

Pandémie de multimorbidité idiopathique

Stephen J. Genuis MD FRCSC DABOG DABEM

Il y a deux façons de se leurrer:

l'une est de croire ce qui n'est pas; l'autre est de refuser de croire ce qui est.

Søren Kierkegaard (traduction libre)

Assis avec des collègues dans le salon privé d'un restaurant chic, j'ai récemment eu le plaisir de participer à une activité de formation médicale parrainée par l'industrie pharmaceutique, explorant prétendument la prise en charge des patients qui consultent leur médecin pour des problèmes de santé multisystémiques. L'animateur de la soirée, un orateur éloquent avec d'impressionnants titres de compétence, a soulevé la question de la prévalence grandissante des patients qui se présentent sans cesse avec une longue liste de problèmes persistants et apparemment sans liens entre eux, incluant souvent des maux de tête, des douleurs articulaires, de la fatigue, le cerveau embrouillé, des ballonnements, une intolérance aux produits chimiques¹, des douleurs musculaires, des démangeaisons et ainsi de suite. Dans une réaction presque synchronisée, un murmure d'approbation a jailli de l'assistance. Oui, les médecins dans l'auditoire convenaient qu'ils voyaient de plus en plus de patients de tous les groupes d'âges ayant divers problèmes de santé², sans que rien ou peu n'apparaisse à l'examen physique et sans résultats de laboratoire vraiment concluants. Les premiers commentaires laissaient entendre que toute orientation donnée quant à l'évaluation et au traitement de telles personnes serait certainement la bienvenue.

La stimulante présentation, ponctuée d'humour, d'anecdotes et de flair, était riche en style, mais pauvre en sciences, et se concluait en disant que de tels patients souffraient d'un trouble psychiatrique et, il fallait s'y attendre, avaient un urgent besoin d'interventions pharmacologiques. Même si elle n'est pas spécifiquement classée dans la 4^e édition du sacrosaint *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, cette affliction, nous a-t-on dit, est une manifestation de dépression et nécessite une thérapie antidépressive, que la mélancolie soit ou non évidente. De plus, l'omission de traiter sans délai et vigoureusement serait probablement «dépressogène» par l'intermédiaire de mécanismes neuroplastiques établissant des voies pathophysiologiques biochimiquement destinées à induire la chronicité et des problèmes de santé somatiques continus³. En plus de répondre aux critères de la dépression clinique, certains de ces patients satisferaient aussi à ceux du nouveau diagnostic de trouble des symptômes somatiques de la 5^e édition du même manuel, qui, bien évidemment, pourrait être traité

dans certaines situations au moyen d'antidépresseurs⁵. Aux questions posées sur les origines sous-jacentes de cette présentation clinique, on nous a informés d'une source génétique probable, ce qui est une supposition me rendant perplexe, compte tenu de la hausse marquée dans la prévalence de la multimorbidité et, à ma connaissance, de l'absence d'une mutation généralisée du patrimoine génétique de la population. Par ailleurs, à ma table, un médecin particulièrement érudit et imbu de la sagesse du «vino» a simplement dit de ces patients: «Je pense qu'ils sont tous fous».

Contexte

La coexistence simultanée de problèmes de santé multisystémiques constants chez une seule et même personne, parfois appelée multimorbidité, crée souvent une situation clinique difficile pour les médecins^{6,7}. Dans le numéro de ce mois-ci du *Médecin de famille canadien* (page 533), Tymchak et moi-même discutons de l'évaluation et de la prise en charge de patients qui se présentent avec des problèmes de santé multisystémiques autrement inexplicables⁸. Les patients qui ont de tels problèmes visitent souvent à répétition leur médecin de soins primaires, fréquentent abondamment les urgences, ont de mauvais résultats sur le plan de la santé et des plaintes chroniques^{7,9}. Les coûts associés en soins de santé sont habituellement énormes^{9,10}, au point où, dans la documentation médicale récente, on lance un appel à une action concertée pour faire face au problème largement répandu de la multimorbidité^{11,12}. Toutefois, en l'absence d'une cause évidente et de la rareté de la recherche sur ce phénomène¹³, on en arrive souvent à présumer éventuellement que de nombreuses présentations de multimorbidité idiopathique sont psychogènes¹⁴, et le recours à des interventions pharmacologiques psychoactives est fréquent. Comment chaque patient qui présente un tel problème réagit-il aux soins médicaux qu'il reçoit habituellement?

