Paris et n'a fait que deux reportages, l'un au Bangladesh, l'autre à Lesbos.

Les premiers espoirs de l'anakinra

Le médicament anakinra (commercialisé sous la marque Kineret par la firme Swedish Orphan Biovitrum) dans certaines indications rhumatismales (polyarthrites rhumatoïdes), donne des résultats «encourageants» dans les formes graves de Covid-19 en réduisant le risque de décès et le besoin d'être mis sous respirateur en réanimation. Telle est la conclusion d'une étude française qui vient d'être publiée dans *The Lancet Rheumatology*. On savait que l'anakinra neutralise l'activité biologique de l'interleukine-1 α (IL-1 α) et de l'interleukine-1 β (IL-1 β) par inhibition compétitive de la liaison de l'IL-1 à son récepteur de type I (IL-1RI). L'objectif, ici, était de contrer l'orage

cytokinique», cette violente réaction inflammatoire incontrôlée observée dans les formes graves de pneumonie de la Covid-19. Ce phénomène évolue généralement vers un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) imposant l'assistance d'une ventilation artificielle avec l'utilisation de respirateur. L'essai a consisté en l'administration par injection sous-cutanée pendant dix jours d'anakinra à 52 patients atteints d'une forme grave de COVID-19. Ce qui a permis d'obtenir une «réduction statistiquement significative du risque de décès et de passage en réanimation pour assistance respiratoire par ventilation mécanique». Un quart des patients traités avec l'anakinra ont été transférés en réanimation ou sont décédés, contre près de 73% de ceux n'ayant pas eu cette thérapie. Le groupe témoin était constitué de 44 patients qui avaient été auparavant pris en charge dans la même institution. Dans le groupe recevant l'anakinra, une diminution rapide des besoins en oxygène a été également observée au bout de 7 jours de traitement. «En l'absence d'accès à des essais thérapeutiques incluant des médicaments immunomodulateurs pour nos patients, la décision a été prise de proposer l'anakinra, selon des critères de gravité décidés de manière consensuelle explique le Pr Jean-Jacques Mourad, (service de médecine interne, Hôpital Paris Saint-Joseph, Paris) co-signataire de l'étude Le bénéfice était palpable au quotidien.»

Pandémie, polémique et journalisme d'investigation

C'est une tribune originale, dérangeante, provocatrice publiée dans *Le Monde*.³ Un texte signé de deux anciens directeurs généraux français de la santé et qui alimentera diverses polémiques dans les champs politique, judiciaire et journalistique. Un texte que *Le Monde* présente et résume ainsi: «Pour les anciens directeurs généraux de la santé Jean-François Girard

La Revue Médicale Suisse et le Covid-19

Pour répondre aux besoins croissants d'information au sujet du Covid-19, et dans le but de rassembler tous les textes de la *Revue Médicale Suisse* sur le sujet, nous avons créé un onglet dédié sur notre site:

revmed.ch/covid-19

- Vous y retrouverez: plus de 100 textes consacrés au Covid-19 (état à ce jour)
- Des articles cliniques, y compris en pré-publication (online first)
- En particulier, les articles des numéros spéciaux Covid-19 sous la direction des Drs Sabine Blum et Mathilde Gavillet
- Un suivi des articles de la littérature mondiale concernant le Covid-19 – y compris les sujets disputés – commentés par les Prs Pascal Meylan, Michel Glauser, Patrick Francioli et Jean-François Balavoine
- L'ensemble des textes publiés par la RMS au sujet du Covid: des articles, de courtes mises au point, des tribunes politiques et juridiques, des réflexions plus générales

Cette rubrique «Covid-19» est libre d'accès et fait l'objet d'une newsletter dédiée et gratuite: inscription sur la page revmed.ch/covid-19

Pour nous soumettre un texte sur le sujet: redaction@revmed.ch

et Joël Ménard, les leçons à tirer de la crise sanitaire liée au Covid-19 ne le seront ni par le journalisme d'investigation ni par les commissions d'enquête ou des actions judiciaires collectives». «Des journalistes reconnus pour leurs investigations du monde politique enquêtent aujourd'hui sur l'étrange mélange de la médecine et de la politique, de la santé publique et de l'économie, qui s'est installé depuis février, écrivent les auteurs de cette tribune. De nos jours, la pression exercée au travers de la course aux nouvelles des multiples chaînes d'information continue est démultipliée par les interprétations que chacun propose ou invente sur les réseaux sociaux. Le démenti d'une fausse nouvelle est en soi une nouvelle de plus.» Selon eux, dans la confrontation aux médias, s'infiltrèrent des biais «comme la peur, la défausse, la rancœur, voire la vengeance ou la possibilité de faire parler de soi». Savoir que l'on est interrogé par des journalistes orienterait les réponses, consciemment ou