Le défi grandissant que pose ce genre de multimorbidité est profondément important pour les patients et le système médical^{7,10}. Quand les médecins de soins primaires ne trouvent rien pour expliquer les divers symptômes et ont peu à offrir comme solutions, les patients ressentent habituellement de la frustration et ne savent plus quoi faire. Les visites de suivi se soldent souvent par une demande de consultation à toutes sortes de spécialistes qui se concentrent généralement sur une seule composante du problème du patient: le neurologue explore les maux de tête et le cerveau embrouillé, le gastro-entérologue évalue le malaise abdominal, le rhumatologue se penche sur la fibromyalgie et ainsi de suite. Lorsque les séries de consultations ne produisent pas de constatations objectives, une référence en psychiatrie est souvent suggérée. Quand on leur présente cette recommandation, les patients mécontents perdent parfois confiance en la compétence de leurs médecins et finissent souvent par

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs.
Can Fam Physician 2014;60:e290-3

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the June 2014 issue on page 511.

fréquenter les établissements des praticiens de médecine alternative, ce qui explique la réalité déconcertante qu'il se fait plus de visites aux États-Unis auprès de praticiens de médecines non conventionnelles que chez les médecins de soins primaires¹⁵.

Explorer les origines des maladies

Dans les ouvrages médicaux récents, on traite de plus en plus du changement de paradigme dans la compréhension des origines sous-jacentes des maladies. Plutôt que de se pencher sur la prédestination génomique, au cours de la dernière décennie, de nombreux travaux de recherche ont commencé à explorer les aberrations dans l'épigénome et l'exposome¹⁶ comme sources causales potentielles d'une vaste gamme d'affections chroniques et de la multimorbidité^{14,17,18}. Dans la foulée des récentes données probantes des dernières années voulant que de 70 à 90 % des maladies soient probablement reliées à des déterminants environnementaux¹⁹, le terme exposome a fait son apparition pour désigner la totalité des expositions environnementales tout au long de la vie, et ce, dès la conception, qui pourraient influencer la santé. L'exploration et l'appréciation de ce domaine sont essentielles pour analyser les origines des pathologies et comprendre la source de la pandémie de multimorbidité^{19,20}.

Tout comme les composés toxiques accumulés provenant de l'exposition à la cigarette sont une cause bien établie de divers problèmes de santé, une multiplicité de produits toxiques émanant de nombreuses autres expositions au quotidien se bioaccumulent maintenant chez les gens et causent de nombreux troubles de santé²¹. Pour des raisons pratiques - le confort, la sécurité et l'efficacité - des milliers de produits chimiques synthétiques non testés ont été fabriqués et mis sur le marché au cours des dernières décennies. D'abondantes données probantes publiées dans diverses revues scientifiques et spécialisées en santé publique ont récemment établi que les personnes de nombreux groupes de la population ont été exposées à de nombreux produits chimiques toxiques provenant de l'air qu'ils respirent, des aliments et des boissons qu'ils consomment, de la transmission verticale, de l'exposition cutanée et de composés injectés ou implantés dans leur corps, et les ont bioaccumulés. De plus, le domaine émergent de la nanotoxicologie, une nouvelle discipline qui explore les ravages biochimiques potentiels résultant de l'exposition à certaines nanoparticules^{22,23}, a servi à attirer davantage l'attention sur la diversité grandissante des substances toxiques potentielles. Mais, tout comme a été ignoré pendant longtemps le problème de l'exposition aux cigarettes, initialement décrit par Delarue durant les années 1940²⁴ le problème actuel de l'exposition à d'innombrables sources domestiques et occupationnelles est aussi ignoré par de nombreux cliniciens en dépit de nombreuses données probantes irréfutables.

Par exemple, les Centers for Disease Control and Prevention publient des rapports biennaux mettant en évidence le fait que la plupart des groupes démographiques dans la société américaine ont divers degrés de pollution toxique humaine²⁵. De plus, la recherche sur le sang de cordon et des études sur le lait maternel ont permis

de vérifier, respectivement, une exposition prénatale et une contamination postnatale généralisées²⁶⁻²⁸. Des travaux scientifiques récents confirment que certains agents toxiques résistent à une élimination efficace²⁹ et persistent ainsi dans l'organisme avec un énorme potentiel, même en faibles concentrations³⁰, de perturber une panoplie de processus physiologiques et d'induire une erreur métabolique par des mécanismes, y compris une disruption hormonale^{31,32}, des changements épigénétiques³³, une dysrégulation immunitaire³⁴, la cytotoxicité³⁵, une interférence des enzymes³⁶ et d'autres encore³⁷. La littérature scientifique confirme que ces résultats ont pris la forme d'une érosion chimique largement répandue de la santé humaine²¹, ce qui a incité les Pediatric Academic Societies à affirmer qu'un faible degré d'exposition à la toxicité environnementale pourrait avoir des répercussions sur le fonctionnement de la génération actuelle³⁸. Comment ce phénomène se traduit-il en multimorbidité?

Une incursion dans les dédales de la littérature scientifique révèle des discussions sur un problème appelé pathologie reliée aux sensibilités³⁴ (PRS) ainsi que la description d'un mécanisme causal crédible³⁹ pour expliquer une bonne partie de la pandémie émergente de problèmes de santé multisystémiques⁴⁰. Ce problème se produit lorsque l'accumulation de substances toxiques dans l'organisme humain, habituellement à la suite d'une exposition à des produits chimiques nuisibles, déclenche un état de dysrégulation immunitaire et une hypersensibilité résultant en une disruption physiologique dans divers systèmes d'organes⁴¹⁻⁴³. La pathogenèse concerne un phénomène intrigant appelé la perte de tolérance induite par des substances toxiques^{41,44}, une constatation qui constitue une percée importante en sciences médicales en ce qui a trait aux origines des mécanismes pathologiques.

Lorsque le fardeau de substances toxiques dans une personne atteint un certain seuil, le système immunitaire provoque souvent une inflammation systémique de bas grade accompagnée de changements substantiels dans le profil des cytokines⁴⁵. Cet état d'hypersensibilité s'amplifie et réagit à des expositions provocatrices par la libération d'une décharge de composés bioactifs qui incluent souvent des cytokines pro-inflammatoires^{34,41,44}. Ces molécules de signalisation cellulaire et, dans certains cas, de régulation des gènes peuvent déclencher une cascade de dysrégulations physiologiques dans de nombreux systèmes organiques, causant des manifestations multisystémiques et les problèmes de santé qui en découlent³⁴. La réponse immunitaire anormale pourrait être provoquée par des expositions stimulantes par exemple à certains aliments, produits inhalés ou produits chimiques⁴⁶, et même à des déclencheurs électriques³⁹. La réaction est souvent plus prédominante dans les premières 12 à 24 heures suivant l'exposition au déclencheur et s'atténue habituellement après 3 à 5 jours, si elle n'est pas réactivée. Des données probantes préliminaires font valoir que cette hypersensibilité induite par des substances toxiques est la source sous-jacente de l'épidémie d'allergies qui s'est produite au cours des dernières décennies³⁴.