inconsciemment. «Les narrations du journalisme d'investigation accompagnent l'actualité, ont un style particulier d'accroche, en particulier dans les titres, mais leur démarche narrative n'est pas l'histoire» ajoutent-ils. Avant de conclure que, selon eux, les leçons à tirer de la pandémie ne le seront pas par le journalisme d'investigation, ni par les commissions d'enquête, les actions judiciaires collectives ou les débats télévisés». Question: comment ferons-nous, collectivement, pour élaborer au mieux ces indispensables leçons?

- 1 Lévy B-H, «Ce virus qui rend fou», Editions Grasset
- 2 Huet T, Beaussier H, Voisin O et al «Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study» Published Online May 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8); «Coronavirus is the trigger, but the immune response is deadly». Commentaire signé Randy Q Cron Children's of Alabama, Division of Rheumatology, University of Alabama at Birmingham).
- 3 Girard J-F, Ménard J Coronavirus: «Face à la pandémie, toute énergie mobilisée pour se muer en accusation sera perdue pour l'avenir» *Le Monde* du 28 mai 2020

Après la crise, parmi des enjeux renouvelés: les inégalités

«La folie est de toujours se comporter de la même manière et de s'attendre à un résultat différent» (Albert Einstein)

Où en sommes-nous? Le Covid-19 vient de démontrer que l'attelage production-extraction-exploitation-consommation est un colosse aux pieds d'argile. Le modèle néolibéral, la croissance à tout crin, les profits à court terme et l'exploitation irréflectée des ressources se révèlent suicidaires. NB: cette dérive, c'était au nom des «lois» de l'économie... alors que cette science humaine, trop humaine, contrairement à la physique, ne connaît aucune règle immuable. Il faut prendre un autre chemin (Muhammad Yunus, Prix Nobel, *Le Monde*, 6 mai 2020).

Les systèmes de santé ont été en partie pris au dépourvu. En Suisse toutefois, les dommages évitables ont été bien limités. Mais il serait irréaliste d'imaginer que la prochaine pandémie sera jugulée sans difficulté avec un peu plus de vigilance sanitaire et plus de soutien à l'OMS (qui reste si tributaire des compétences et moyens que les Etats membres veulent bien lui accorder!). On les souhaite, mais on ne saurait s'en remettre aux découvertes espérées des chercheurs, médicaments et vaccins.

Les inégalités, dimension majeure et/moins négligée. Une partie intégrante et effrayante du système, qui les admet, voire les justifie comme effet secondaire de la concurrence porteuse de bienfaits, de l'exaltation du plus fort. Elles vont en s'aggravant dans le monde entier: sociales, éducatives/culturelles, mais aussi physiques devant la maladie et l'accident. Aux États-Unis, l'espérance de vie des Afro-Américains est inférieure de 3,5 ans à celle des Blancs. Au Royaume-Uni, les Noirs courent quatre fois plus de risques de mourir du Covid-19. En matière de climat, penser à la double inégalité: les pays industrialisés en sont responsables pour la plus grande part, les pays en développement en souffrent le plus.

Vincent Barras, médecin, historien.¹ Sur les experts en temps de Covid: «Le grand public est confronté à cette idée très troublante que la science, a priori, nage dans l'incertitude. Les scientifiques eux-mêmes sont parfois coupables d'en donner une fausse image lorsqu'ils estiment que les «vérités» qu'ils avancent ne peuvent pas être mises en doute (...). D'où l'importance des débats.»

Les rapports au corps: «Distance sociale et autres précautions nous rendent particulièrement conscients du fait de vivre

dans un corps. Elles nous montrent aussi la valeur politique différentielle des corps (les «personnes à risque», etc.). Différences selon les corps... inégalités encore.

Enseignements? «J'espère qu'il y aura des changements positifs, qu'on se mette à consommer moins, à vivre selon d'autres valeurs. Mais les enjeux sont éminemment politiques, et l'espoir retombe. Un historien optimiste, c'est presque un oxymore.»

Quelques patrons lucides. André Hoffmann, vice-président de Roche: «Le doute n'est plus permis: la destruction de la nature rend l'humanité de plus en plus vulnérable aux flambées de maladies (...). Dire que la protection de l'environnement entraînerait un effondrement économique est contre-productif. Il faut investir dans les industries vertes, qui nous rapprochent d'une économie circulaire (...). Au lieu de continuer à trébucher d'une crise à l'autre, nous devons construire un monde plus résilient» (*Le Temps*, 8 juin 2020, p. 2).