Discussion sur la multimorbidité idiopathique

Par conséquent, ce qui se présente comme une diversité de morbidités et se solde par l'acquisition d'une collection d'étiquettes diagnostiques⁷ pourrait être en fait la conséquence d'une même cause sous-jacente. Comme tel, le mot multimorbidité s'applique-t-il réellement à ce genre de présentation clinique multisystémique? En l'absence de définitions précises⁴⁷, *multimorbidité* désigne généralement l'occurrence simultanée de 2 problèmes médicaux et plus, constants ou «chroniques», chez une même personne⁴⁸. Une cause unique n'empêche pas nécessairement l'utilisation du mot *multimorbidité*, car une personne qui a une maladie du foie, une cardiomyopathie, un cancer de l'estomac, de l'ostéoporose et une déficience neurologique à cause de l'abus d'alcool, par exemple, est quand même considérée comme ayant une multimorbidité. La plupart des personnes qui ont des problèmes multisystémiques constants vont d'un médecin à l'autre pendant de nombreuses années, cherchant désespérément à trouver des solutions; ces personnes répondent certainement aux critères de problèmes chroniques de l'Organisation mondiale de la Santé, qu'elle décrit comme étant des problèmes de santé qui exigent une prise en charge continue pendant des années ou des décennies⁴⁹. Mais cette PRS est-elle toujours chronique?

Non. Des interventions appropriées pour éviter les déclencheurs et faciliter l'élimination du fardeau de substances toxiques renversent la perte de tolérance induite par ces agents et résultent habituellement en un rétablissement remarquable d'une PRS^{29,34,39}. Par conséquent, à mesure que l'on comprend mieux la source et la prise en charge des problèmes de santé multisystémiques, il y aurait lieu d'examiner plus en profondeur et de sous-classifier le terme *multimorbidité* pour en arriver à un consensus et à une même compréhension de cette étiquette diagnostique⁵⁰. Toutefois, l'utilisation des antidépresseurs et des autres médicaments psychoactifs pour traiter la PRS pourrait exacerber le problème sous-jacent. Étant donné que certaines personnes ayant le polymorphisme nucléotidique du cytochrome P450 dans leur constitution génétique sont particulièrement vulnérables à l'exposition aux produits toxiques en raison de leur bioélimination insuffisante des substances étrangères⁵¹, des doses continues de médicaments pourraient ajouter à leur fardeau de substances toxiques et les rendre ainsi plus sensibles.

Conclusion

Étant donné que la révolution chimique et la bioaccumulation de substances toxiques qui en résultent sont nouvelles, nous sommes la première génération à vivre et à reconnaître la réaction pathophysiologique des dépôts de contaminants. Par ailleurs, la lenteur avec laquelle se produit la transposition du savoir en soins de santé n'a rien de nouveau⁵². En dépit du fait que de nombreux chercheurs, organismes de santé³², gouvernements⁵³ et institutions juridiques⁵⁴ soient au fait du problème des déterminants environnementaux et épigénomiques des maladies^{17,18}, comme la bioaccumulation des substances

toxiques chez l'humain et ses séquelles inhérentes pour la santé²¹, de nombreux cliniciens ne sont pas encore au courant des sciences probantes qui étayent ce défi émergent. Il est problématique que ceux qui sont responsables de fournir des soins de santé soient parfois lents à se familiariser avec l'information scientifique et médicale en évolution. La recherche qui se penche sur le lien entre les produits toxiques environnementaux et le déclin de la santé publique est de plus en plus manifeste dans la littérature scientifique récente, mais elle n'est pas encore enseignée systématiquement dans les facultés de médecine et demeure un territoire inconnu dans le monde occupé de nombreux cliniciens au jour le jour.

Malgré la déférence accordée à des valeurs comme la créativité et la réflexion critique en sciences, il est également évident que peu de professionnels de la médecine tolèrent les idées iconoclastes. De fait, l'histoire de la médecine démontre que le monde médical conventionnel est souvent récalcitrant et s'oppose aux constatations qui menacent le statu quo^{52,55,56}. Qu'importe la puissance des preuves scientifiques, la plupart rejettent la vérité en faveur de ce avec quoi ils se sentent à l'aise ou sont familiers^{52,56-58}. Le rejet des observations de Delarue associant le tabagisme au cancer du poumon dans les années 1940 et 1950²⁴ et la résistance opposée aux liens établis par Warren et Marshall entre les ulcères d'estomac et *Helicobacter pylori* durant les années 1980⁵⁹ sont de récents exemples de ce qu'un auteur médical qualifiait métaphoriquement «d'obstacles à montrer des trucs nouveaux à un vieux chien»⁵⁶. Avec la tendance apparemment réfléchie d'attribuer des présentations non familières à des facteurs psychogènes, de nombreux problèmes, y compris la maladie de Parkinson, l'asthme, la colite ulcéreuse, les migraines, la sclérose en plaques, l'autisme et diverses autres entités cliniques ont, par le passé, été considérées comme étant pathopsychologiques plutôt que pathophysiologiques⁴³.

Malgré le divertissement que m'a apporté cette soirée éducative avec mes collègues, je me suis demandé si la formation parrainée par l'industrie était le meilleur moyen de tenir les médecins au fait des renseignements scientifiques émergents. Si cette approche à la transposition du savoir et le balancier historique entre la recherche et la pratique clinique se poursuivent, on peut s'attendre à ce qu'il faille 1 à 2 générations avant que les professionnels de la santé soient au courant des mécanismes pathophysiologiques documentés et des stratégies de restauration de la santé chez de nombreux cas de multimorbidité. Dans cette éventualité, d'innombrables personnes ayant des problèmes multisystémiques apparemment inexplicables souffriront inutilement et recevront une étiquette erronée de troubles psychiatriques. Au terme de la soirée, 3 choses étaient évidentes: la pandémie de multimorbidité idiopathique est réelle, les coûts des soins de santé augmentent et le cours des actions des fabricants d'antidépresseurs sera probablement en hausse pendant de nombreuses années encore. 🌱

D' Genuis est professeur clinicien à la Faculté de médecine de la University of Alberta à Edmonton.

Intérêts concurrents
Aucun déclaré

Correspondance

D^r Stephen J. Genuis, 2935-66 St, Edmonton, AB T6K 4C1; téléphone 780 450-3504; télécopieur 780 490-1803; courriel sgenuis@ualberta.ca

Les opinions exprimées dans les commentaires sont celles des auteurs. Leur publication ne signifie pas qu'elles sont sanctionnées par le Collège des médecins de famille du Canada.

Références

1. Katerndahl DA, Bell IR, Palmer RF, Miller CS. Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. *Ann Fam Med* 2012;10(4):357-65.
2. Agborsangaya CB, Lau D, Lahtinen M, Cooke T, Johnson JA. Multimorbidity prevalence and patterns across socioeconomic determinants: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2012;12:201.
3. Andrade C, Rao NS. How antidepressant drugs act: a primer on neuroplasticity as the eventual mediator of antidepressant efficacy. *Indian J Psychiatry* 2010;52(4):378-86.
4. American Psychiatric Association DSM-5 Development [site web]. Somatic symptoms disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2014. Accessible à: www.dsm5.org/MeetUs/Pages/SomaticDistressDisorders.aspx. Réf. du 21 février 2013.
5. Stahl SM. Antidepressants and somatic symptoms: therapeutic actions are expanding beyond affective spectrum disorders to functional somatic syndromes. *J Clin Psychiatry* 2003;64(7):745-6.
6. Hawkes N. Better training is needed to deal with increasing multimorbidity. *BMJ* 2012;344:e3336.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380(9836):37-43. Cyberpub. du 10 mai 2012.
8. Genuis SJ, Tymchak M. Approach to patients with unexplained multimorbidity with sensitivities. *Fam Can Physician* 2014;60:533-8.
9. Lehnert T, König HH. Effects of multimorbidity on health care utilization and costs [article en allemand]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 2012;55(5):685-92.
10. Glynn LG, Valderas JM, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P et coll. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract* 2011;28(5):516-23. Cyberpub. du 24 mars 2011.
11. Salisbury C. Multimorbidity: time for action rather than words. *Br J Gen Pract* 2013;63(607):64-5.
12. Thomason C. Changes needed to cope with multimorbidity. *Nurs Times* 2013;109(10):32.
13. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006560.
14. Jakovljevic M, Reiner Z, Milicic D, Crncevic Z. Comorbidity, multimorbidity and personalized psychosomatic medicine: epigenetics rolling on the horizon. *Psychiatr Danub* 2010;22(2):184-9.
15. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M et coll. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 1998;280(18):1569-75.
16. Wild CP. Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1847-50.
17. Paoloni-Giacobino A. Post genomic decade—the epigenome and exposome challenges. *Swiss Med Wkly* 2011;141:w13321.
18. Lioy PJ, Rappaport SM. Exposure science and the exposome: an opportunity for coherence in the environmental health sciences. *Environ Health Perspect* 2011;119(11):A466-7.
19. Rappaport SM, Smith MT. Epidemiology. Environment and disease risks. *Science* 2010;330(6003):460-1.
20. Rappaport SM. Implications of the exposome for exposure science. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011;21(1):5-9.
21. Genuis SJ. The chemical erosion of human health: adverse environmental exposure and in-utero pollution—determinants of congenital disorders and chronic disease. *J Perinat Med* 2006;34(3):185-95.
22. Chuang HC, Juan HT, Chang CN, Yan YH, Yuan TH, Wang JS et coll. Cardiopulmonary toxicity of pulmonary exposure to occupationally relevant zinc oxide nanoparticles. *Nanotoxicology* 2014;8(6):593-604. Cyberpub. du 25 juin 2013.
23. Bulcke F, Thiel K, Dringen R. Uptake and toxicity of copper oxide nanoparticles in cultured primary brain astrocytes. *Nanotoxicology* 2014;8(7):775-85. Cyberpub. du 22 août 2013.
24. Delarue NC. Cigarette smoking: a clinical and public health challenge. II. The public health challenge. *Can Med Assoc J* 1962;87:1018-22.
25. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services. Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2009. Accessible à: www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport.pdf. Réf. du 18 janvier 2009.
26. Environmental Working Group [site web]. Pollution in people: cord blood contaminants in minority newborns. Washington, DC: Environmental Working Group; 2009. Accessible à: www.ewg.org/research/minority-cord-blood-report/bpa-and-other-cord-blood-pollutants. Réf. du 15 avril 2014.
27. Environmental Working Group [site web]. Body burden: the pollution in newborns. Washington, DC: Environmental Working Group; 2005. Accessible à: www.ewg.org/research/body-burden-pollution-newborns. Réf. du 15 avril 2014.