«Il n'est pas question de rapiécer l'ancien système, qui est condamné par les défis écologiques et sanitaires.» Pas une phrase d'un activiste d'Extinction Rebellion mais de Klaus Schwab, patron du WEF. Dont l'édition 2021 vaudra un «Great Reset» (La Grande Réinitialisation), vers un système plus juste et durable qui mettra aussi l'accent sur le racisme et de la discrimination – inégalités encore... (*Le Temps*, 4 juin 2020, p. 14).

La fréquence des fausses informations, durant la pandémie, a inquiété. Des officines comme celles qui ont manipulé une élection présidentielle états-unienne peuvent créer le chaos. Il y a un besoin aigu de contrôle de qualité. S'invite ici la question des «marchands de mensonges», les lobbys: agro-business, des énergies fossiles, des pesticides, etc. Depuis 50 ans, les chercheurs mettent au jour l'étendue des manipulations de l'industrie du tabac pour minimiser les données scientifiques et discréditer ceux qui œuvraient préventivement. Aujourd'hui, les mêmes méthodes sont utilisées pour camoufler les difficultés (catastrophiques) à venir. Tout cela aussi est promoteur d'inégalités.

Les dimensions politiques. «Les experts sont non seulement très sollicités en ce moment mais ils gagnent aussi en audience (malgré les controverses. Nous avons besoin des médecins et des scientifiques parce qu'il n'existe aucune alternative» (Bruno Tertrais, Fondation pour la recherche stratégique, *Le Temps*, 15 avril 2020). J.-Y. Nau

dit la nécessité d'articuler au mieux le savoir scientifique et le pouvoir politique» (*Revue Médicale Suisse*, 1^{er} avril 2020).

Pour une bonne surprise, cela a été une bonne surprise que de lire une forte prise de position des Président-e-s de Suisse, d'Allemagne et d'Autriche pour une politique climatique digne de ce nom (*24 heures, Tribune de Genève et Tages-Anzeiger* du 5 juin notamment). Ceci alors que, avec le déconfinement, on entend trop de personnes d'importance qui voudraient nous convaincre que, même s'il y a un souci climatique, il passe largement après des intérêts à court terme. Les chefs d'Etat insistent: on ne saurait opposer les défis lancés par le Covid-19 et ceux du dérèglement climatique. Les uns sont aigus depuis trois mois mais – cela ne peut être contesté – les effets dévastateurs du virus sont bien moins lourds que ceux à venir du bouleversement climatique – en termes de vies perdues ou gravement altérées. Vieux moi-même, je juge que ce que Simonetta Sommaruga et ses homologues veulent promouvoir est fondamental: «les personnes âgées doivent faire œuvre de solidarité avec les jeunes en leur laissant une planète où il vaut la peine de vivre».

À ce stade, on a peu de garanties quant à l'étendue et au sérieux des actions que Confédération et cantons prendront en matière de climat (la loi sur le CO₂ qui vient d'être votée est menacée par un référendum). Je crains beaucoup d'entendre ici l'échappatoire: «On ne peut pas être sage tout seul». Alors qu'un pays prospère comme le nôtre doit faire plus que la part proportionnelle à sa taille. Oui, nous sommes actifs, excellents, mais nous avons aussi su profiter de toutes les opportunités de «gagner». La Suisse devrait être tellement plus active en termes de solidarité internationale – de lutte contre les inégalités.

Conclusion avec Christian Bobin: «Nous ne sommes pas ici pour triompher. L'existence peut offrir beaucoup mieux». Très bonne idée – y réfléchir.

¹ Tiré de *Diagonales*, N° 135, mai-juin 2020, p. 6-7 (magazine du GRAAP, Groupe d'accueil et d'action psychiatrique, Lausanne). Interview de V. Barras, directeur de l'Institut des humanités médicales, CHUV, Lausanne.

DR JEAN MARTIN

La Ruelle 6 - 1026 Echandens
jeanmartin280@gmail.com

Tableau de la vie

Échanges, émergence, complexité

Francis Waldvogel

Préface de Pierre Magistretti

Percevons-nous la réalité du monde qui nous entoure? L'abeille butine la fleur et la féconde, les atomes se partagent des électrons et créent des liaisons chimiques, par les mots nous communiquons pensées et émotions: les échanges sont partout. Le monde nous apparaît comme un ensemble d'objets, de l'infiniment petit à l'infiniment grand, mais il y a entre eux d'innombrables interactions souvent invisibles.