28. Ryan JJ, Patry B, Mills P, Beaudoin NG. Recent trends in levels of brominated diphenyl ethers (BDEs) in human milks from Canada. *Organohalogen Compd* 2002;58:173-6.
29. Genuis SJ. Elimination of persistent toxicants from the human body. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(1):3-18. Cyberpub. du 16 avril 2010.
30. Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect* 2003;111(8):994-1006.
31. Brevini TA, Zanetto SB, Cillo F. Effects of endocrine disruptors on developmental and reproductive functions. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2005;5(1):1-10.
32. Organisation mondiale de la Santé. State of the science of endocrine disrupting chemicals - 2012. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 2013. Accessible à: www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html. Réf. du 20 février 2013.
33. Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *Int J Epidemiol* 2012;41(1):79-105. Cyberpub. du 13 décembre 2011.
34. Genuis SJ. Sensitivity-related illness: the escalating pandemic of allergy, food intolerance and chemical sensitivity. *Sci Total Environ* 2010;408(24):6047-61.
35. Franco R, Sanchez-Olea R, Reyes-Reyes EM, Panayiotidis MI. Environmental toxicity, oxidative stress and apoptosis: ménage à trois. *Mutat Res* 2009;674(1-2):3-22. Cyberpub. du 9 décembre 2008.
36. Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals. *Semin Nephrol* 2003;23(5):500-8.
37. Pall ML. Multiple chemical sensitivity: toxicological questions and mechanisms. Dans: Ballantyne B, Marrs TC, Syversen T, rédacteurs. *General and applied toxicology*. 3^e édition. Londres, Angl: John Wiley & Sons; 2009. p. 2303-52.
38. Coury D. *Biological influences on brain and behavior*. Document présenté à l'assemblée annuelle des Pediatric Academic Societies: Adolescent Medicine; 1^{er} mai 2001; Baltimore, MD.
39. Genuis SJ, Lipp CT. Electromagnetic hypersensitivity: fact or fiction? *Sci Total Environ* 2012;414:103-12. Cyberpub. du 5 décembre 2011.
40. De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, Mariani S, Maiani G et coll. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010;248(3):285-92. Cyberpub. du 27 avril 2010.
41. Ashford N, Miller C. *Chemical exposures. Low levels and high stakes*. 2^e éd. New York, NY: John Wiley & Sons; 1998.
42. Miller CS. Chemical sensitivity: symptom, syndrome or mechanism for disease? *Toxicology* 1996;111(1-3):69-86.
43. Pall ML. *Explaining "unexplained illness." Disease paradigm for chronic fatigue syndrome, multiple chemical sensitivity, fibromyalgia, post-traumatic stress disorder, Gulf War syndrome and others*. New York, NY: Harrington Park Press; 2007.
44. Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance—an emerging theory of disease? *Environ Health Perspect* 1997;105(Suppl 2):445-53.
45. Dantoft TM, Elberling J, Brix S, Szecsi P, Vesterhaug S, Skovbjerg S. An elevated pro-inflammatory cytokine profile in multiple chemical sensitivity. *Psychoneuroendocrinology* 2014;40:140-50. Cyberpub. du 24 novembre 2013.
46. Genuis SJ. Chemical sensitivity: pathophysiology or psychopathology? *Clin Ther* 2013;35(5):572-7. Cyberpub. du 1^{er} mai 2013.
47. Mercer SW, Smith SM, Wyke S, O'Dowd T, Watt GC. Multimorbidity in primary care: developing the research agenda. *Fam Pract* 2009;26(2):79-80.
48. Smith SM, Ferde A, O'Dowd T. Multimorbidity in younger deprived patients: an exploratory study of research and service implications in general practice. *BMC Fam Pract* 2008;9:6.
49. Organisation mondiale de la Santé. *Innovative care for chronic conditions: building blocks for action*. Genève, Suisse: Organisation mondiale de la Santé; 2002.
50. Bopp M, Holzer BM. Prevalence of multimorbidity in Switzerland—definition and data sources [article en allemand]. *Praxis (Berne)* 2012;101(25):1609-13.
51. Potts LF, Cambon AC, Ross OA, Rademakers R, Dickson DW, Uitti RJ et coll. Polymorphic genes of detoxification and mitochondrial enzymes and risk for progressive supranuclear palsy: a case control study. *BMC Med Genet* 2012;13:16.
52. Haynes B, Haynes GA. ACP Journal Club. What does it take to put an ugly fact through the heart of a beautiful hypothesis? *Ann Intern Med* 2009;150(6):JC3-2, JC3-3.
53. Sears ME. The medical perspective on environmental sensitivities. Ottawa, ON: Commission canadienne des droits de la personne; 2007. Accessible à: www.chrc-ccdp.gc.ca/sites/default/files/envsensitivity_en.pdf. Réf. du 15 avril 2014.
54. ME/CFS Australia [site web]. A judge in Spain grants full disability for chemical sensitivities for environmental accident. Hindmarsh, Aust: ME/CFS Australia (SA) Inc; 2010. Accessible à: http://sacfs.asn.au/news/2010/07/07_03_spanish_court_case.htm. Réf. du 12 août 2010.
55. Tatsioni A, Bonitsis NG, Ioannidis JP. Persistence of contradicted claims in the literature. *JAMA* 2007;298(21):2517-26.
56. Doherty S. History of evidence-based medicine. Oranges, chloride of lime and leeches: barriers to teaching old dogs new tricks. *Emerg Med Australas* 2005;17(4):314-21.
57. Heilbron JL. *The dilemmas of an upright man. Max Planck and the fortunes of German science*. Berkeley, CA: University of California Press; 1986.
58. Esselstyn CB Jr. Is the present therapy for coronary artery disease the radical mastectomy of the twenty-first century? *Am J Cardiol* 2010;106(6):902-4.
59. Marshall B. *Helicobacter pioneers: firsthand accounts from the scientists who discovered helicobacters 1892-1982*. Victoria, Aust: Blackwell; 2002.