Certaines associations donnent naissance à des fonctions ou à des entités nouvelles: on parle d'émergence. C'est à ce phénomène omniprésent et mystérieux que nous devons la complexité de l'univers qui nous compose et nous entoure, à toutes les échelles de la réalité: des particules atomiques jusqu'au vivant, aux sociétés animales et aux formes humaines de la culture.

Sous cet angle, ce livre brosse un magnifique tableau de la vie. Du vide bruisant de particules en interaction au foisonnement de la vie, il dépeint un extraordinaire réseau d'échanges créateurs.

Dans une langue claire et imagée, l'auteur en dévoile la complexité et en célèbre la beauté. Il évoque aussi la force des solidarités humaines, à travers un exemple personnel où le médecin se retrouve en position de patient.

Francis Waldvogel est professeur de médecine. Figure marquante du système académique suisse, il a été directeur du département de médecine à Genève, vice-président du Conseil de la science et technologie suisse, président des Écoles polytechniques fédérales et cofondateur du World Knowledge Dialogue. Il a présidé le Novartis Venture Fund.

352 pages
145 x 220 mm
ISBN 9782738150899
38,60 CHF

Éditions Odile Jacob

Francis Waldvogel

Tableau de la vie



Échanges,
émergence,
complexité

préface de
Pierre Magistretti



COMMANDE

Je commande:

___ ex. de **Tableau de la vie**

CHF 38,60

Frais de port offerts pour la Suisse dès CHF 30 d'achat.
Autres pays: 5 €

En ligne: boutique.revmed.ch

e-mail: livres@medhyg.ch

tél: +41 22 702 93 11, **fax:** +41 22 702 93 55

ou retourner ce coupon à:

RMS éditions | Médecine & Hygiène

CP 475 | 1225 Chêne-Bourg

Vous trouverez également cet ouvrage chez votre libraire.

Timbre/Nom et adresse

.....
.....

Date

Signature

ADMIS PAR LES
CAISSES-MALADIES

Traumatismes aigus ? Éraflures ? Traumaplant uniquement !*

Traumatismes aigus
et contus

Douleurs articulaires
et musculaires

Éraflures

Traumaplant®
Pflanzliches Arzneimittel
Médicament phytothérapeutique

100 g Salbe 100 g Pommade
Extrait de fleurs et de feuilles de consoude

BioMed®

Extrakt aus Beinwellkraut

Traumaplant®
Naturellement efficace

- ◆ cicatrisante¹
- ◆ analgésique²
- ◆ anti-inflammatoire³

Références: 1. Barna M et al. (2007). «Wound Healing Effect of a Symphytum Herb Extract Cream (Symphytum x uplandicum NYMAN): Results of a Randomized, Controlled Double-Blind Study». Wiener Med Wochenschr 157(21/22): 569-574. 2. Kucera M et al. (2012). «Topischer Beinwellextrakt: Studie bestätigt rasche Wirksamkeit bei Myalgien durch Überlastung oder akut stumpfe Traumen.» J. Pharmakol. Ther. 21(4): 112-117. 3. Casetti F et al. (2014). «Beinwellsalbe. Klinischer Nutzen und Wirkmechanismus in der Haut.» Z. Phytother. 35(6): 268-272.

Traumaplant® Pommade: C: 1g: Symphyti herbae recentis extractum eth. liq. (DER 2-3:1) 100 mg I: Contusions, entorses, douleurs articulaires et musculaires, éraflures. P: Enfants >6 ans et ad.; traiter lieu affecté 1-5x par jour. CI: Hypersensibilité à l'un des composants, peau lésée. P: Ne pas utiliser avec des compresses hermétiques. IA: Aucune interaction connue. G/A: Selon l'avis du médecin. El: Rares: Réactions aller-giques cutanées. E: Tube 100 g°. **Cat.** D. Pour des informations détaillées, voir www.swissmedicinfo.ch. *admis par les caisses-maladie

Autres informations: BioMed AG, Überlandstrasse 199, 8600 Dübendorf, www.biomed.ch. © BioMed AG.01/2019. Tous droits réservés.

*Contrairement à d'autres préparations topiques indiquées pour des « traumatismes contus », Traumaplant peut également être utilisée en cas d'éraflures et d'autres blessures de la peau sans saignement. Information sur le médicament ; www.swissmedicinfo.ch, accédée le 23.07.2018.